

УДК 617.723–006.81.04–085–036.8–084:612.017.11

Изучение влияния препарата амиксин in vitro на рецепторный аппарат лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой

Л. Н. Величко, канд. мед. наук, А. В. Богданова, канд. биол. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: alex_immun@mail.ru

Вступ. Індивідуальний підбір імуномодуючих препаратів і раціональне поєднання фізичних лікувальних факторів з імуномодуючою терапією є важливим завданням клінічної імунології. В даний час при імунотерапії онкологічних хворих використовуються емпіричні підходи до призначення імуномодуючих препаратів. Дослідження ролі деяких молекул у реалізації позитивного лікувального ефекту комбінованої терапії хворих на увеальну меланому дозволило розробити нові підходи до пошуку і розробки комплексних схем лікування з використанням імуномодуляторів. Дослідження молекулярних механізмів активації імунокомпетентних клітин дозволить розробити патогенетично обґрунтовані підходи до лікування хворих на увеальну меланому.

Мета дослідження. Дослідити вплив in vitro препарату Аміксин на експресію молекулярних маркерів активації лімфоїдних клітин CD 5, CD 7, CD 25, CD 38, CD 45, CD 54, CD 95, CD 150 у хворих на увеальну меланому.

Матеріал і методи. Рівень експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів вивчався за допомогою імуноцитогістохімічного ПАП-методу, з використанням панелі моноклональних антитіл CD 5, CD 7, CD 25, CD 38, CD 45, CD 54, CD 95 і CD 150 до і після культивування з препаратом Аміксин. Дослідження проводилось in vitro з лімфоцитами периферичної крові хворих на увеальну меланому n=30. Статистична обробка проводилась за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0, з використанням критерію Ньюмена-Кейлса.

Результати дослідження. Проведені нами дослідження дії in vitro препарату Аміксин на стан експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів периферичної крові у хворих на увеальну меланому виявило вірогідне підвищення показників експресії CD7⁺, CD 25⁺, CD 54⁺, CD 95⁺ після використання вищевказаного препарату.

Так, рівень експресії CD 7⁺ вірогідно збільшився з 26,4±3,8 до (34,1±2,6) %, (p<0,05); CD 25⁺ — з 19,4±3,3 до (28,8±3,1) %, (p<0,01); CD 54⁺ — з 18,3±5,1 до (32,7±2,2) %, (p<0,01); CD 95⁺ з 24,2±6,3 до (36,5±5,4) %, (p<0,05).

Висновок. Розроблений в лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» метод вивчення впливу імуномодуючих препаратів на молекулярний профіль лімфоцитів периферичної крові можна використовувати у клінічній практиці для підбора адекватної імунокоригуючої терапії. Індуктор інтерферону Аміксин може бути використаний у процесі комбінованої терапії (фотокоагуляція+β-аплікаційна терапія) у хворих на увеальну меланому з метою імунологічної корекції.

Ключевые слова: увеальная меланома, Амиксин, молекулярные маркеры активации лимфоцитов, комплексное лечение.

Ключові слова: увеальна меланома, Аміксин, молекулярні маркери активації лімфоцитів, комплексне лікування.

Study of the influence of the drug amixin in vitro on the level of expression of lymphocyte activation markers in the peripheral blood of patients with uveal melanoma

L. N. Velichko, A. V. Bordanova

SI «Filatov's Institute of eye diseases and tissue therapy of NAMN of Ukraine», Odessa (Ukraine)

Introduction. Individual choice of the immunomodulatory drugs and rational combination of physical therapeutic factors with immunomodulatory therapy is an important task of clinical immunology. At present empiric approaches to administration of the immunomodulatory drugs in immunotherapy of oncologic patients.

© Л. Н. Величко, А. В. Богданова, 2015

The investigation of the role of some molecules in realization of positive treatment effect of the combined therapy of patients with uveal melanoma allowed to develop new approaches to search and development of complex schemes of treatment with the use of immunomodulators. The investigations of the molecular mechanisms of the immunocompetent cell activation will allow to develop pathogenetically substantiated approaches to treatment of patients with uveal melanoma.

Objective. *To study the influence of the drug amixin in vitro on the expression of molecular markers of lymphoid cell activation CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺ in patients with uveal melanoma.*

Material and methods. *The level of the expression of molecular markers of lymphocyte activation was studied using immunohistochemical PAP- method with the help of the panel of monoclonal antibodies CD7⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD45⁺, CD54⁺, CD95⁺, CD150⁺ before and after cultivation with the drug amixin. The study was conducted in vitro with lymphocytes of the peripheral blood of patients with uveal melanoma (N=30). The statistic processing was made by the computer program Statistica 6.0 using Newman-Keuls criterium.*

Results. *The studies made on the effect of the drug amixin in vitro on the expression state of molecular markers of lymphocyte activation in the peripheral blood of patients with uveal melanoma revealed authentic increase of the expression indices CD7⁺, CD25⁺, CD54⁺, CD95⁺ after using the above-mentioned drug.*

The level of the expression CD7⁺ reliably increased from 26.4±3.8 % to 34.1±2.6 % (p<0.05); CD25⁺ — from 19.4±3.3 % to 28.8±3.1 %, (p<0.01); CD54⁺ — from 18.3±5.1 % to 32.7±2.2 %, (p<0.01); CD95⁺ -from 24.2±6.3 % to 36.5±5.4 %, (p<0.05).

Conclusion. *The method of the investigation of the influence of immunomodulatory drugs on the molecular profile of lymphocytes in the peripheral blood developed in the immunology laboratory of SI» Filatov's Institute of eye diseases and tissue therapy of NAMN of Ukraine» can be used in the clinical practice for choosing adequate immunocorrection therapy. The interferon inducer amixin can be applied in the process of combined therapy (photocoagulation + β-application therapy) in patients with uveal melanoma or immunocorrection.*

Key words: Uveal melanoma, amixin, molecular markers of lymphocyte activation, complex treatment

Введение. Одним из главных вопросов молекулярной биологии является изучение сосуществования в организме опухолевого процесса и противоопухолевых иммунных механизмов.

Рядом исследований показано, что иммунная система не только не отторгает растущую опухоль, но и активно помогает опухолевой прогрессии [1, 2].

Для запуска противоопухолевых иммунных реакций необходима активация иммунокомпетентных клеток, которая играет ключевую роль в формировании всех защитных механизмов иммунной системы. Активация иммунокомпетентных клеток происходит под влиянием ряда сигналов.

В качестве одного из сигналов выступают опухолевые антигены (АГ).

Местная система защиты органа зрения обеспечивается несколькими иммунологическими феноменами: АСАИД (anterior chamber immune deviation), РСАИД (posterior chamber immune deviation).

При нарушении гематоофтальмического барьера в иммунный ответ вовлекаются периферические органы лимфомиелоидного комплекса. Интраокулярные антигенпредставляющие клетки мигрируют

непосредственно в кровоток через кровеносные сосуды, а затем в селезенку [7, 22].

Клетки, представляющие антиген, секретируют TGF-β, воспалительные хемокины MIP2 и CXCL2, привлекающие в маргинальную зону селезенки нормальные киллерные клетки (NK-клетки). Следующая стадия реализуется с участием В-клеток маргинальной зоны селезенки, в результате чего формируется микроокружение, богатое TGF-β, ИЛ-10, CCL5, привлекающее в эту зону CD4⁺ и CD8⁺ клетки, которые трансформируются в специфические регуляторные Т-клетки, обеспечивающие АСАИД [7, 22].

Вышеуказанные механизмы, лежащие в основе иммунной привилегированности глаза, обеспечивают особенности иммунной защиты, предупреждая разлитие воспалительного процесса в органе зрения, который может привести к поражению высокоспециализированных микроанатомических глазных структур. Срыв защитных иммуносупрессивных механизмов может обусловить развитие воспаленного воспаления.

В глазу роль АГ-презентирующих клеток осуществляют макрофаги, присутствующие в паренхи-

ме радужки и цилиарном теле. АГ-презентирующую функцию могут также выполнять клетки костного мозга, селезенки и клетки Лангерганса при имплантации их в иммунопривилегированные зоны [21, 23, 24].

АГ-презентирующие клетки мигрируют из АГ-несущего глаза и индуцируют Т-клеточную систему, цитотоксические лимфоциты, проникающие в глаз и инфильтрирующие строму опухоли (ТІЛ — лимфоциты, инфильтрирующие опухоль).

В настоящее время доказана роль ТІЛ в деструкции опухоли [10, 11]:

1. Во всех случаях отторжения в строме опухоли присутствуют ТІЛ.

2. ТІЛ активно лизируют клетки-мишени *in vitro*.

3. Адаптивный перенос ТІЛ к иммунокомпетентному носителю опухоли вызывает отторжение опухоли.

ТІЛ представлены различными популяциями лимфоцитов, по мере прогрессирования опухоли количество ТІЛ резко снижается [15].

Для лизиса опухолевых клеток и попадания в опухоль лимфоцитам необходимо преодолеть АСАІD. Устранение АСАІD возможно с помощью ряда цитокинов ИЛ-2, ИЛ-1 и ряда иммунорегуляторных пептидов [10, 11, 18, 20].

Перенос камерной влаги с ИЛ-2, секретиромым лимфомой, из одного глаза с лимфомой мыши-носителя в другой глаз с меланомой В-16 приводит к отмене АСАІD и развитию реакции гиперреагирования замедленного типа с некрозом. Экспериментальные данные также подтверждают возможность устранения АСАІD [16, 17, 19].

Выраженная Т-клеточная инфильтрация стромы опухоли иммунокомпетентными клетками свидетельствует о том, что опухоль распознается иммунной системой. Однако выраженная реакция ТІЛ отнюдь не означает их способности разрушать опухолевые клетки.

Многообразие иммунологических реакций на опухоль обусловлено различными ответами опухоли на инфильтрацию иммунокомпетентными клетками. Опухолевые клетки могут секретировать ряд факторов, блокирующих функциональную активность иммунокомпетентных клеток и вызывающих их анергию.

Под влиянием иммунокомпетентных клеток может возникать стимуляция опухолевого роста. В ряде случаев включение противоопухолевых иммунных реакций приводит к необратимым повреждениям глаза с утратой его функций.

Ранее считалось, что вторичные изменения опухолевой паренхимы злокачественных меланом сосудистой оболочки и ресничного тела являются результатом нарушения обмена веществ в новообразованиях. При этом развитие воспалительных изменений связывают с наличием некроза.

Впервые профессором В. В. Витом [4] было показано, что воспалительные изменения опухолевой паренхимы являются проявлением противоопухолевого иммунного ответа организма, и качественный состав воспалительного инфильтрата коррелирует с прогнозом заболевания [4]. Более поздние исследования подтвердили правильность данного предположения [13, 14].

В ряде случаев противоопухолевые иммунные реакции оказываются достаточными для эффективного распознавания и элиминации опухолевых клеток. Активация специфического противоопухолевого иммунитета реализуется через посредничество дендритных клеток (ДК) и макрофагов. ДК являются высокоспециализированными клетками, основная их функция состоит в поглощении, обработке и презентации АГ эффекторным иммунокомпетентным клеткам. В норме для развития адекватного иммунного ответа необходимо контактное и дистантное взаимодействие ДК и лимфоцита. Контактное взаимодействие осуществляется группой молекул на поверхности клеток. Для развития полноценного противоопухолевого ответа крайне важна экспрессия ряда функциональных молекул [12].

Адекватный противоопухолевый иммунный ответ приводит к лизису опухолевых клеток.

На сегодняшний день актуальной является задача по поиску путей иммунотерапевтического воздействия на молекулярный профиль лимфоцитов с целью его коррекции для улучшения прогноза заболевания. Применению иммунных препаратов должно предшествовать фундаментальное изучение особенностей экспрессии активационных молекул, обеспечивающих реализацию положительного исхода органосохраняющего лечения.

Т-лимфоциты представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу клеток, кардинально различающихся степенью противоопухолевой активности.

Функциональные особенности Т-клеток определяются экспрессией на их мембране различных рецепторов.

Для проведения адекватной иммунотерапии необходимо понимание характера взаимодействия иммунокомпетентных и опухолевых клеток. Без этого сложно или даже невозможно планировать и контролировать эффективность тех или иных видов иммунотерапии у онкологических больных.

Проведенные нами исследования у больных увеальной меланомой позволили выявить прогностически благоприятные иммунологические и молекулярные параметры лимфоцитов, обеспечивающих положительный эффект органосохраняющего лечения [3].

Индивидуальный подбор иммуномодулирующих препаратов и рациональное сочетание физических лечебных факторов с иммуномодулирующей

терапией является важной задачей клинической иммунологии. В настоящее время при иммунотерапии больных опухолевыми заболеваниями используют эмпирические подходы к назначению иммуномодулирующих средств.

Изучение роли ряда молекул в реализации положительного лечебного эффекта комбинированной терапии больных увеальной меланомой позволило разработать новые подходы к поиску и разработке комплексных схем лечения больных увеальной меланомой с использованием иммуномодуляторов.

Продолжается поиск новых дополнительных патогенетических механизмов формирования и прогрессирования опухолевого процесса и возможностей выработки оптимальной тактики лечения больных с опухолевым процессом.

В настоящее время широкое применение в онкологической практике нашли интерфероны. Интерферон — важный цитокин, обеспечивающий противоопухолевую защиту организма, действие которого направлено на стабилизацию и репарацию генома, усиление контроля процесса пролиферации и активацию иммунных механизмов [5, 6]. Индукторы интерферона запускают синтез эндогенного интерферона, избегая побочных эффектов интерферонов [9].

Для индуктора интерферона Амиксина установлено рецептормодифицирующее действие в отношении гиперпластически измененного эндометрия, а также CD K5 при раке простаты [8, 25].

Все это позволяет предположить, что использование индуктора интерферона Амиксин, способного стимулировать собственную систему интерферона организма, может быть целесообразным у больных увеальной меланомой.

Цель исследования: изучить влияние *in vitro* препарата Амиксин на уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой.

Материал и методы

В лаборатории иммунологии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» была разработана методика культивирования лимфоцитов периферической крови с иммуномодулирующими препаратами и последующего определения изменения уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов. Оценка уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови проводилась гистоиммуноцитохимическим методом, с применением панели моноклональных антител CD5, CD7, CD25, CD38, CD45, CD54, CD95, CD150.

Для иммунофенотипирования использовали панель специфических одноименных моноклональных антител:

CD 5⁺ — трансмембранный гликопротеид, молекулярная масса 55 кДа. Экспрессирован на зрелых Т-клетках, большинстве тимоцитов. Функционирует как корцепторная молекула активации, опосредует сигналы, активирующие развитие аутоиммунного процесса;

CD 7⁺ — член молекулярного семейства IgSF с молекулярной массой 40 кДа. Экспрессирован на тимоцитах, зрелых Т-клетках, нормальных киллерах, полипотентных гемопоэтических стволовых клетках, кроветворных и лимфоидных клетках-предшественниках. Функционирует как костимуляторная молекула, индуктор секреции цитокинов, модификатор адгезии клеток, индуктор секреции цитокинов;

CD 25⁺ — трансмембранный гликопротеид, Тас-антиген, высоко О- и N-гликозирированная молекула типа I. Молекулярная масса 55 кДа. Экспрессирован на активированных Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и макрофагах, рецептор ИЛ-2;

CD 38⁺ — одноцепочечная трансмембранная молекула типа II (АДФ-рибозилциклаза). Молекулярная масса 45 кДа. Экспрессируется на большинстве гемопоэтических клеток преимущественно на ранних стадиях дифференцировки и при активации. Высокий уровень экспрессии на плазматических клетках. Функционирует как регулятор активации и пролиферации, зависящий от клеточного микроокружения, участвует в адгезии лимфоцитов и эндотелиальных клеток;

CD 45⁺ — рецептор протеинтирозинфосфатазы — длинная одноцепочечная трансмембранная молекула типа I, общий лейкоцитарный антиген. Молекулярная масса изоформ — 180, 200, 210, 220 кДа. Высокий уровень экспрессии на всех гемопоэтических клетках, особенно высокая плотность экспрессии на лимфоцитах. Участвует в рецептор-опосредуемой активации лимфоцитов;

CD 54⁺ — молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM — 1), член семейства IgSF. Молекулярная масса 90 кДа. Высокий уровень экспрессии на активированных эндотелиальных клетках, клетках некоторых опухолей, умеренный на активированных Т-лимфоцитах, активированных В-лимфоцитах и моноцитах. Экспрессия индуцируется на эпителиальных, эндотелиальных клетках и фибробластах при действии цитокинов;

CD 95⁺ — трансмембранная молекула типа I, с молекулярной массой 45 кДа. Относится к суперсемейству рецепторов ФНО. Высокий уровень экспрессии на активированных Т- и В-клетках. Опосредует сигналы, индуцирующие апоптоз;

CD 150⁺ — одноцепочечная трансмембранная костимулирующая молекула типа I, с молекулярной массой 65–85 кДа. Экспрессируется на тимоцитах, Т- и В-лимфоцитах, дендритических клетках, эндотелиальных клетках. Выполняет функцию костимулирующей молекулы на В-лимфоцитах и дендритических клетках, усиливает пролиферацию этих клеток и выработку иммуноглобулинов.

Разработанная нами методика совместного культивирования лимфоцитов периферической крови больных увеальной меланомой с Амиксином включает следующие этапы:

1. Получение диагностического материала — 3 мл венозной крови.
2. Центрифугирование, с использованием градиента плотности фиколл-верографин (=1,076–1,078), для получения лимфоконцентрата, в течение 15 минут при 2500 об/мин.
3. Отмывание осадка, содержащего лимфоконцентрат, от посторонних примесей в физиологическом растворе в течение 10 минут при 1200 об/мин.
4. Культивация с препаратом Амиксин IC — методом параллельных проб и контрольное культивирование с физиологическим раствором в течение 1 часа.
5. Приготовление мазков.

6. Просушка мазков в течение 2 часов при комнатной температуре, их фиксация в парах 10 % нейтрального формалина (время экспозиции 3 минуты).

7. Промывание в забуференном физиологическом растворе (ЗФР) в течение 5 минут, ингибирование эндогенной пероксидазы путем обработки 10 % раствором H_2O_2 (10 минут).

8. Размещение во влажной камере, нанесение 20 мкл специфичных мкАТ на 2 часа так, чтобы реагент был равномерно распределен по всей площади зоны реакции.

9. Промывание в ЗФР (5 минут) и нанесение 20 мкл кроличьей сыворотки против иммуноглобулинов мыши на 1 час.

10. Промывание в ЗФР (5 минут) и нанесение 20 мкл комплекса, состоящего из пероксидазы хрена и антител к пероксидазе хрена (ПАП- комплекс) на 1 час.

11. Обработка 3,3-диаминобензидином тетрахлорида (10 минут) и окрашивание 1 % раствором метилового зеленого.

12. Микроскопирование при увеличении объектива $\times 80$, окуляра $\times 15$. Клетки, обладающие выявляемым антигеном, связавшимся с пероксидазой хрена, имеют по краю цитоплазмы темный ободок коричневого цвета.

Исследование было проведено *in vitro* с использованием лимфоцитов периферической крови у 30 больных увеальной меланомой.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы «Statistica 9.0». Определялись средние значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Сравнение полученных данных проведено с использованием критерия Ньюмена-Кейлса. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенный нами сравнительный анализ средних значений уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой до и после культивирования с иммуномодулирующим препаратом Амиксин выявил значимое увеличение уровня экспрессии CD 95⁺ (Fas-L) с $24,2 \pm 6,3$ до $(36,5 \pm 5,4)$ % ($p < 0,05$) (рис. 1). Выявлено также значимое увеличение уровня CD 54⁺ молекулы межклеточной адгезии и кооперации (ICAM-1) с $18,3 \pm 5,1$ до $(32,7 \pm 2,2)$ % ($p < 0,01$). После совместного культивирования лимфоцитов периферической крови больных увеальной меланомой с препаратом Амиксин увеличивается уровень экспрессии CD 25⁺ рецептора к ИЛ-2 с $19,4 \pm 3,3$ до $(28,8 \pm 3,1)$ % ($p < 0,01$). Уровень экспрессии ко-стимуляторной молекулы CD 7⁺ увеличился после культивирования лимфоцитов с иммуномодулирующим препаратом Амиксин с $26,4 \pm 3,8$ до $(34,1 \pm 2,6)$ % ($p < 0,05$).

Уровень экспрессии на лимфоцитах периферической крови маркеров активации лимфоцитов CD 5⁺, CD 45⁺ и CD 150⁺ после культивирования лимфоцитов с Амиксином не увеличивался.

Проведенное нами [3] изучение уровня экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной

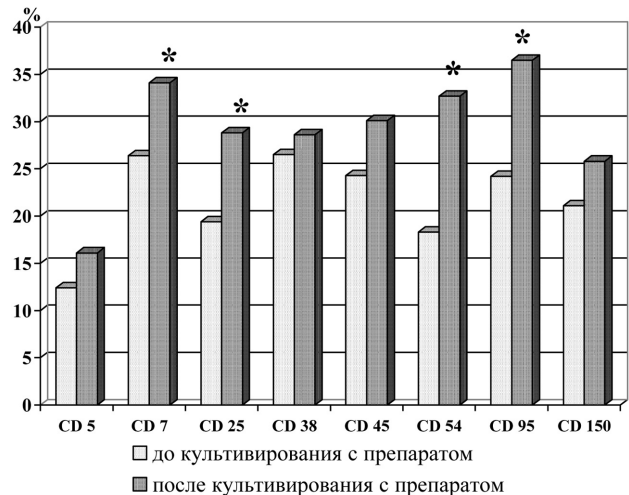


Рис. 1. Динамика уровней экспрессии маркеров активированных лимфоцитов до и после культивирования с иммуномодулятором Амиксин IC (* — различия достоверны по критерию Ньюмена-Кейлса, $n=30$).

меланомой с различной эффективностью органосохраняющего лечения показало, что уровень экспрессии CD 54⁺ и CD 95⁺ значимо выше у пациентов с регрессией меланомы, чем у пациентов с прогрессирующим ростом опухоли.

Создание методики совместного культивирования лимфоцитов периферической крови с иммуностропными препаратами позволило подобрать препарат, повышающий экспрессию CD 54⁺ и CD 95⁺, молекул, обеспечивающих положительный исход органосохраняющего лечения, заключающийся в регрессии опухоли и сохранении глаза.

Данный фенотип лимфоцитов обеспечивает адекватные иммунные реакции, которые обеспечивают эффективное распознавание и элиминацию опухолевых клеток.

Заключение. Разработанная в лаборатории иммунологии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» методика изучения влияния иммуномодулирующих препаратов на молекулярный профиль лимфоцитов периферической крови может быть использована в клинической практике для подбора иммунокорригирующей терапии. Проведенные нами исследования по изучению воздействия *in vitro* препарата Амиксин на состояние экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой, показали достоверное повышение экспрессии CD 7⁺, CD 25⁺, CD 54⁺, CD 95⁺.

Индуктор интерферона Амиксин может применяться в составе комбинированной терапии (фотокоагуляция+β-аппликационная терапия) у больных увеальной меланомой с целью иммунологической коррекции.

Литература

1. **Бережная Н. М.** Система интерлейкинов и рак / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. — Киев: ДИА, 2002. — 224 с.
2. **Бережная Н. М.** Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. — Киев: Наукова думка, 2005. — 790 с.
3. **Величко Л. Н.** Уровень экспрессии молекулярных маркеров активации лимфоцитов периферической крови у больных увеальной меланомой с различной эффективностью органосохраняющего лечения / Л. Н. Величко // Офтальмол. журн. — 2013. — № 5. — С.9–13.
4. **Вит В. В.** Прогностическое значение морфологических признаков иммунного ответа при увеальных меланомах различного клеточного типа / В. В. Вит // Арх. патол. — 1983. — № 7. — С.25–30.
5. **Воронцова А. Л.** Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных / А. Л. Воронцова, Ю. И. Кудрявец // Онкология. — 2000. — Т. 2. — № 1–2. — С.16–20.
6. **Воронцова А. Л.** Роль интерферона в противоопухолевой резистентности / А. Л. Воронцова // Экспериментальная онкология. — 1989. — Т. 11. — № 6. — С.49–54.
7. **Гаврилова Т. В.** Механизмы иммунных нарушений и иммунокоррекции миелопептидами при проникающем ранении глаза / Т. В. Гаврилова, Ю. И. Шилов, В. В. Чуприна и др. // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2009. — № 4. — С.29–35.
8. **Егорова Е. А.** Влияние амиксина на иммунный и рецепторный статус у больных с гиперпластическими процессами эндометрия / Е. А. Егорова, О. Н. Лысенко, Н. В. Стрижова // Winter J. on Immunorehabilitation. — 1999. — № 15. — P.73.
9. **Ершов Ф. И.** Антивирусные препараты / Ф. И. Ершов. — М.: Медицина, 1998. — 200 с.
10. **Зиангирова Г. Г.** Опухоли сосудистого тракта глаза / Г. Г. Зиангирова, В. Г. Лихванцева. — Москва: Последнее слово, 2003. — 456 с.
11. **Лихванцева В. Г.** Роль цитокинов в патогенезе, прогнозе и лечении увеальной меланомы: дис. ... доктора мед. наук / В. Г. Лихванцева. — М., 2001. — 475 с.
12. **Рабсон А.** Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. — М.: Бином, 2006. — 319 с.
13. **Bialasiewicz A. A.** Clinical and histopathological aspects of 113 necrotizing malignant melanomas of the choroid. Part 2: Immunogenetic characterization of T-cell receptor — positive tumor — infiltrating lymphocytes and survival of patients with necrotizing melanomas of the choroids / A. A. Bialasiewicz, J.-X. Ma, G. Richard // Klin. Monatsbl Augenheilkd. — 1998. — V. 213. — № 11. — P.271–277.
14. **Bialasiewicz A. A.** α/β — and γ/δ TCR⁺ lymphocyte infiltration in necrotising choroidal melanomas / A. A. Bialasiewicz, J.-X. Ma, G. Richard // Br. J. Ophthalmol. — 1999. — V. 83. — P.1069–1073.
15. **Dunne B. M.** MDR1 expression is associated with adverse survival in melanoma of the uveal tract / B. M. Dunne, M. McNamara, M. Clynes et al. // Hum. Pathol. — V. 29. — 1998. — № 6. — P.594–598.
16. **Ferguson T. A.** The immune response and the eye: The ACAID inducing signal is dependent on the nature of the antigen / T. A. Ferguson, J. M. Herndon // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1994. — V.35. — № 7. — P.3085–3095.
17. **Karre K.** Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy / K. Karre, H. G. Ljunggren, G. Piontek, R. Kiessling // Nature. — 1986. — V. 319. — P.675–678.
18. **Niederhorn J. Y.** Exogenous recombinant interleukin-2 abrogates anterior-chamber-associated immune deviation / J. Y. Niederhorn // Transplantation. — 1987. — V.43. — № 4. — P.523–528.
19. **Niederhorn J. Y.** Immune privilege and immune regulation in the eye / J. Y. Niederhorn // Adv. Immunol. — 1990. — V.48. — № 1. — P.191–226.
20. **Owen-Schaub L. B.** Lymphokine-activated killer cell cytotoxicity necrosis factor a and interleukin 2 in the generation of human activation of human cytotoxic lymphocytes: Effect of tumor synergy of tumor necrosis factor and interleukin 2 in the generation of human lymphokine-activated killer cell cytotoxicity / L. B. Owen — Schaub, J. U. Gutterman, E. A. Grimm // Cancer Res. — 1988. — V.48. — № 5. — P.788–792.
21. **Streilein J. W.** Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature / J. W. Streilein // Nature Reviews Immunology. — 2003. — V.3. — № 11. — P.879–889.
22. **Streilein J. W.** Immune regulation and the eye: a dangerous compromise / J. W. Streilein // FASEB J. — 1987. — V.1. — P.199–208.
23. **Wilbanks G. A.** Studies on the induction of anterior chamber — associated immune deviation (ACAID). 1. Evidence that an antigen — specific, ACAID — inducing, cell — associated signal exists in the peripheral blood / G. A. Wilbanks, J. W. Streilein // J. Immunol. — 1991. — V.146. — № 8. — P.2610–2617.
24. **Williamson J. S.** Induction of delayed hypersensitivity to alloantigens coinjected with Langerhans cells into the anterior chamber of the eye. Abrogation of anterior chamber — associated immune deviation / J. S. Williamson, J. W. Streilein // Transplantation. — 1989. — V.47. — № 3. — P.519–524.
25. **Wissing M. D.** Small — molecule screening of PC3 prostate cancer cells identifies tilorone dihydrochloride to selectively inhibit cell growth based on cyclin — dependent kinase 5 expression / M. D. Wissing, T. Dadon, E. Kim et al. // Oncol. Rep. — 2014. — V.32. — № 1. — P.419–424.

Поступила 30.10.2014

References

1. **Berezhnaia NM, Chekhun VF.** Interleukins system and cancer. Kiev: DIA; 2002. 224 p.
2. **Berezhnaia NM, Chekhun VF.** Immunology of malignant growth. Kiev: Naukova dumka; 2005. 790 p.
3. **Velichko LN.** The expression level of lymphocyte activation molecular markers in peripheral blood of patients with uveal melanoma with varying efficiency preserving therapy. Oftalmol Zh. 2013;5:9–13. In Russian.

4. **Vit VV.** Prognostic significance of morphological features of the immune response of uveal melanoma with different cell types. *Arkh Patol.* 1983;7:25–30. In Russian.
5. **Vorontsova AL, Kudryavets YuI.** Interferon as an important element of optimizing the treatment of cancer patients. *Onkologiya.* 2000;2(1–2):16–20. In Russian.
6. **Vorontsova AL.** The role of interferon in antitumor resistance. *Ekspierimentalnaiia onkologiya.* 1989;11(6):49–54. In Russian.
7. **Gavrilova TV, Shilov YuI, Churina VV et al.** Mechanisms of immune disorders and immune myelopeptides correction in penetrating wounds of the eye. *Refraktsionnaia khirurgiia I oftalmologiya.* 2009;4:29–35. In Russian.
8. **Egorova EA, Lysenko ON, Strizhova NV.** Influence of amiksin on the immune and hormone receptor status in patients with endometrial hyperplasia Winter J. on Immunorehabilitation. 1999;15:73. In Russian.
9. **Ershov FI.** Antiviral medications. M.:Meditsina; 1998. 200 p.
10. **Ziangirova GG, Likhvantseva VG.** Tumor of the vascular tract of the eye. Moscow: Posledneie slovo; 2003. 456 p.
11. **Likhvantseva VG.** The role of cytokines in the pathogenesis, prognosis and treatment of uveal melanoma: thesis for Doctor of Med Science. M.; 2001. 475 p.
12. **Rabson A, Roitt A, Delves P.** Really Essential Medical Immunology. M.:Binom; 2006. 319p.
13. **Bialasiewicz AA, Ma J-X, Richard G.** Clinical and histopathological aspects of 113 necrotizing malignant melanomas of the choroid. Part 2: Immunogenetic characterization of T-cell receptor — positive tumor — infiltrating lymphocytes and survival of patients with necrotizing melanomas of the choroids. *Klin. Monatsbl Augenheilkd.* 1998;213(11):271–7.
14. **Bialasiewicz A A, Ma J-X, Richard G.** α/β — and γ/δ TCR+ lymphocyte infiltration in necrotising choroidal melanomas. *Br. J. Ophthalmol.* 1999;83:1069–73.
15. **Dunne BM, McNamara M, Clynes M et al.** MDR1 expression is associated with adverse survival in melanoma of the uveal tract. *Hum. Pathol.* 1998;29(6):594–8.
16. **Ferguson TA, Herndon JM.** The immune response and the eye: The ACAID inducing signal is dependent on the nature of the antigen. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994;35(7):3085–95.
17. **Karre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R.** Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature.* 1986;319:675–8.
18. **Niederhorn JY.** Exogenous recombinant interleukin-2 abrogates anterior-chamber-associated immune deviation. *Transplantation.* 1987;43(4):523–8.
19. **Niederhorn JY.** Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv. Immunol.* 1990;48(1):191–226.
20. **Owen-Schaub LB, Gutterman JU, Grimm EA.** Lymphokine-activated killer cell cytotoxicity necrosis factor α and interleukin 2 in the generation of human activation of human cytotoxic lymphocytes: Effect of tumor synergy of tumor necrosis factor and interleukin 2 in the generation of human lymphokine-activated killer cell cytotoxicity. *Cancer Res.* 1988;48(5):788–92.
21. **Streilein JW.** Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nature Reviews Immunology.* 2003;3(11):879–89.
22. **Streilein JW.** Immune regulation and the eye: a dangerous compromise. *FASEB J.* 1987;1:199–208.
23. **Wilbanks GA, Streilein JW.** Studies on the induction of anterior chamber — associated immune deviation (ACAID). 1. Evidence that an antigen — specific, ACAID — inducing, cell — associated signal exists in the peripheral blood. *J. Immunol.* 1991;146(8):2610–7.
24. **Williamson JS, Streilein JW.** Induction of delayed hypersensitivity to alloantigens coinjected with Langerhans cells into the anterior chamber of the eye. Abrogation of anterior chamber — associated immune deviation. *Transplantation.* 1989;47(3):519–24.
25. **Wissing MD, Dadon T, Kim E et al.** Small — molecule screening of PC3 prostate cancer cells identifies tilorone dihydrochloride to selectively inhibit cell growth based on cyclin — dependent kinase 5 expression. *Oncol. Rep.* 2014;32(1):419–24.

Received 30.10.2014