

УДК 617.723–006.81.04–085:615.37

Иммунотомулирующие эффекты индукторов интерферона у больных увеальной меланомой в процессе комбинированного органосохраняющего лечения

Л. Н. Величко, канд. мед. наук, В. В. Вит, д-р мед. наук, проф., А. П. Малецкий, д-р мед. наук, проф., А. В. Богданова, канд. биол. наук

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

Вступ. В останні роки в онкології накопичилася велика кількість інформації, що свідчить про значну роль порушень механізмів імунологічного контролю в ініціації та розвитку пухлинного процесу. Накопичений досвід органозберігаючого лікування свідчить про те, що системний підхід до лікування хворих дозволить не тільки розширити можливості органозберігаючого лікування, але і поліпшити прогноз щодо життя хворого.

Метою цього дослідження було вивчення імуномодуючої дії індуктора інтерферону (тілорона) в комплексному лікуванні хворих на увеальну меланому.

Матеріал і методи. Дослідження проведено у 83 хворих на увеальну меланому, які проходили лікування в онкологічному відділенні ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Хворі були розділені на дві групи. Перша група складалася з 43 хворих на увеальну меланому, фотокоагуляцію і β-терапію яким проводили на тлі тілорону. Друга група (контрольна) складалася з 40 хворих, які отримували фотокоагуляцію і β-терапію без імунологічної корекції. У пацієнтів з увеальною меланомою проводилося дослідження імунологічного статусу в динаміці до початку лікування, через 3 місяці, 6 і 9 місяців.

Результати. Імунологічні показники до початку лікування в досліджуваних групах характеризувалися зниженням процентного вмісту CD 8 (T — супресорів / цитотоксичних клітин) в порівнянні з групою здорових осіб, збільшенням імунорегуляторного індексу (CD 4 / CD 8) порівняно з нормою, зниженням процентного вмісту природних кілерів (CD 16) відносно здорових осіб. Показники гуморального імунітету до початку лікування характеризувалися збільшенням концентрації Ig A в обох групах відносно здорових осіб.

Включення тілорону в комплекс лікування хворих на увеальну меланому дозволяє нормалізувати імунологічний статус, зокрема, вміст T — супресорів / цитотоксичних клітин (CD 8), природних кілерів (CD 16), усунути дисбаланс субпопуляцій лімфоцитів з нормалізацією імунорегуляторного індексу (CD 4 / CD 8). Відзначається нормалізація концентрації Ig A.

Заключення. Індуктор інтерферону тілорон може бути включений в комплекс лікування хворих на увеальну меланому як імунокоригуючий засіб, що сприяє підвищенню протипухлинної резистентності.

Ключевые слова: увеальная меланома, иммунологическая коррекция, индуктор интерферона.

Ключові слова: увеальна меланома, імунологічна корекція, індуктор інтерферону.

Immunomodulating effect of adjuvant interferon inducers in patients receiving combined photocoagulation/ strontium-90 brachytherapy organ-saving treatment for uveal melanoma

L. N. Velychko, Cand. Sc. (Med), V. V. Vit, Dr. Sc. (Med), Prof., A. P. Maletskyi, Dr. Sc. (Med), Prof., A. V. Bogdanova, Cand. Sc. (Biol).

Filatov Eye Disease and Tissue Therapy Institute, Odessa

Background: A great deal of evidence has been accumulated over the last decade indicating that a failure of immunologic control mechanisms plays an important role in the tumor initiation and growth. Our experience argues that a systemic approach to the treatment of cancer will allow not only the enhancement

of capabilities of the organ-saving treatment, but also the improvement of prognosis for survival time.

Purpose: To investigate the immunomodulating effect of adjuvant interferon inducer, tilorone, in patients receiving the combined photocoagulation/strontium-90 brachytherapy treatment for uveal melanoma.

Materials and Methods: This prospective study involved 83 uveal melanoma patients of the Filatov institute oncology department. They were divided into two groups comprising 43 patients who received the combined treatment with adjuvant tilorone therapy, and 40 patients whose disease was managed by the combined treatment alone, respectively. The immunological status was determined at the baseline, and at 3-, 6-, and 9-month time points of the study.

Results: In both groups, the baseline immunological features were decreased CD8 (suppressor T cells/ cytotoxic T cells) percentage, increased CD4/CD8 ratio, and subnormal CD16 (natural killer cells) percentage, whereas the baseline humoral immunity features were increased IgA levels with respect to healthy controls. When used as an adjuvant to the combined treatment for uveal melanoma, tilorone offers benefit beyond the combined treatment alone with respect to normalization of the immunological status of the patients (including normalization of suppressor T cells/ cytotoxic T cells (CD8) percentage, NK cells (CD16) percentage, and CD4/CD8 ratio). Additionally, normalization of IgA levels is observed.

Conclusion: Tilorone can be integrated into a complex modality approach for uveal melanoma treatment as an immune correction agent with the anti-tumor resistance-enhancing capacity.

Key words: uveal melanoma, immunological correction, interferon inducer.

Введение. В последние годы в онкологии накопилось большое количество информации, свидетельствующей о значительной роли нарушений механизмов иммунологического контроля в инициации и развитии опухолевого процесса.

В настоящее время состоянию противоопухолевой резистентности организма, включающей неспецифические и специфические механизмы иммунологической реактивности, отводят ведущую роль в патогенезе увеальной меланомы глаза [3, 5].

Накопленный опыт органосохраняющего лечения свидетельствует о том, что системный подход к лечению больных позволит не только расширить возможности органосохраняющего лечения, но и улучшить прогноз в отношении продолжительности жизни больного [11].

Назначение препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуотропной активностью, при проведении основных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями и нарушенной иммунной системой, а также в период ремиссии с целью профилактики рецидивов и метастазов является необходимым элементом лечения больных увеальной меланомой. Иммунотерапию проводят, прежде всего, для восстановления нарушенных функций иммунной системы и последующей элиминации опухолевых клеток. Этот вид лечения действует на клетки новообразований опосредованно через активацию иммунной системы в целом и прямо — через активацию функций ее клеток — киллеров, не повреждая нормальные клетки организма. Эффект от приме-

нения иммунотерапевтических средств не зависит от фазы деления опухолевой клетки и не подчиняется линейной зависимости, как это происходит, например, при проведении лучевой терапии.

В настоящее время интерферон (ИФН) и его индукторы могут рассматриваться как наиболее эффективные средства неспецифической терапии опухолевых заболеваний глаза.

Индукторы интерферона делятся на группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, объединенных способностью вызывать образование ИФН, обладают антитуморогенными, противовирусными, иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами.

Применение индукторов интерферона имеет ряд преимуществ перед использованием рекомбинантных препаратов ИФН.

Индуктор ИФН тилорон способствует синтезу собственных α , β и γ интерферонов, не обладающих антигенностью, их синтез находится под контролем интерлейкинов и белков — репрессоров и не достигает уровня, способного оказывать повреждающее действие на организм [1, 9].

Кроме того, индукторы ИФН не стимулируют неспецифическую цитотоксичность, не усиливают аутоиммунный ответ организма [2].

Иммунодепрессия, развивающаяся при росте злокачественной опухоли, выдвигает перед иммунотерапией рака одну из важнейших задач — изучение в клинике препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, но лишенных цитопенического действия на иммунокомпетент-

ные клетки. Введение больших доз рекомбинантного ИФН может привести к цитопении [8, 9].

Исследования, проведенные рядом авторов [8, 16], показали, что тилорон проявляет противоопухолевую активность в отношении ряда перевиваемых опухолей, включая асцитическую форму карциномы Эрлиха, подавляет развитие лейкозов и опухолей, индуцированных вирусами, и при этом не вызывает угнетения кроветворения.

Взаимодействие ИФН с клеткой осуществляется через специфические рецепторы, имеющие высокий аффинитет к ИФН. Видовая специфичность ИФН определяется структурой рецептора и может преодолеваться введением ИФН в липосомы. Количество рецепторов на клетке колеблется от нескольких десятков до нескольких тысяч. Их экспрессия на мембране является функциональным свойством и может подавляться при введении больших доз (выше 6 млн ЕД), восстанавливаясь через 48 часов [8].

In vitro тилорон индуцирует интерферон в культурах компетентных клеток. Уровень индукции зависит от типа клеток и, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах [10, 18].

Тилорон относится к низкомолекулярным соединениям класса флуоренов и проникает через гематоэнцефалический барьер. При пероральном применении пик накопления интерферона в крови отмечается через 12–18 часов с полным исчезновением его из кровотока через 48 часов. Максимальные уровни интерферона зарегистрированы в кишечнике и печени. Основными продуцентами интерферона в ответ на пероральное введение тилорона являются клетки эпителия, гепатоциты, Т-лимфоциты и гранулоциты [9].

В ряде исследований [15, 19] показано, что под влиянием тилорона улучшалось течение воспалительного процесса, активировались макрофаги, увеличивалось количество противовоспалительных цитокинов, повышалась секреция лизосомальных ферментов.

Из литературных данных известно [12, 17], что тилорон способен стимулировать цитолитическую активность лимфоцитов. Введение тилорона стимулирует антителообразование, а также восстанавливает соотношение Т-хелперов / Т-супрессоров [9, 16]. Под действием тилорона отмечается стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга, а также синтеза мембранных рецепторов [1, 2].

В ряде исследований показано, что интерлейкин 2 обладает способностью при инкубации с лимфоцитами генерировать субпопуляцию цитолитических лимфоцитов — ЛАК клеток. Было также установлено, что тилорон способен стимулировать цитолитическую активность лимфоцитов. По аналогии между действием на лимфоциты тилоро-

на и интерлейкина 2 был проведен сравнительный анализ белков, выделяемых ЛАК клетками и тилорон-индуцированными лимфоцитами. Установлено, что оба типа клеток способны реализовывать как контактный, так и секреторный пути лизиса [13, 17].

В процессе органосохраняющего лечения больных увеальной меланомой отмечается активация иммунной системы, что подтверждается морфологическими исследованиями, свидетельствующими об увеличении количества иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих паренхиму опухоли после воздействия физических факторов [5].

В литературе имеются многочисленные сведения о том, что использование интерферонов улучшает результаты противоопухолевой терапии [4, 6, 11].

В настоящее время индукторы интерферона активно используются в лечении опухолевых заболеваний [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение иммуномодулирующего действия индуктора интерферона (тилорона) в комплексном лечении больных увеальной меланомой.

Материал и методы

Исследование проведено у 83 больных увеальной меланомой, проходивших лечение в онкологическом отделении ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины».

Больные увеальной меланомой были разделены на две группы. Первая группа состояла из 43 больных увеальной меланомой, фотокоагуляцию и β -терапию которым проводили на фоне тилорона. Вторая группа (контрольная) включала 40 больных, получавших фотокоагуляцию и β -терапию без иммунологической коррекции.

Тилорон назначался в дозе 125 мг 2 раза в неделю, два дня подряд, в течение пяти недель, на один курс — 1,25 г препарата. Затем с месячными перерывами больной получал всего 5 курсов.

У пациентов с увеальной меланомой проводилось исследование иммунологического статуса [7] до начала лечения и в динамике через 3 месяца, 6 и 9 месяцев.

У пациентов с увеальной меланомой, получавших тилорон на фоне комбинированной терапии, исходное состояние опухоли было достоверно выше и составило 7,4 (SD 3,1) мм, против 5,8 (SD 2,9) мм у пациентов, не получавших тилорон ($p=0,001$). Объем опухоли в группе получавших тилорон был также значительно больше и составил 66,8 (SD 32,7) мм³, а в группе сравнения 52,8 (SD 31,2) мм³, $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение

Показатели Т-клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов в группе больных, принимавших тилорон, в динамике наблюдения представлены в таблице 1, а в группе больных, не принимавших тилорон, в таблице 2.

Как следует из этих таблиц, иммунологические показатели до начала лечения в исследуемых группах характеризовались снижением процентного содержания CD 8 (Т-супрессоров/цитотоксических

Таблица 1. Показатели Т-клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов у больных увеальной меланомой, проходивших комбинированную терапию (фотокоагуляция+β-терапия) на фоне индуктора интерферона (M±SD, n=43)

Показатели иммунитета (относительные значения)	Сроки исследования				Контрольная группа здоровых доноров (n=16)
	до лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 9 месяцев	
CD3 — Т-клетки (%)	62,8±12,4	65,6±14,2	67,2±16,2	68,9±17,1	64,4±6,3
CD4 — Т-хелперы (%)	44,6±10,8	46,4±10,2	48,2±12,3	46,8±10,4	42,1±6,8
CD8 — Т-супрессоры/цитотоксические клетки (%)	9,2±4,8↓	11,2±3,9	12,6±8,9	11,6±4,8	16,5±5,1
CD4/CD8 — иммунорегуляторный индекс	4,8±2,4↑	4,0±2,8	3,8±2,4	4,0±2,6	3,0±1,4
CD16 — естественные киллеры (%)	8,0±4,2↓	12,4±3,8*	14,8±4,2*	16,8±4,4*	16,4±5,4
CD19 — В — клетки (%)	14,4±4,8	13,8±3,6	14,2±3,8	16,2±2,9	16,6±3,4
Фагоцитарная активность нейтрофилов (%)	64,0±16,2	68,2±15,4	72,8±14,8*	70,4±14,6*	68,4±8,2
Ig A (г/л)	2,2±0,8↑	1,8±0,6	1,9±0,4	2,0±0,6	1,9±0,5
Ig M (г/л)	1,2±0,4	0,8±0,4	0,9±0,3	0,8±0,3	0,8±0,2
Ig G (г/л)	11,8±4,1	14,3±2,8	15,2±4,1	16,2±4,4	13,9±2,5

Примечание: * — достоверность различий < 0,05 по сравнению с группой больных, не получавших тилорон (таблица 2); ↓ — снижение значений относительно контрольной группы; ↑ — повышение значений относительно контрольной группы.

Таблица 2. Показатели Т-клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов у больных увеальной меланомой, проходивших комбинированную терапию (фотокоагуляция+β-терапия) без иммунотерапии (M±SD, n=40)

Показатели иммунитета (относительные значения)	Сроки исследования				Контрольная группа здоровых доноров (n=16)
	до лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 9 месяцев	
CD3 — Т-клетки (%)	60,0±11,2	62,0±12,2	64,2±14,2	62,8±15,4	64,4±6,3
CD4 — Т-хелперы (%)	42,8±14,2	44,9±12,4	40,8±10,4	46,2±11,2	42,1±6,8
CD8 — Т-супрессоры/цитотоксические клетки (%)	8,4±5,4↓	8,2±3,8↓	8,6±4,2↓	9,4±4,0↓	16,5±5,1
CD4/CD8 — иммунорегуляторный индекс	5,4±2,8↑	5,5±2,6↑	4,7±2,4↑	14,9±2,9↑	3,0±1,4
CD16 — естественные киллеры (%)	8,2±5,2↓	8,4±4,2↓	9,2±3,8↓	8,6±5,0↓	16,4±5,4
CD19 — В — клетки (%)	14,2±4,6	12,8±4,2	12,3±3,7	15,2±4,0	16,6±3,4
Фагоцитарная активность нейтрофилов (%)	62,0±15,6	64,1±8,2	60,8±11,0	64,6±10,4	68,4±8,2
Ig A (г/л)	2,4±0,9↑	2,8±0,8↑	2,9±0,6↑	2,6±0,9↑	1,9±0,5
Ig M (г/л)	0,9±0,4	1,0±0,2	1,2±0,4↑	1,0±0,3	0,8±0,2
Ig G (г/л)	12,2±3,6	14,8±3,8	14,6±4,0	12,8±2,8	13,9±2,5

Примечание: ↓ — снижение значений относительно контрольной группы; ↑ — повышение значений относительно контрольной группы.

клеток) по сравнению с группой здоровых лиц, увеличением иммунорегуляторного индекса (CD 4 / CD 8) по сравнению с нормой, а также снижением процентного содержания естественных киллеров (CD 16) относительно здоровых лиц. Показатели гуморального иммунитета до начала лечения характеризовались увеличением концентрации Ig A в двух группах по сравнению со здоровыми лицами.

Исследование иммунологических показателей в динамике показало, что через три месяца после приема тилорона у больных увеальной меланомой процентное содержание Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD 8) достигло уровня нормы, а в группе пациентов, не принимавших тилорон, данный показатель остался ниже уровня нормы.

Процентное содержание естественных киллеров (CD 16) через три месяца после лечения тилороном достигло уровня нормы и значительно превышало их уровень в группе пациентов, не получавших тилорон, — 12,4±3,8 против 8,4±4,2 % (p<0,05).

Через 3 месяца после начала лечения в группе пациентов с увеальной меланомой, получавших тилорон, отмечена нормализация концентрации Ig A, тогда как в группе сравнения концентрация Ig A была выше уровня нормы.

У пациентов с увеальной меланомой, получавших тилорон, при динамическом наблюдении через 6 и 9 месяцев, отмечено сохранение процентного содержания Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD 8) и иммунорегуляторного индекса в пределах нормы.

У пациентов с увеальной меланомой, не получавших тилорон, процентное содержание Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD 8) оставалось ниже уровня нормы через 6 и 9 месяцев наблюдения. В данной группе больных при динамическом наблюдении через 6 и 9 месяцев иммунорегуляторный индекс был выше уровня нормы. Динамическое наблюдение за содержанием естественных киллеров (CD 16) через 6 месяцев у боль-

ных увеальной меланомой, получавших тилорон, обнаружило достоверное увеличение данного показателя по сравнению с пациентами, не получавшими иммунологическую коррекцию, и составило $(14,8 \pm 4,2) \%$ против $(9,2 \pm 3,8) \%$ ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность была отмечена и через 9 месяцев. Содержание естественных киллеров (CD 16) было достоверно выше у больных, получавших иммунологическую коррекцию. Данный показатель составил $(16,8 \pm 4,4) \%$ против $8,6 \pm 5,0$ ($p < 0,05$).

Фагоцитарная активность нейтрофилов к 6 и 9 месяцам наблюдения достоверно повышалась в группе больных, получавших тилорон, по сравнению с контрольной группой.

Концентрация Ig A в группе пациентов, не получавших тилорон, превышала уровень нормы во все сроки наблюдения — 3, 6 и 9 месяцев, тогда как в группе пациентов, проходивших иммунологиче-

скую коррекцию, включающую тилорон, отмечена стабилизация данного показателя на уровне нормы.

Выводы

1. Включение тилорона в комплекс лечения больных увеальной меланомой позволяет нормализовать их иммунологический статус, в частности, содержание Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD 8), естественных киллеров (CD 16), устранить дисбаланс субпопуляций лимфоцитов с нормализацией иммунорегуляторного индекса (CD 4 / CD 8). Отмечается также нормализация концентрации Ig A.

2. Индуктор интерферона тилорон может быть включен в комплекс лечения больных увеальной меланомой как иммунокорригирующее средство, способствующее повышению противоопухолевой резистентности.

Литература

1. Амиксин — возможность и перспективы применения в клинической практике [Информационно-аналитический сборник]. — Одесса, 2001. — 36 с.
2. Амиксин: опыт применения в клинической практике. Рекомендации для врачей [Под общ. ред. акад НАНУ С. А. Андронати]. — Одесса, 2003. — 60 с.
3. Величко Л. М. Иммунокорекция $\alpha 2\beta$ -интерфероном — важный компонент лечения больных с увеальной меланомой / Л. М. Величко, В. В. Вит, А. П. Малецкий, О. И. Драгомیرهцька // Онкологія. — 2000. — Т. 2. — № 2. — С. 64–67.
4. Величко Л. М. Иммунокорекция $\alpha 2\beta$ -интерфероном — элемент оптимізації лікування хворих на увеальну меланому: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.07 «Онкологія» / Л. М. Величко. — Київ, 2000. — 19 с.
5. Вит В. В. Опухолевая патология органа зрения / В. В. Вит. — Одесса: Астропринт, 2009. — Т. 1. — 610 с.
6. Воронцова А. Л. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных / А. Л. Воронцова, Ю. И. Кудрявец // Онкологія. — 2000. — Т. 2. — № 1–2. — С. 16–20.
7. Глузман Д. Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д. Ф. Глузман, Л. М. Складенко, В. А. Надгорная, И. А. Крячок. — Киев: Морион, 2003. — С. 6–15.
8. Григорян С. С. Клиническая эффективность индукторов интерферона / С. С. Григорян, Ф. И. Ершов // Современные аспекты применения интерферонов. — М., 1990. — С. 24.
9. Ершов Ф. И. Противовирусные средства / Ф. И. Ершов, Н. П. Чижов, Э. Б. Тазулахова. — Санкт — Петербург: СПб, 1993. — 104 с.
10. Ляхов С. А. Интерферон-индуцирующие свойства моно- и бис-акридинов / С. А. Ляхов, Л. А. Литвинова, Я. И. Сувейздис, Л. И. Рыбалко, С. Т. Дядюн // Хим. — фарм. журн. — 2000. — Т. 34. — № 9. — С. 20–21.
11. Малецкий А. П. Ефективність органозберігаючого лікування хворих увеальною меланомою залежно від клініко-морфологічних характеристик пухлини та протипухлинної резистентності організму: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.01.18 «Очні хвороби» / А. П. Малецкий. — Одеса, 2001. — 32 с.
12. Оспельникова Т. П. Системы интерферона и иммунитета при воспалительных гинекологических заболеваниях. Коррекция нарушений индукторами интерферона: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / Т. П. Оспельникова. — М., 1998. — 18 с.
13. Отчет об изучении действия препарата Амиксин на лимфоциты человека. Институт биоорганической химии РАН, Институт биологии гена РАН. — Москва, 2001.
14. Полякова С. И. Иммунокорригирующее действие препарата Амиксин в комплексном лечении больных эпителиальными опухолями слезной железы / С. И. Полякова, Л. Н. Величко // Офтальмол. журн. — 2009. — № 4. — С. 50–53.
15. Тазулахова Э. Б. Эффект низкомолекулярных индукторов интерферона при эксперименте у мышей / Э. Б. Тазулахова, А. М. Сайиткулов, И. Ф. Баринский и др. // Вопр. вирусологии. — 1988. — № 2. — С. 179–181.
16. Филипова Т. О. Фармакологическая активность и некоторые механизмы действия новых синтетических иммуномодуляторов: автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра биол. наук: спец. 14.03.08 / Т. О. Филипова. — Одесса, 1996. — 47 с.
17. Algarra I. Effect of in vivo activation of natural killer (NK) cells by a tilorone analogue on the survival of mice injected intravenously with different experimental murine tumours / I. Algarra, A. González, M. Pérez, J. J. Gaforio, F. Garrido // Clin. Exp. Immunol. — 1996. — V. 103. — № 3. — P. 499–505.
18. Degre M. Interferon induction in human cell cultures by small molecular inducers (tilorone and acridines) / M. Degre, E. T. Gláz // Acta Pathologica et Microbiologi-

ca Scandinavica. Section B. — 1977. — V. 85. — № 3. — P. 189–194.

19. **Gupta D. K.** Tilorone acts as a lysosomotropic agent in fibroblasts / D. K. Gupta, V. Gieselmann, A. Hasilik, K. von

Figura // Hoppe — Seyler's Z. Physiol. Chem. — 1984. — V.365. — № 8. — P. 859–866.

Поступила 25.03.2015

References

1. [Amixin: possibility to use and prospects of using in clinical practice]. Collected analytical articles. Odessa, 2001. 36 p. Russian.
2. **Andronati SA**, editor. [Clinical practice experience with amixin therapy]. Recommendations for doctors. Odessa, 2001. 60 p. Russian.
3. **Velychko LM, Vit VV, Malets'kyi AP, Dragomirets'ka OI.** [Immune correction with $\alpha 2\beta$ interferon: an essential component of the treatment of patients with uveal melanoma]. *Onkologiya*. 2001 2(2):64–7. Ukrainian.
4. **Velychko LM.** [Immune correction with $\alpha 2\beta$ interferon: an optimization component of the treatment of patients with uveal melanoma] [Cand. Sc. (Med) Thesis Abstract]. Kyiv: Kavetsky Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology Institute; 2000. 19 p. Ukrainian.
5. **Vit VV.** [Malignant ocular pathology]. Volume 1. Odessa: Astroprint; 2009. 610 p. Russian.
6. **Vorontsova AL, Kudriavets IuI.** [Interferon as an important optimization component of the treatment of patients with uveal melanoma]. *Onkologiya*. 2000 1–2(2):16–20. Russian.
7. **Gluzman DF, Skliarenko LM, Nadgornaia VA, Kriachok IA.** [Diagnostic tumor immunohistochemistry]. Kyiv: Morion; 2003. p.6–15. Russian.
8. **Grigorian SS, Ershov FI.** [Clinical efficacy of interferon inducers. In: Modern aspects of the use of interferons]. Moscow; 1990. p.24. Russian.
9. **Ershov FI, Chizhov NP, Tazulakhova EB.** [Antiviral agents]. St Petersburg: St Petersburg; 1993. 104 p. Russian.
10. **Liakhov SA, Litvinova LA, Suveyzdis YI, Rybalko LI, Diadiun ST.** [Interferon inducing properties of mono- and bis-acridines]. *Khim Farm Zh*. 2000;34(9):20–1. Russian.
11. **Malets'kyi AP.** [Efficiency of the organ-saving treatment of patients with uveal melanoma depending on the clinical and morphological characteristics of the tumor and antitumor resistance of the body]. [Dr. Sc. (Med) Thesis Abstract]. Odessa: Filatov Eye Disease and Tissue Therapy Institute; 2001. 32 p. Ukrainian.
12. **Ospel'nikova TP.** [Interferon and immunity systems in inflammatory gynecologic diseases. Correction of impairments with interferon inducers] [Cand. Sc. (Med) Thesis Abstract]. Odessa: Filatov Eye Disease and Tissue Therapy Institute. 18 p. Russian.
13. [Report on the investigation of the effect of amixin on human lymphocytes]. Institute of bioorganic chemistry]. Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences and Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences. Moscow; 2001. Russian.
14. **Poliakova SI, Velychko LN.** [Immune correction effect of amixin in patients receiving the complex modality treatment for lacrimal gland tumors]. *Oftalmol Zh*. 2009;4:50–3. Russian.
15. **Tazulakhova EB, Saifkulov AM, Barinskii IF, Ershov FI.** [Effect of low-molecular interferon inducers in experimental hepatitis in mice]. *Vopr Virusol*. 1988 Mar-Apr;33(2):179–81. Russian.
16. **Filipova TO.** [Farmacological activity and some mechanisms of action of novel synthetic immune modulators] [Dr. Sc. (Biol) Thesis Abstract]. Odessa: Mechnikov State University; 1996. 47 p. Russian.
17. **Algarra I, González A, Pérez M, Gaforio JJ, Garrido F.** Effect of in vivo activation of natural killer (NK) cells by a tilorone analogue on the survival of mice injected intravenously with different experimental murine tumours. *Clin Exp Immunol*. 1996 Mar;103(3):499–505.
18. **Degré M, Gláz ET.** Interferon induction in human cell cultures by small molecular inducers (tilorone and acridines). *Acta Pathol Microbiol Scand B*. 1977 Jun;85(3):189–94.
19. **Gupta DK, Gieselmann V, Hasilik A, von Figura K.** Tilorone acts as a lysosomotropic agent in fibroblasts. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1984 Aug;365(8):859–66.

Received 25.03.2015