

Сравнительная характеристика содержания α -интерферона в периферической крови и спинномозговой жидкости при глиомах головного мозга

Усатов С.А.

Луганский государственный медицинский университет, г.Луганск, Украина

Ключевые слова: глиомы головного мозга, α -интерферон.

Введение. Интерфероны были открыты как вещества с мощным противовирусным действием в 1957 г. [12]. Вскоре были обнаружены и другие биологические свойства интерферонов, главными из которых следует считать антипролиферативное, иммуномодулирующее и способность стимулировать киллерные функции иммунокомпетентных клеток [1, 7, 15, 17]. В настоящее время известно, что система интерферонов насчитывает около 25 белков. В зависимости от источника образования интерферонов различают α -интерферон (лейкоцитарный), β -интерферон (фибробластный) и γ -интерферон (иммунный) [7, 17, 18, 20]. В некоторых классификациях выделяют Ω -интерферон, который по многим своим характеристикам близок к α -интерферону [4, 5]. Основными индукторами α -, β -интерферонов являются различные вирусы, бактерии, некоторые низкомолекулярные синтетические соединения [2, 11]. Основные индукторы γ -интерферона — Т-клеточные митогены и антигены [2, 13].

Антивирусные свойства в большей степени выражены у α -, β -интерферонов, в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные у γ -интерферона [2, 16, 17]. В настоящее время известно, что реализация биологических эффектов интерферонов осуществляется через их взаимодействия с рецепторами клеток [9, 21]. При этом для α -, β -интерферонов описан общий рецептор и доказано существование отдельного рецептора для γ -интерферона [9, 10, 21].

Интерфероны стали очень популярным иммунотерапевтическим средством для лечения злокачественных новообразований, в том числе глиом [6, 8, 14, 19, 22]. Однако, несмотря на то что в настоящее время накоплен достаточно большой опыт иммунотерапии глиом, система интерферонов при этом виде злокачественных новообразований является еще недостаточно

изученной. Данные о системе интерферонов у больных с глиомами позволили бы улучшить результаты проведения иммунотерапии. Клиническое исследование системы интерферонов осуществлялось с учетом ранее открытого нами того факта, что на клинические и иммунологические характеристики больных с глиомами оказывают влияние не только гистогенез, степень дифференцировки и локализация опухоли, но и объем перифокальной зоны, формирующейся вокруг опухоли [3].

Объект и методы исследования. Изучали содержание α -интерферона в сыворотке периферической крови и спинномозговой жидкости у 132 больных с глиомами в возрасте 17—46 лет. Больные с учетом объема их перифокальной зоны были распределены по группам следующим образом:

1-я группа — 32 больных с астроцитомами и олигодендроглиомами; размер перифокальной зоны составил до 4 см²;

2-я группа — 37 больных с анапластическими астроцитомами; размер перифокальной зоны составил до 8 см²;

группа 3а — 27 больных с глиобластомами с малой (от 5 до 7 см²) перифокальной зоной;

группа 3б — 36 больных с глиобластомами с большой (более 9 см²) перифокальной зоной.

Контролем в этих исследованиях служили 28 практически здоровых доноров в возрасте от 25 до 48 лет и 35 больных с признаками ликворной гипертензии в возрасте от 18 до 50 лет, у которых впоследствии не было обнаружено ни макроскопических, ни биохимических изменений в ликворе.

Кровь для исследований получали в асептических условиях путем пункции *v. ulnaris* в объеме 10 мл. Сыворотку крови получали не позднее 10 мин после забора крови путем центрифугирования при 400 g.

Спинномозговую жидкость для исследований получали путем люмбальной пункции по

классической методике в положении больного на боку с дозированным выведением ликвора (медленно капельно под контролем мандрена) в количестве 7—8 мл.

Сыворотку крови и спинномозговую жидкость разливали по пластиковым пробиркам “Эппендорф” (Германия) и замораживали при температуре -20°C . Перед тестированием образцы размораживали при комнатной температуре ($22\text{—}25^{\circ}\text{C}$) и тщательно перемешивали.

Уровень α -интерферона в спинномозговой жидкости и в сыворотке периферической крови определяли с использованием фотометра “Multiskan MCC/340” (“Labsystems”, Финляндия), микропипеток на 10, 25, 200 и 1000 мкл “Эппендорф” (Германия) и тест-систем для определения α -интерферона в биологических жидкостях “Pro Con IF α plus” (“Протеиновый контур”, Россия).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных экспериментов были изучены влияние объема перифокальной зоны и цитогенеза опухоли на уровни α -интерферона в периферической крови и спинномозговой жидкости и зависимости между уровнями α -интерферона в периферической крови и спинномозговой жидкости.

Как следует из представленных в таблице данных, существует зависимость между размером перифокальной зоны и уровнем α -интерферона в периферической крови: с увеличением размера перифокальной зоны увеличивается и уровень α -интерферона в периферической крови, но при размере перифокальной зоны более 9 см^2 (больные с глиобластомами) содержание α -интерферона в периферической крови начинает резко снижаться.

Такие результаты, по всей видимости, можно объяснить тем, что определенный уровень α -интерферона в периферической крови является результатом взаимодействия двух

факторов: стимулирующего и супрессирующего влияния опухолей глиального происхождения на систему интерферонов.

Увеличение злокачественности, агрессивности опухоли усиливает активацию системы интерферонов, но в то же время при этом усиливается и супрессирующее влияние на интерфероногенез, которая максимальна у больных с большей перифокальной зоной.

Аналогичная закономерность наблюдается и для уровня α -интерферона в спинномозговой жидкости. Уровень α -интерферона в спинномозговой жидкости статистически достоверно снижен при сравнении с уровнем α -интерферона периферической крови только у больных группы 3а (глиобластомы с перифокальной зоной от 5 до 7 см^2).

Значительное снижение уровня α -интерферона у больных с глиобластомами, окруженными обширной перифокальной зоной, возможно связано с тяжелым состоянием больных и длительным применением медикаментозной терапии на догоспитальном этапе, включающей стероидные гормоны, дегидратационную терапию и сосудистые препараты.

У больных других групп статистически достоверных отличий в уровнях α -интерферона в спинномозговой жидкости и периферической крови не отмечали. Хотя при этом у больных всех групп уровень α -интерферона в периферической крови превышал таковой в спинномозговой жидкости.

Выводы. Таким образом, можно предполагать, что такое различие в содержании α -интерферона связано с тем, что опухоли глиального происхождения оказывают более выраженное влияние на системный интерфероногенез, чем на локальный.

Список литературы

1. Балицкий К.П., Воронцова Л.Л. и др. Интерферон и противоопухолевая резистентность

Таблица. Показатели уровня α -интерферона в периферической крови и спинномозговой жидкости у больных с опухолями глиального происхождения

Группа больных	Количество обследованных	Уровни α -интерферона, $m \pm m$, пкг/мл	
		в сыворотке периферической крови	в спинномозговой жидкости
Контрольная (доноры)	28	$9,27 \pm 4,02$	—
Больные с признаками ликворной гипертензии	35	—	$11,27 \pm 5,01$
1-я	32	$18,20 \pm 4,7$	$15,71 \pm 3,27$
2-я	37	$29,01 \pm 5,01$	$27,01 \pm 6,03$
3а	27	$57,71 \pm 11,01$	$35,75 \pm 8,77$
3б	36	$26,39 \pm 2,91$	$24,31 \pm 7,02$

- при метастазировании// *Метастазирование опухолей: Патогенетические аспекты.* — К.: Наук. думка, 1991. — С. 185 — 197.
2. Мур М., Даусон М.М. Интерфероны: руководство по иммунофармакологии. — М.: Медицина, 1998. — С. 313 — 330.
 3. Наум М.М. Клинико-иммунологические характеристики злокачественных глиобластом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1999. — 25 с.
 4. Adolf G.R. Antigenic structure of human interferon omega 1 (interferon alpha II 1) comparison with other human interferons// *J. Gen. Virol.* — 1987. — V.68. — P.1669 — 1672.
 5. Capon K.J., Shepard H.M., Goeddel K.V. Two distinct families of human and bovine interferon-alpha genes are coordinately expressed and encode functional polypeptides// *Molec. cell. Biol.* — 1985. — V.5. — P.768 — 775.
 6. Chadha K.C., Ambrus J.L., Halpern J.P. et al. The interferon system in carcinoma of the cervix// *Cancer.* — 1991. — V.67. — P.87 — 90.
 7. Chen I., Tourvieille B., Burns G.F. et al. Interferon: a cytotoxic T-lymphocyte differentiation signal // *Europ. J. Immunol.* — 1986. — V.16, № 767. — P.770.
 8. Korr R.T. Interferon- α in malignant and viral diseases// *Krugs.* — 1993. — V.42. — P.177 — 211.
 9. Fanters K.H. A family of structural genes for human lymphoblastoid (leucocyte type) interferon// *Nature.* — 1980. — V.287. — P.401 — 408.
 10. Gray P.W., Goeddel K.V. Structure of the human immune interferon gene// *Nature.* — 1982. — V.298. — P.859 — 863.
 11. Gresser I., Tovey M.G., Maury C., Bandy M.T. Role of interferon in the pathogenesis of virus diseases in mice as demonstrated by the use of antiinterferon serum: ii studies with herpes simplex, moloney sarcoma, vesicular stomatitis, newcastle disease and influenza viruses// *J. Exp. Med.* — 1976. — V.144. — P.1316 — 1328.
 12. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference I the interferon// *Proc. Roy. Soc. B.* — 1957. — V.147, № 258. — P.267.
 13. Johnson H.M., Torres B.A. Peptide growth factors: PKGF, EGF, and FGF regulate interferon-gamma// *J. Immunol.* — 1985. — V.134. — P.2824 — 2833.
 14. Jereb B., Lamovec G. et al. Intratumor application of human leukocyte interferon- α in patients with malignant brain tumors// *Amer J. Clin. oncol.* — 1989. — V.12. — P.1 — 7.
 15. Kurzrock R., Rosenblum M.G., Quesada J.R. et al. Phase i study of combination of recombinant interferon alpha and recombinant interferon gamma in cancer patients// *J. Clin. oncol.* — 1986. — V.4. — P.1677 — 1683.
 16. Kurzrock R., Rosenblum M.G., Sherwin S.A. et al. Pharmacokinetic study of partially pure gamma-interferon in cancer patients// *Cancer Res.* — 1984. — V.44. — P.4164 — 4171.
 17. Pestka S., Langer J.A., Zoon K.C., Samuel C.E. Interferons and their actions// *Ann. Rev. Biochem.* — 1987. — V.56, № 726. — P.777.
 18. Pestka S. The purification and manufacture of human interferon // *Sci. Amer.* — 1983. — V.249, № 37.
 19. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Munn L.M. et al. Special report: observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer// *New Engl. J. Med.* — 1985. — V.313. — P.1485 — 1497.
 20. Sidman C.L., Marshall J.K., Shulz L.K., et al. Gamma-interferon is one several direct b-cell-maturing lymphokines// *Nature.* — 1984. — V.309. — P.801 — 804.
 21. Slate K.L., K'Enstachio P., Patchova K. et al. Chromosomal location of human alpha interferon gene family// *J. Exp. Med.* — 1982. — V.155. — P.1019 — 1024.
 22. Tung W.K.A., Castellanos A., Van Tassel T., Moser R., Marcus S. A pilot study of recombinant ifn betaser in patients with recurrent gliomas// *J. Neurooncol.* — 1990. — V.9. — P.27 — 29.

Сравнительная характеристика содержания
 α -интерферона в периферической крови и
спинномозговой жидкости при глиомах
головного мозга

Усатов С.А.

В данной работе представлены результаты исследований α -интерферона в периферической крови и спинномозговой жидкости у 132 больных с опухолями глиального происхождения. Показано, что увеличение злокачественности, агрессивности опухоли на определенном этапе сопровождается увеличением концентрации α -интерферона в периферической крови и спинномозговой жидкости, которое достигает максимума у больных с глиобластомами и размером перифокальной зоны от 5 до 7 см², и резким падением уровня α -интерферона у больных с глиобластомами и размером перифокальной зоны более 9 см². При этом содержание α -интерферона в спинномозговой жидкости было несколько понижено по сравнению с таковым в периферической крови. Статистически достоверно это различие наблюдалось у больных с глиобластомами и размером перифокальной зоны от 5 до 7 см².

The comparative characteristic of the contents
 α -interferon in peripheral blood and liquor at
gliomas of a head brain

Usatov S.A.

In the given work the results of researches of study of the contents were submitted α -interferon in peripheral blood and liquor at 132 patients with tumors glial of an origin. Was shown, what the increase malignant, aggression of a tumor at the certain stage is accompanied by increase of concentration α -interferon in peripheral blood and liquor, reaching a maximum at the patients with glioblastomas with the size perifocal of a zone from 5 up to 7 sm² and sharp fall of a level α -interferon at the patients with glioblastomas with the size perifocal of a zone more than 9 sm². Thus a level α -interferon in liquor was a little reduced in comparison with a level α -interferon in peripheral of blood. This distinction is statistically authentic was observed in group of the patients with glioblastomas with the size perifocal of a zon from 5 up to 7 sm².

КОММЕНТАРИЙ

к статье Усатова С.А. "Сравнительная характеристика содержания α -интерферона в периферической крови и спинномозговой жидкости при глиомах головного мозга"

Представленная для рецензирования статья является результатом собственных исследований содержания α -интерферона в периферической крови и спинномозговой жидкости у 132 больных с опухолями глиального происхождения.

Тема работы актуальна, поскольку посвящена проблеме состояния системы интерферона при глиомах головного мозга. Учитывая тот факт, что интерфероны обладают антипролиферативным опухолюцидным свойством, изучение продукции данного цитокина при глиальных опухолях головного мозга заслуживает особого внимания. Эти данные нужно учитывать при проведении иммунокоррекции у больных, в том числе и интерферонами или индукторами их синтеза.

Представляет определенный интерес изучение продукции α -интерферона в зависимости от размера перифокального отека.

Работа выполнена на современном уровне с использованием адекватных методик.

Заслуживает внимания указанный в работе тот факт, что с увеличением злокачественности опухоли усиливается активация системы интерферонов, но в то же время по мере увеличения злокачественности растет и супрессирующее влияние на интерфероногенез, которое максимально у больных с глиобластомами с большой зоной перифокального отека.

Таким образом, данная работа является важной для дальнейшего решения проблемы роли системы интерферонов при глиальных опухолях головного мозга.

Замечания. Значительное снижение продукции α -интерферона при глиобластомах с большой перифокальной зоной может быть связано не только с проведением терапии кортикостероидными препаратами на догоспитальном этапе, поскольку больные группы 3а (глиобластома с перифокальным отеком размером 5 — 7 см²) также, вероятно, получали глюкокортикоидные гормоны в тех же дозах.

Проф. Лисяный Н.И.
Институт нейрохирургии
им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины