

Оглядові статті

УДК 612.017.1:616.831–006.04 (048.8)

Імуносупресивний вплив злоякісних пухлини головного мозку

Лісяний М.І., Бельська Л.М.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Представлені сучасні дані щодо основних механізмів інгібуючого впливу пухлин головного мозку різного генезу на імунну систему. Показана значна різноманітність імуносупресивних чинників, що продукуються злоякісними пухлинами ЦНС.

Ключові слова: імуносупресія, імунокомпетентні клітини, злоякісні пухлини головного мозку.

Лікування онкологічних захворювань є складною проблемою. У світі невпинно зростає частота виявлення злоякісних пухлин. У 2000 р., за даними Міжнародного агентства з дослідження раку, злоякісні пухлини виявлені більш ніж у 10 млн. пацієнтів, до 2020 р. кількість знов виявлених злоякісних пухлин досягне 16 млн. [4]. В структурі онкологічних захворювань людини частота пухлин центральної нервової системи становить від 2 до 5%, з них гліальних пухлин — 50%, в тому числі найбільш злоякісних форм — III–IV ступеня анаплазії — від 40 до 50%.

Багато уваги дослідники приділяють змінам в імунній системі, які спостерігають при утворенні пухлин. Центральна дилема в імунології пухлин полягає в тому, що або в організмі пацієнта не виникає специфічна протипухлинна імунна відповідь, або ця відповідь виникає, проте, є недостатньою чи активно супресованою в той чи інший спосіб. Результати наукових досліджень, що отримані протягом десятиліть, свідчать про здатність пухлин пригнічувати функціональну активність системи імунітету [2, 3, 5, 7, 8]. Всі можливості супресивної дії клітини пухлини на систему імунітету особливо чітко проявляються на етапі її вираженого росту та, в більшості спостережень, вже після того, як відбулося розпізнавання пухлинних антигенів, та імунокомпетентні клітини здатні до виконання відповідних ефекторних функцій.

Після тривалого періоду констатації фактів, що ілюстрували можливість супресивного впливу пухлин на клітини імунної системи, на сучасному етапі виділяють декілька основних шляхів пригнічення імунних клітин. Серед шляхів нейтралізації функціональної активності клітин системи імунітету в сучасній літературі розглядають такі: виділення пухлиною різних інгібуючих чинників (низькомолекулярні з'єднання, гліколіпіди та їх розчинні форми) [15], простагландини (ПГЕ) [11, 32], цитокіни, зокрема, інтерлейкін-10 (ІЛ-10), трансформуючий фактор росту бета (TGF- β) [26, 28–30], посилення апоптозу клітин системи імунітету — експресія клітинами пухлин апоптозіндукуючих молекул (CD95L, CD70 та ін.) [16, 26, 37, 42].

Імуносупресивні фактори клітин пухлини різноманітні, здатні інгібувати різні функції більшості клітин системи імунітету: антигенпрезентуючі клітини (АПК) — дендритні клітини, моноцити, Т-лімфоцити, цитотоксичні клітини. Важливе значення

має локальна супресія функцій Т-лімфоцитів, на які впливають гліомні чинники. М. Prins і співавтори [35] виявили в пухлині дефектні популяції Т-клітин, які не експресують CD4-, CD8- та NK-асоційовані маркери. Під впливом чинників пухлинної природи у хворих з злоякісною гліомою змінюється функціональна активність моноцитів/макрофагів. Внаслідок цього змінюється спектр цитокінів, що продукуються моноцитами, за рахунок зменшення секреції ІЛ-12, γ -інтерферону (ІНФ- γ), фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), збільшення продукції ІЛ-10, знижується експресія HLA-DR та CD80/86 ко-стимуляторних молекул [45]. Антигени головного комплексу гістосумісності I та II класу, а також інші ко-стимуляторні молекули (CD40, CD80/86) відіграють важливу роль в організації міжклітинної кооперації [10]. Відсутність взаємодії CD80/CD86 АПК з CD28 Т-лімфоцитів, що модулюється в будь-який спосіб (мутація або «нокаут» генів CD28, CD80, CD86), не тільки зменшує активацію Т-клітин (внаслідок недостатнього вироблення ІЛ-2) і здійснення різних типів імунної відповіді, а й зумовлює анергію Т-лімфоцитів, внаслідок чого знижується транскрипція гену ІЛ-2 (до 8 порядків) та секреція цього ліганда (до 20 порядків), зменшується проліферативна здатність лімфоцитів у відповідь на стимули, знижується рівень сигналів, що активують протеїнкінази, пригнічується здатність CD4+Т-лімфоцитів стимулювати В-клітини тощо [38]. Тому кількісний дефіцит АПК моноцитарно-макрофагального ряду, зниження експресії HLA-DR молекул та інших ко-стимуляторних молекул, що виявляють у хворих з злоякісною гліомою [9], можна розглядати як один з механізмів пригнічення проліферативної відповіді Т-клітин. Супресуючий вплив клітин пухлини на моноклеарні клітини відбувається як через зміну функціональної активності моноцитів/макрофагів, так і через продукцію ПГЕ2 та цитокінів з імуносупресивними властивостями (TGF- β та ІЛ-10) [27].

Простагландини поряд з TGF- β та ІЛ-10 вважають імуносупресивними факторами з широким діапазоном впливу. При порівнянні впливу різних простагландинів на ріст пухлини встановлено, що ключову роль в супресивному впливі відіграє ПГЕ2, який продукується багатьма пухлинами, в тому числі злоякісними новоутвореннями головного мозку [11, 32], тому його вважають розглядається маркером прогресування пухлини. Існують декілька видів повер-

хневих рецепторів, через які реалізуються ефекти ПГЕ₂– EP1, EP2, EP3 та EP4 завдяки з'єднанню з різними G-білками. Останнім часом встановлено, що ПГЕ₂ реалізує свій вплив переважно через EP4 [2].

Простагландини впливають на дендритні клітини, моноцити, Т-лімфоцити. При культивуванні дендритних клітин з клітинами гліомної лінії U-87MG та гліобластомної — MG-377, що підвищено продукували ПГЕ₂, змінювалась продукція цитокінів, а саме, збільшувалась секреція ІЛ-10 та пригнічувалась продукція дендритними клітинами ІЛ-12p70. Ці дендритні клітини індукували Th2-відповідь, яка характеризувалась підвищеною секрецією ІЛ-10 і TGF-β та незначною секрецією ІЛ-4 CD4 клітинами в змішаній культурі [11].

Про вплив простагландинів на регуляцію синтезу цитокінів свідчать і інші дані, отримані під час вивчення гліом. За результатами досліджень, культуральне середовище клітин гліоми людини пригнічувало продукцію ФНП-α, ІЛ-12p70 макрофагами та цитотоксичними лімфоцитами, що супроводжувалось збільшенням продукції ПГЕ₂ макрофагальними клітинами. Застосування селективних блокаторів припиняло цей ефект. Автори вважають, що ПГЕ₂ бере участь в регуляції продукції цитокінів макрофагами при стимуляції клітинами гліоми [32].

Слід зазначити, що циклооксигеназа (простагландин-ендопероксидаза, COX) — основний фермент ПГЕ₂, який бере участь в утворенні простагландинів та тромбоксанів з арахідонової кислоти та експресується злоякісними пухлинами головного мозку різного генезу, має імуносупресивний вплив [18, 41]. Існують дві форми циклооксигенази: COX-1, яка конститутивно експресується в більшості клітин та модулює синтез PGs, необхідний для фізіологічного гомеостазу тканини, та COX-2, яка є індукційною, її активність підвищується у відповідь на різні стимули, в тому числі на мітогени, цитокіни та фактори росту [21, 34]. Оскільки підвищення продукції COX-2 та ПГЕ₂ в багатьох ситуаціях відбувається одночасно, розмежування їх імуносупресивного впливу не завжди можливе.

Інгібуючі ефекти COX-2 проявляються щодо різних клітин, які формують протипухлинний захист. При дослідженні впливу пухлинспецифічних пептидів на кістковомозкові дендритні клітини встановлено можливість пригнічення їх здатності генерувати протипухлинну відповідь, що супроводжувалось послабленням презентації, зниженням експресії поверхневих антигенів CD11c, антигенів ГКГ класів I і II, ко-стимуляторних молекул CD80/CD86, TAP, зміною фенотипу та функційної активності [39].

Здатність COX-2 впливати на продукцію цитокінів спостерігали при гліомах. Висока активність COX-2 поєднувалась з інгібіцією продукції ІЛ-12p70 та ФНП-α макрофагами і лімфоцитами, а специфічні інгібітори COX-2 усували цей інгібіторний ефект [32].

Активна роль COX-2 в пухлинному процесі значною мірою пов'язана з її здатністю впливати на процес диференціювання клітин. Такі дані отримані під час вивчення процесу трансформації астроцитів, індукованого впливом суміші цитокінів (ФНП-α, ІНФ-γ, ІЛ-1β). За цих умов процес трансформації астроцитів супроводжувався підвищенням рівня

ІЛ-6, COX-2, ПГЕ₂, mRNA iNOS та відповідного протеїну [22].

Таким чином, різноманітність супресивних ефектів COX-2, поряд з впливом на ангиогенез, виправдовує доцільність опрацювання шляхів пригнічення активності COX-2, що продукуються клітинами пухлин.

Як ангиогенний та імуносупресивний протеїн, що експресується злоякісними пухлинами головного мозку та спричиняє локальну й системну імуносупресію, в сучасній літературі розглядають трансформуючий фактор росту (TGF-β) [29, 30]. Супресивний ефект TGF-β може бути зумовлений: зниженням експресії антигенів МНС класу II на АПК; зміною цитокінового профілю імунних та пухлинних клітин; зміною антигенпрезентуючої здатності В-лімфоцитів, що зумовило їх толерантність; інгібуючим впливом на цикл клітин внаслідок пригнічення транскрипції гена cdk4, що запобігало утворенню комплексу cdk4-циклін Е, необхідного для фосфорилування білка ретинобластоми, що підтверджувало активацію генів ранньої відповіді і блокувало поділ клітин [6]; пригніченням проліферативної відповіді моноклеарів [17]. Також TGF-β може справляти імуносупресивний вплив завдяки здатності зв'язуватись з імуноглобулінами, що секретуються активованими В-лімфоцитами. Внаслідок цього активується латентна форма TGF-β, що уповільнює регресію пухлини [14]. Крім того, TGF-β модулює ріст пухлини шляхом аутокринної та паракринної регуляції.

Цей цитокін впливає переважно через рецептори TGF-βRI, TGF-βRII та TGF-βRIII [2], експресія яких корелює з ступенем злоякісності гліом. Підвищення експресії mRNA TGF-βRIII виявлене в доброякісних гліомах (астроцитомі I-II), при цьому злоякісні гліоми (астроцитомі III та гліобластома) підвищено експресують mRNA рецептори першого та другого типу (TGF-βRI та TGF-βRII) [29, 30].

Іншим цитокіном, що синтезується клітинами злоякісних пухлин головного мозку [28, 33] та має імуносупресивні властивості, є ІЛ-10. Рівень експресії mRNA ІЛ-10 корелює з ступенем злоякісності гліальних пухлин головного мозку: mRNA ІЛ-10 високо експресується клітинами гліом III та гліобластом, в той час, як у клітин гліом I та II ступеня злоякісності експресія ІЛ-10 значно менша [28]. При паралельному визначенні рівня ІЛ-10, ІЛ-6, ФНП-α, ІНФ-γ, GM-CSF клітинами доброякісних і злоякісних гліом також встановлено значне підвищення протеїнового синтезу ІЛ-10 та експресії відповідної mRNA при гліобластомах [33].

ІЛ-10 належить до протизапальних, пропухлинних і супресивних цитокінів, оскільки встановлено можливість його імуносупресивного впливу на формування локального імунітету, що пов'язане з його продукцією CD4+CD25+Т-лімфоцитами, які інфільтрують пухлину, і безпосереднім впливом ІЛ-10 на ріст пухлини [2]. ІЛ-10, який продукується клітинами гліом, справляє імуносупресивний вплив внаслідок пригнічення експресії антигенів МНС класу II на клітинах моноцитарного ряду, секретії прозапальних цитокінів (ІНФ-γ, ФНП-α) лімфоцитами, проліферативної відповіді Т-клітин *in vitro* та алоцитолітичної активності лімфоцитів [20, 27]. Клітини гліом не тільки безпосередньо продукують

ІЛ-10, а й підвищують транскрипцію його гена на імунотоксичних клітинах при співкультивуванні з Т-лімфоцитами [43]. Важлива роль цього цитокіну в прогресії пухлин зумовлена посиленням проліферативної відповіді клітин пухлин та їх здатності до міграції. Культивування *in vitro* клітин гліоми з ІЛ-10 в дозі 25 нг/мл значно збільшує їх проліферативний потенціал [28].

Поряд з наведеними цитокінами, супресивний вплив на формування локальної та системної відповіді справляє розчинна форма ФНП- α (sTNF-R'S, молекулярна маса 55 та 75 кДа). Високий рівень sTNF-R'S та експресія їх рецепторів виявлені під час дослідження злоякісних гліом [12]. Встановлений позитивний зв'язок пригнічення цитотоксичної активності мононуклеарів з високим рівнем розчинної форми ФНП- α , що визначали в рідині пухлин. Підвищення sTNF-R'S виявлене в сироватці хворих з гліомою. На основі отриманих даних автори дійшли висновку, що розчинна форма ФНП- α відіграє певну роль в локальній та системній імуносупресії у пацієнтів з злоякісною гліомою.

В сучасній літературі імуносупресивним фактором поряд з ПГЕ₂, TGF- β , ІЛ-10, вважають оксид азоту (NO) — неорганічний вільний радикал, що синтезується під впливом NO-синтази (NOS) і, за сучасними уявленнями, є біологічно активним медіатором, який бере активну участь в різних фізіологічних і патологічних, в тому числі і онкологічних процесах [13]. Роль NO в пухлинному процесі подвійна, з одного боку, є численні дані про його роль в протипухлинному захисті (пряма цитотоксична дія на клітини пухлин, пригнічення проліферації клітин-мішеней внаслідок блокади синтезу ДНК, насамперед, завдяки здатності легко взаємодіяти з залозовмісними білками клітини) [2], з іншого боку, існують дані, що його виділення поєднується з посиленням росту пухлин та послідовним підвищенням їх метастатичної активності. Останнім часом в дослідженнях, проведених в клініці та експерименті (пухлини репродуктивних органів, нервової системи тощо), отримані дані про зв'язок між прогресією пухлини, ступенем її злоякісності та продукцією NO. Так, на моделі злоякісної гліоми підтверджена здатність NO супресувати системну і локальну імунну відповідь. У щурів з злоякісною гліомою спостерігали значне зниження цитотоксичної активності ЕК та ЦТЛ; при дослідженні адгезивної фракції клітин щурів встановлено, що вони активно продукують NO, а їх проліферативна відповідь на різні стимули пригнічена, як і продукція ІНФ- γ та ІЛ-10 [25]. Докази локальної імуносупресії, зниження рівня апоптозу клітин пухлини під впливом NO та перспективи використання його інгібіторів також отримані на моделі гліоми [40].

Важливу роль в імуносупресії та регуляції росту пухлини в межах ЦНС, пов'язану з взаємодією рецепторів пухлинних та імунотоксичних клітин, відіграє експресія клітинами пухлин апоптозіндукуючих молекул (CD95L, CD70 та ін.).

На сучасному етапі Fas-опосередковану делецію пухлинспецифічних клонів Т-лімфоцитів вважають одним з найважливіших чинників індукції толерантності імунної системи щодо пухлини. За Fas-залежного апоптозу зв'язування Fas-ліганда з тримерним

Fas-рецептором зумовлює конформаційні зміни у цитоплазматичному домені смерті Fas-рецептора. Це створює можливість його зв'язування з аналогічним доменом адапторної молекули FADD (Fas-associated death domain) прокаспази-8 у білковий комплекс, в якому відбувається активація ініціюючих апоптоз протеаз—каспаз. Активація ініціюючої каспази-8 сприяє розщепленню й активації ефекторних каспаз-3, -6 і -7, які у подальшому каталізують реакції гідролітичного розщеплення численних білків-мішеней, у тому числі ламінів, що зумовлює конденсацію хроматину. Можливість FasL-опосередкованого знищення пухлиноінфільтруючих лімфоцитів (ПЛ) внаслідок контракти FasL-позитивними клітинами пухлин показана при різних видах пухлин: аденокарциномі шлунка [31], меланомі [24], ангіосаркомі [44], а також при пухлинах головного мозку різного гістогенезу: гліомі, менінгіомі, медулобластомі [19, 23, 36, 37]. Крім того, за даними імуногістохімічних досліджень, апоптотичні Т-клітини, що експресують Fas, локалізувались у безпосередній близькості або перебували у прямому контакті з FasL-експресуючими клітинами пухлин, що, на думку авторів, може бути доказом загибелі Т-лімфоцитів за участю FasR/FasL механізму [19, 37].

В літературі описана роль sFasL як негативного регулятора апоптозу, що здійснюється шляхом формування комплексів Fas-FasL, які зазнають швидкої інтерналізації та деградації, що знижує поверхневий рівень Fas [1]. В зв'язку з цим здатність клітин пухлин до продукції sFasL поряд з наявністю апоптозного потенціалу в Fas-позитивних клітинах відіграє важливу роль під час утворення пухлини: її росту, метастазування, зниження протипухлинного імунітету.

Таким чином, ідентифікація FasL на прогресуючих пухлинах людини дозволяє припустити, що FasL-позитивні пухлини стають імунопривілейованими та можуть прямо індукувати апоптоз Fas-позитивних цитотоксичних Т-лімфоцитів та потенціювати імуносупресію.

Ще одним імуносупресивним чинником, який дозволяє гліомам уникати імунної відповіді, є CD70-опосередкований апоптоз імунних ефекторних клітин [16, 42]. CD70 — клітинний ліганд, що належить до родини ФНП, а його рецептор — CD27. Зв'язування CD27 може індукувати апоптоз Т- і В-лімфоцитів. Під час скринінгу панелі клітинних ліній гліоми людини встановлено, що 11 з 12 ліній експресують CD70 mRNA та білок; за даними імуногістохімічних досліджень CD70 виявлений в 5 з 12 гліобластом і в 3 з 4 анапластичних астроцитом, тоді як експресія CD27 не виявлена, що виключало аутокринну чи паракринну сигналізацію системи CD70 в клітинах гліоми людини. CD70-позитивні гліомні клітини індукували апоптоз периферійних мононуклеарів через CD70-залежний шлях. Отже, індукція апоптозу Т- і В-клітин через взаємодію CD70, експресованого на клітинах гліоми, і CD27, експресованого на В- і Т-клітинах, може бути ще одним механізмом «вислизання» злоякісних гліом від імунної відповіді [16, 42].

Таким чином, наведені дані свідчать про багатоплановий імуносупресивний вплив клітин пухлин головного мозку. Пригнічення протипухлинного імунітету відбувається за різними механізмами:

- пригнічення проліферативного потенціалу Т-клітин (інгібування сигналу трансдукції);
- апоптоз імунокомпетентних клітин (експресія клітинами пухлин апоптозіндукуючих молекул CD 95L, CD70);
- порушення нормальної імунної відповіді внаслідок впливу на презентацію антигенів I та II класу гістосумісності та пригнічення експресії ко-стимуляторних молекул на АПК;
- зміни профілю цитокинів (супресія синтезу ФНП- α , ІЛ-12, ІНФ- γ , підвищення рівня TGF- β і ІЛ-10);
- порушення експресії mRNA та протеїнового синтезу ІЛ-2;
- переключення імунної відповіді з Th1 на Th2;
- підвищення проліферативного потенціалу клітин з супресорними властивостями (CD4+CD25+Т-лімфоцитів супресорів);
- пригнічення цитотоксичної активності ЕК-клітин тощо.

Багатоплановий вплив різних імуносупресивних чинників (ПГЕ₂, COX-2, FasL, CD70, ІЛ-10, TGF- β , розчинної форми ФНП- α (sTNF-R'S), NO тощо) свідчить про складність проблеми взаємодії клітин системи імунітету та пухлини. І тому, незважаючи на значну кількість проведених досліджень, імуносупресивний вплив пухлини на імунні клітини має бути глибоко та детально вивчений, а саме, визначені механізми порушення за наявності тих чи інших пухлин (астроцитом, гліобластом, менингіом, медулобластом), досліджені шляхи посилення специфічної імунної відповіді, що дасть змогу підвищити ефективність імунотерапії у таких хворих.

Список літератури

1. Аббасова С.Г., Липкин В.М., Трапезников Н.Н., Кушлинський Н.Е. Система FAS-FASL в нормі і при патології // *Вопр. біол., мед. і фармацевт. хімії.* — 1999. — №3. — С.3-18.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. — К.: Наук. думка, 2005. — 791 с.
3. Гнедкова И.А. Изменения в «регуляторном звене» иммуногенеза нейроонкологических больных и их клиническое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1991. — 20 с.
4. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // *Здоров'я України.* — 2004. — №18. — С.34-35.
5. Зозуля Ю.П., Лисяний М.І. Нейрогенний імунодефіцит при вогнищевих ураженнях головного мозку та його клінічне значення // *Журн. АМН України.* — 1998. — Т.4, №1. — С.44-63.
6. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста β в процессе ответа макрофага на активацию // *Иммунология.* — 2001. — №5. — С.18-22.
7. Лисяний Н.И., Маркова О.В., Главацкий А.Я., Бельская Л.Н. Содержание Fc γ RIII-положительных клеток в глиомах разной степени злокачественности // *Иммунология.* — 1999. — №4. — С.56-58.
8. Маркова О.В. Состояние естественной киллерной активности лимфоцитов периферической крови больных с опухолями головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1990. — 23 с.
9. Хонина Н.А., Центмер М.И., Леплина О.Ю. и др. Характеристика и механизмы иммунных нарушений у больных со злокачественными опухолями головного мозга // *Вопр. онкологии.* — 2002. — Т.48, №2. — С.196-201.
10. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеточной формы ответа // *Иммунология.* — 1999. — №1. — С.17-24.
11. Akasaki Y., Liu G., Chung N.H. et al. Induction of a CD4+ T regulatory type 1 response by cyclooxygenase-2-overexpressing glioma // *J. Immunol.* — 2004. — V.173, N7. — P.4352-4359.
12. Ammirato M., Rao S., Granger G. Detection of TNF inhibitors (soluble receptors) in the sera and tumor cyst fluid of patients with malignant astrocytomas of the brain // *Front. Biosci.* — 2001. — N6. — P.17-24.
13. Bakshi A., Nag T.C., Wadhwa S. et al. The expression of nitric oxide synthases in human brain tumours and peritumoral areas // *J. Neurol. Sci.* — 1998. — V.155, N5. — P.196-203.
14. Beck C., Schreiber H., Rowley D. Role of TGF-beta in immune-invasion of cancer // *Microsc. Res. Tech.* — 2001. — V.52, N4. — P.32-38.
15. Botti C., Seregini E., Ferrari L. et al. Immunosuppressive factors: role in cancer development and progression // *Int. J. Biol. Markers.* — 1998. — V.13, N2. — P.51-69.
16. Chahnavi A., Rayman P., Richmond A.L. et al. Glioblastomas induce T-lymphocyte death by two distinct pathways involving gangliosides and CD70 // *J. Neuroimmunol.* — 2005. — V.162, N1-2. — P.28-42.
17. Couldwell W.T., Dore-Duffy P., Apuzzo M.L., Antel J.P. Malignant glioma modulation of immune function: relative contribution of different soluble factors // *J. Neuroimmunol.* — 1991. — V.33, N8. — P.89-96.
18. Deng Q.J., Mao B.Y., Zhang S.F. et al. Expression and clinical significance of cyclooxygenase-2 in medulloblastoma // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2004. — V.35, N5. — P.641-643.
19. Didenko V.V., Ngo H.N., Minchew C., Baskin D.S. Apoptosis of T lymphocytes invading glioblastomas multiforme: a possible tumor defense mechanism // *J. Neurosurg.* — 2002. — V.96, N3. — P.580-584.
20. Dix A.R., Brooks W.H., Roszman T.L., Morford L.A. Immune defects observed in patients with primary malignant brain tumors // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — V.100, N1-2. — P.216-232.
21. DuBois R. N., Awad J., Morrow J. et al. Regulation of eicosanoid production and mitogenesis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor- β and phorbol ester // *J. Clin. Invest.* — 1994. — N93. — P.493-498.
22. Falsig J., Latta M., Leist M. et al. Defined inflammatory states in astrocyte cultures: correlation with susceptibility towards CD-95-driven apoptosis // *J. Neurochem.* — 2004. — V.88, N1. — P.181-193.
23. Frankel B., Longo S.L., Ryken T.C. Human astrocytomas co-expressing Fas and Fas ligand also produce TGFbeta2 and Bcl-2 // *J. Neurooncol.* — 1999. — V.44, N3. — P.205-212.
24. Hahne M., Rimoldi D., Schroter M. et al. Melanoma cell expression of Fas (Apo-1/CD95) ligand: implication for tumor immune escape // *Science.* — 1996. — V.274, N5291. — P.1363-1366.
25. Hegardt P., Widegren B., Li L. et al. Nitric-oxide-dependent systemic immunosuppression in animals with progressively growing malignant gliomas // *Cell. Immunol.* — 2000. — V.200, N2. — P.116-127.
26. Held-Feindt J., Mentlein R. CD70/CD27 ligand, a member of the TNF family, is expressed in human brain tumors // *Int. J. Cancer.* — 2002. — V.98, N3. — P.352-356.
27. Hishii M., Nitta T., Ishida H. et al. Human glioma-derived interleukin-10 inhibits antitumor immune responses in vitro // *Neurosurgery.* — 1995. — V.37, N6. — P.1160-1166.
28. Huettner C., Paulus W., Roggendorf W. Messenger RNA expression of the immunosuppressive cytokine IL-10 in

- human gliomas // *Am. J. Pathol.* — 1995. — V.146, N2. — P.317–322.
29. Kjellman C., Olofsson S.P., Hansson O. et al. Expression of TGF-beta isoforms, TGF-beta receptors, and SMAD molecules at different stages of human glioma // *Int. J. Cancer.* — 2000. — V.89, N3. — P.251–258.
 30. Leitlein J., Aulwurm S., Waltereit R. et al. Processing of immunosuppressive pro-TGF-beta 1,2 by human glioblastoma cells involves cytoplasmic and secreted furin-like proteases // *J. Immunol.* — 2001. — V.15, N12. — P.7238–7243.
 31. Lim S.C. Fas-related apoptosis in gastric adenocarcinoma // *Oncol. Rep.* — 2003. — V.10, N1. — P.57–63.
 32. Nakano Y., Kuroda E., Kito T. et al. Induction of macrophagic prostaglandin E2 synthesis by glioma cells // *J. Neurosurg.* — 2006. — V.104, N4. — P.574–582.
 33. Nitta T., Hishii M., Sato K., Okumura K. Selective expression of interleukin-10 gene within glioblastoma multiforme // *Brain Res.* — 1994. — N27. — P.122–128.
 34. Pairet M., Engelhardt G. Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications // *Clin. Pharmacol.* — 1996. — N10. — P.1–17.
 35. Prins R.M., Incardona F., Lau R. et al. Characterization of defective CD4-CD8- T cells in murine tumors generated independent of antigen specificity // *J. Immunol.* — 2004. — V.172, N3. — P.1602–1611.
 36. Riffkin C.D., Gray A.Z., Hawkins C.J. et al. Ex vivo pediatric brain tumors express Fas (CD95) and FasL (CD95L) and are resistant to apoptosis induction // *Neurooncol.* — 2001. — N4. — P.229–240.
 37. Saas P., Walker M., Hahne A. et al. Fas ligand expression by astrocytoma in vivo: maintaining immune privilege in the brain? // *J. Clin. Invest.* — 1997. — N99. — P.1173–1186.
 38. Schwartz R. Models of T cell anergy: is there a common molecular mechanism? // *J. Exp. Med.* — 1996. — V.184, N1. — P.1–8.
 39. Sharma S., Stolina M., Yang S.C. et al. Tumor cyclooxygenase 2-depend suppression of dendritic cell function // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — V.11, N3. — P.328–339.
 40. Shinoda J., Whittle I.R. Nitric oxide and glioma: a target for novel therapy? // *Br. J. Neurosurg.* — 2001. — V.15, N3. — P.213–220.
 41. Shono T., Tofilon P.J., Bruner J.M. et al. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations // *Cancer Res.* — 2001. — V.61, N11. — P.4375–4381.
 42. Wischhusen J., Gundram J., Radovanovic I. et al. Identification of CD70-mediated apoptosis of immune effector cells as a novel immune escape pathway of human glioblastoma // *Cancer Res.* — 2002. — V.62. — P.2592–2599.
 43. Yang B.C., Lin H.K., Hor W.S. et al. Mediation of enhanced transcription of the IL-10 gene in T cells, upon contact with human glioma cells, by Fas signaling through a protein kinase A-independent pathway // *J. Immunol.* — 2003. — N15. — P.3947–3954.
 44. Ziets C., Rumpler U., Sturzl M., Lohrs U. Inverse relation of Fas-ligand and tumor-infiltrating lymphocytes in angiosarcoma: indications of apoptic tumor counterattack // *Am. J. Pathol.* — 2001. — V.159, N3. — P.963–970.
 45. Zou J.P., Morford L.A., Choungnet C. et al. Human glioma-induced immunosuppression involves soluble factor(s) that alters monocytes cytokine profile and surface markers // *J. Immunol.* — 1999. — V.162. — P.4882–4892.

Иммуносупрессивное влияние злокачественных опухолей головного мозга

Лісяний Н.И., Бельская Л.Н.

Представлены современные данные об основных механизмах влияния опухолей головного мозга на иммунную систему. Показано значительное разнообразие иммуносупрессивных факторов, которые продуцируются злокачественными опухолями ЦНС.

Immunosuppressive influence of the malignant brain tumors

Lisiany N.I., Belska L.N.

The basic mechanisms of brain tumors of different genesis influence on the immune system are discussed. Huge variety of immunosuppressive factors, produced by malignant brain tumors is shown.