



Ю. А. ГРИНЕВИЧ

Ю. А. Гриневич, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической иммунологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор

Ф. В. Фильчаков, заведующий научно-исследовательской лабораторией клинической иммунологии Национального института рака, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Е. С. Шумилина, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической иммунологии Национального института рака, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

А. Д. Лён, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической иммунологии Национального института рака

Фактор переноса и проблема иммунопрофилактики метастазов злокачественных новообразований (обзор литературы и собственных исследований)

Введение

Основной причиной все еще высокой летальности онкобольных остается частое метастазирование и рецидивирование злокачественных опухолей. Химиотерапевтические средства и лучевая терапия не способны в полной мере предотвратить метастазирование и рецидивирование опухолей, к тому же часто сами обладают канцерогенным и высокотоксичным действием. В течение последних десятилетий XX века интенсивно разрабатывался новый подход к лечению злокачественных новообразований — иммунотерапия. В настоящее время проводятся клинические испытания ряда противоопухолевых вакцин (против рака простаты, рака яичника, меланомы и др.). Использование этих вакцин после оперативного лечения позволяет у части больных предотвратить возникновение рецидивов и метастазов. Иным подходом к формированию опухолеспецифического

иммунного ответа организма может быть использование субклеточных фракций сенсibilизированных к опухолевым антигенам лимфоцитов [7, 9, 19, 47].

С этой целью изучаются препараты фактора переноса (ФП), действующим началом которых являются полипептиды Т-клеточного происхождения с низкой молекулярной массой (3–12 кДа), способные переносить клеточно-опосредованные иммунные реакции на антиген [29, 32]. Феномен переноса был описан в 1955 году Н. S. Lawrence [33], который установил, что с помощью низкомолекулярного диализованного экстракта лейкоцитов доноров, сенсibilизированных к определенному антигену, можно перенести состояние гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к этому антигену неиммунному реципиенту. Вещество, которое переносит состояние сенсibilизации, им было названо «фактором переноса».

Характеристика ФП

На сегодняшний день известно, что ФП включает в себя более чем 200 разных низкомолекулярных соединений (молекулярная масса (M_r) < 10 000 Да), которые обладают иммунофармакологической активностью [24]. Для очистки ФП от контаминирующих его соединений применялись разные методы, но ни один из них не обеспечил степени чистоты, необходимой для проведения структурного анализа и применения технологии молекулярного клонирования [32, 34]. Тем не менее, установлено, что антигенспецифическая активность ФП связана с небольшими полипептидами (M_r 3,5–12,0 кДа), которые способны аффинно связываться с антигенными детерминантами [31] и переносить иммунореактивность на антиген неиммунному реципиенту [34]. Эти полипептиды были названы трансферфакторными.

Один и тот же препарат, полученный из диализованного экстракта лейкоцитов, обладает как минимум двумя видами антигенспецифической активности противоположной направленности — соответственно индукторной и супрессорной [34]. Было установлено, что во время культивирования несенсибилизированных лейкоцитов с фракцией, обладающей индукторной активностью, лейкоциты приобретают способность отвечать на антиген угнетением миграции. Наоборот, инкубация сенсибилизированных лейкоцитов с фракцией, обладающей супрессорной активностью, блокирует их ответ на антиген, что проявляется усилением миграции. В дальнейшем из диализованного экстракта лейкоцитов были выделены два иммунорегуляторных соединения (M_r < 3,5 кДа) — IMREG-I и IMREG-II, которые имеют одинаковые биологические свойства, но кривые «доза-эффект» у них разные. IMREG-II в больших дозах угнетает иммунный ответ, а IMREG-I увеличивает экспрессию высокоаффинного рецептора для интерлейкина (ИЛ)-2 на иммунокомпетентных клетках [35]. Установлена аминокислотная последовательность полипептидов (M_r 1–6 кДа), способных блокировать рецептор для естественного ФП, но эти полипептиды не способны переносить реципиенту или индуцировать реакцию ГЗТ [32].

Известно, что перенос с помощью ФП не рестриктирован молекулами главного

комплекса гистосовместимости [31], поэтому его препараты можно применять как в алло-, так и ксеногенной системах. ФП не содержит антигенных детерминант [20], тем не менее, связывается с антигеном, к которому донор был сенсибилизирован [3]. После сокультивирования с антигеном, сорбированным на твердой подложке, он теряет способность переносить и индуцировать специфическую ГЗТ у реципиентов [14]. Антигенспецифическая иммунореактивность, индуцированная ФП, может быть серийно перенесена от небольшого количества лимфоцитов в системе *in vitro*, вовлекая таким образом в реакцию ГЗТ значительную популяцию несенсибилизированных клеток [22]. Очевидно, что структура ФП определяет специфические антиген-связывающие свойства и тем самым обеспечивает специфическое распознавание, вовлекая в этот процесс иммунокомпетентные клетки реципиента [31].

Способность ФП переносить состояние ГЗТ подтверждается *in vitro* в тестах ингибиции миграции лейкоцитов и угнетения адгезии макрофагов, данные этих тестов хорошо коррелируют с индукцией ГЗТ *in vivo* [3]. Известно, что ФП активен при влиянии на иммунокомпетентные клетки в фемтомольной (10^{-15}) концентрации; полипептиды, входящие в его состав, адсорбируются прежде всего на цитоплазматической мембране Th1-клеток [1] и, вероятно, заставляют иммунокомпетентные клетки реципиента включаться в формирование специфического иммунного ответа.

В организме ФП действует, главным образом, на эффекторные механизмы клеточно-опосредованного иммунитета: индуцирует продукцию Th1-цитокинов (прежде всего интерферон- γ и ИЛ-1, -2), что сопровождается развитием иммунного ответа по Th1-сценарию и угнетением ответа, опосредованного Th2-клетками [9, 12, 31]. Благодаря такому комплексному эффекту в организме реципиента восстанавливается количество и функциональная активность Т-лимфоцитов и активируются клетки врожденного иммунитета. При этом ФП регулирует продукцию иммунокомпетентными клетками таких провоспалительных факторов как оксид азота, ИЛ-6, -8 и фактор некроза опухоли- α [16, 17, 48], что может предотвращать развитие

иммунопатологических состояний. Как сообщают М. П. Арала-Чейвз и соавт. [2], ФП запускает механизм иммунной реактивности в течение короткого промежутка времени (нескольких часов), однако реакция ГЗТ, перенесенная с его помощью, может длиться около года.

Изучение влияния ФП на гемопоэз [39, 41, 48] показало, что при его введении животным с миелосупрессией, полученной в результате ионизирующего облучения или цитостатической терапии, наблюдается восстановление гемопоэза, в частности, количества гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов и эритроцитов [37, 39, 49]. Наиболее эффективным было введение препарата ФП на 3-и – 4-е сутки после проведения химиотерапии [37].

Коммерческие препараты ФП

Несмотря на то, что до сих пор точно не идентифицировано вещество, с помощью которого осуществляется перенос иммунореактивности, это не препятствует производству и использованию препаратов ФП во многих странах мира. За границей препараты ФП выпускаются под коммерческими названиями Transfer Factor (Германия, Швейцария, Франция, КНР), Imreg-1 и ISS (США), Immodin и Imunor (Чешская Республика), RCTF-1 (Япония), Hebertrans (Куба), Аффинолейкин (Российская Федерация), Leukonorm (Германия), IMMUNEPOTENT CRP и Transgen (Мексика). Все эти препараты относятся к группе иммунофармакологических, содержат неспецифические трансферфакторные полипептиды и используются для лечения широкого спектра патологических процессов и состояний, при которых нарушены клеточные компоненты иммунореактивности организма (рецидивирующие и диссеминированные инфекции, некоторые аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания) [29]. Их получают из лейкоцитов здоровых людей или животных (крупный рогатый скот, свиньи). Донорская лейкоцитарная масса, которая используется как исходное сырье для получения таких препаратов, в некоторых случаях является побочным продуктом производства лейкоцитарного интерферона [1]. Но, в отличие от традиционного использования свежей лейкоцитарной массы или лимфоидной ткани, такой подход создает ряд проблем: уменьшение исходной

концентрации ФП, накопление продуктов лейкоцитарного аутолиза, присутствие антибиотиков, вируса-индуктора (болезни кур Ньюкасла или Сендай) и других компонентов культивирования [1]. Все препараты крови человека нуждаются в дополнительной обработке, которая гарантирует безопасность относительно передачи вирусов гепатита, иммунодефицита человека и других.

Влияние ФП на экспериментальные опухоли

В исследовании В. Pineda и соавт. [30] было показано, что ФП, специфичный к антигенам исследуемой опухоли, при интратуморальном введении крысам с глиомой проявляет значительный противоопухолевый эффект, наиболее выраженный при комбинации с химиотерапевтическим препаратом (кармустин). По мнению авторов, эффект обусловлен увеличением процента апоптотических опухолевых клеток, инфильтрацией опухоли CD2⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитами и природными киллерными клетками.

По данным М. А. Franco-Molina и соавт. [27], под действием ФП в системе *in vitro* увеличивается количество апоптотических клеток в опухолевой ткани молочной железы (при культивировании в течение 72 ч) вследствие угнетения экспрессии генов p53, bag-1, c-myc, bax и bcl-2, модулирующих апоптоз. Гибель этих клеток, индуцированная ФП, происходит также за счет блокады транскрипционных факторов, которые регулируют их пролиферацию и дифференцировку [15]. При этом воздействия на жизнеспособность нормальных клеток человека в таких же условиях ФП не оказывает [27].

На примере экспериментальной модели меланомы В16 показано, что ФП обладает противоангиогенным эффектом, который реализуется в условиях *in vitro* и *in vivo* за счет снижения продукции фактора роста эндотелия сосудов [13]. В результате такого влияния наблюдается ингибция метастазирования меланомы В16 у экспериментальных мышей, удлиняется латентный период появления опухоли после перевивки, уменьшается ее масса и увеличивается продолжительность жизни животных.

Клиническая эффективность ФП

Клиническая эффективность иммунотерапии больных онкологического профиля препаратами неспецифического ФП была показана многими авторами (табл. 1).

В частности, в двойном слепом рандомизированном исследовании [43], включавшем 60 больных инвазивным раком шейки матки, которые после хирургического лечения и лучевой терапии в течение 3 мес получали ФП (из лейкоцитов крови доноров) либо плацебо, было показано, что в группе больных, получавших ФП (период наблюдения составил 2 года), рецидив заболевания имел место у 16 %, среди больных контрольной группы — у 39 % ($p < 0,05$).

Иммунотерапия препаратами неспецифического ФП в адъювантном режиме у 263 пациентов с немелкоклеточным раком легкого была эффективной лишь при I стадии заболевания [25]. При II–III стадиях рака легкого такая иммунотерапия угнетала метастазирование, но

существенным образом не влияла на продолжительность жизни пациентов. Авторами также показано, что образцы ФП, полученные из разных клеточных источников, при их общем культивировании с опухолевыми клетками и ИЛ-2 обнаруживают специфическую цитотоксическую активность в системе *in vitro*.

При наблюдении за 102 больными с аденокарциномой легкого I–IV стадии, которые получали препарат неспецифического ФП после хирургического лечения, выживаемость больных I стадии была значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) [40]. При II–IV стадиях заболевания статистически достоверных различий по этому показателю не выявлено. Тем не менее, при анализе результатов были установлены существенные различия в выживаемости радикально прооперированных больных, которым проводили или не проводили иммунотерапию ФП. Авторы сделали вывод, что применение ФП предупреждает развитие рецидивов и является эффективным послеоперационным иммунотерапевтическим

Таблица 1

Результаты рандомизированных клинических исследований адъювантной иммунотерапии онкологических больных с использованием препаратов ФП

Нозологическая форма	Кол-во больных	Препарат ФП	Эффективность лечения	Авторы
Рак шейки матки (инвазивный)	60	Неспецифический	Увеличение безрецидивного периода: в течение 2 лет рецидив развился у 16 % больных (в контроле — 39 %), $p < 0,05$	Wagner G. et al., 1987 [43]
Немелкоклеточный рак легкого (I–IV стадия)	102	Неспецифический	Увеличение безрецидивной выживаемости при I стадии, $p < 0,05$	Fujisawa T. et al., 1984 [40]
Немелкоклеточный рак легкого (I–IV стадия)	263	Неспецифический	Увеличение выживаемости при I стадии. Торможение метастазирования при III стадии	Fujisawa T., 1985 [25]
Немелкоклеточный рак легкого (III стадия)	63	Неспецифический	2-, 5- и 10-летняя выживаемость — 82 %, 64 % и 43 % (в контроле — 63 %, 43 % и 23 %), $p = 0,08$.	Kirsh M. M. et al, 1984 [44]; Whyte R. I. et al., 1992 [11]
Немелкоклеточный рак легкого (III стадия)	356	Неспецифический	Увеличение выживаемости больных, $p < 0,02$	Pilotti V. et al., 1996 [42]
Немелкоклеточный рак легкого (III стадия)	24	Неспецифический	Повышение качества жизни	Franco-Molina M. A. et al., 2008 [26]
Рак предстательной железы (гормоно-резистентный, III ст.)	50	Специфический	Увеличение выживаемости больных (медиана выживаемости 126 нед, в контроле — 24–38 нед)	Pizza G. et al., 1996 [10]

средством, особенно на ранней стадии заболевания.

В другом исследовании, проведенном при участии 63 больных с III стадией рака легкого, была показана эффективность применения неспецифического ФП в послеоперационном периоде (в течение 3 мес) [11]. Такая иммунотерапия улучшает показатели выживаемости больных в сравнении с выживаемостью пациентов контрольной группы. Среди больных, которые получали ФП, 2-, 5- и 10-летняя выживаемость составляла 82, 64 и 43 % соответственно, в контрольной группе — 63, 43 и 23 % соответственно.

В научной литературе есть сообщения с обнадеживающими клиническими результатами применения ФП у больных на поздних стадиях рака легкого [44]. При наблюдении за 356 больными с III стадией, которым адъювантную химиотерапию комбинировали с ежемесячным введением неспецифического ФП (начиная с 1-го месяца после радикального хирургического лечения в течение 18–36 мес), показано улучшение их выживаемости [43]. При оценке влияния иммунотерапии на продолжительность жизни больных в зависимости от гистологической структуры опухоли, установлено улучшение показателей выживаемости у больных с крупноклеточной карциномой. Кроме того, выживаемость больных с метастазами в лимфатические узлы средостения (N₂) оказалась лучшей в сравнении с пациентами контрольной группы, которые не получали иммунотерапию.

В 2008 г. проведена I фаза рандомизированного клинического исследования комбинированного применения химио- и лучевой терапии в адъювантном режиме с иммунотерапией неспецифическим ФП у больных немелкоклеточным раком легкого [26]. Сообщается только о повышении качества жизни больных, получавших иммунотерапию.

Получение и свойства опухолеспецифического ФП

Данные о применении опухолеспецифического ФП в иммунотерапии больных злокачественными новообразованиями крайне малочисленны. В 1975 г. группой исследователей под руководством Н. Н. Fudenberg [23] впервые было показано, что механизмы усиления противоопухолевой резистентности, которые

запускаются с помощью специфического по отношению к антигенам остеогенной саркомы ФП, включают генерацию опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом последние были выявлены не только у больных остеогенной саркомой, но и у родственников, которые проживают вместе с ними. Тем не менее, использование лейкоцитов лиц, которые находились в контакте с больными, в качестве источника ФП с определенной противоопухолевой специфичностью при лечении больных остеогенной саркомой не оправдало ожиданий [38].

Для получения опухолеспецифического ФП также использовались лейкоциты периферической крови онкологических больных. Так, А. Levin и соавт. [36] получали его из лейкоцитов больных остеогенной саркомой, лимфоциты которых обнаруживали высокую цитотоксичность в отношении аутологических опухолевых клеток в системе *in vitro*, и вводили его другим пациентам с этой патологией. Лимфоциты больных, которым вводили ФП, в свою очередь, становились цитотоксичными в отношении аутологических опухолевых клеток *in vitro*. Тем не менее, значительного клинического эффекта от введения полученного таким способом ФП в сравнении с эффективностью только комбинированного лечения авторы не установили.

Использование в адъювантной терапии ФП, специфичного к вирусу Эпштейна — Барр, улучшило выживаемость больных карциномой носоглотки в сравнении с больными контрольной группы [46]. Однако окончательные выводы относительно эффективности этого препарата не сделаны в связи с небольшим количеством больных в исследуемой группе.

В соответствии с работами G. Pizza и соавт. [21, 28] ФП, полученный от больных с сильным клеточно-опосредованным иммунитетом на опухолеассоциированные антигены рака мочевого пузыря, был способен переносить иммунореактивность на этот антиген неиммунному реципиенту.

В исследовании [10] с участием 50 больных с III стадией гормонорезистентного рака предстательной железы, которым ежемесячно в течение 3–56 мес вводили препарат ФП, специфичный к антигенам опухоли, полная ремиссия достигнута у 2, частичная — у 6 и стабилизация

процесса — у 14 больных. Медиана выживаемости составила 126 нед, что существенно выше, чем у больных контрольной группы (24–38 нед).

Эти данные позволяют заключить, что ФП определенной специфичности способен индуцировать у реципиентов по крайней мере усиление клеточно-опосредованного иммунитета на опухолевые антигены. Вместе с тем, ФП не должен использоваться в качестве самостоятельного терапевтического средства для лечения больных онкологического профиля, но может существенно повысить эффективность основных методов лечения.

Собственный опыт применения опухолеспецифического ФП в эксперименте

В литературе практически отсутствуют сведения, касающиеся особенностей получения опухолеспецифического ФП, стандартизации и использования с целью иммунотерапии. Учитывая, что перенос антигенспецифической иммунореактивности при помощи ФП не рестриктирован молекулами главного комплекса гистосовместимости и может быть осуществлен как в алло-, так и в ксеногенной системах [30, 34], в эксперименте нами была разработана методика получения ФП, специфичного к антигенам мышинной карциномы Льюис (КЛ), в ксеногенной системе и исследована противоопухолевая активность и некоторые свойства полученных образцов [5, 6].

Опухолеспецифические (карцинома-специфические) образцы ФП (ФПс) получали из экстракта лимфоцитов селезенки крыс на 14-е сут после внутрибрюшинной

трансплантации последним свежeweдeленных клеток КЛ. Неспецифические образцы ФП (ФПн) получали из лимфоцитов селезенки интактных крыс аналогичным образом. После ультрафильтрации образцы ФП стандартизировали по концентрации белка [7] и хранили при температуре -20°C .

Противоопухолевая и/или антиметастатическая активность и свойства полученных образцов ФП были изучены на моделях пассивного и спонтанного метастазирования КЛ у мышей C57BL/6 и в режиме адъювантной терапии.

На модели пассивного метастазирования КЛ [5] было установлено (табл. 2), что предварительное введение ФПс предотвращает развитие метастазов у 60 % животных, достоверно снижается их количество по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) как при использовании ФПн, так и ФПс, причем применение последнего сопровождается увеличением количества метастазов в аваскулярной фазе роста (диаметр менее 1 мм). Об эффективном формировании протективного иммунитета свидетельствует значительное уменьшение объема метастазов у животных обеих исследуемых групп. Интегральным показателем эффективности антиметастатического действия ФП является индекс торможения метастазирования: в группе, получавшей ФПс, показатель составил 98 %, в группе, получавшей ФПн — 68 %, что свидетельствует о выраженном протекторном действии полученных образцов ФП ксеногенного происхождения.

При более детальном изучении влияния монотерапии ФП на спонтанное метастазирование подкожной КЛ у мышей

Таблица 2

Влияние предварительного введения ФП на пассивное метастазирование КЛ у мышей C57BL/6 [5]

Группы	Частота метастазирования, %	Количество метастазов ($M \pm m$)		Объем метастазов, мм^3 ($M \pm m$)	Индекс торможения метастазирования, %
		всего, шт.	в аваскулярной фазе роста, %		
ФПн + КЛ (n = 10)	100	22,67 ± 4,70*	21,28 ± 8,23	111,28 ± 31,63*	68
ФПс + КЛ (n = 10)	40	5,50 ± 0,67*	32,15 ± 17,85	5,40 ± 4,23*	98
КЛ (n = 10) контроль	100	47,00 ± 2,68	6,22 ± 1,34	345,72 ± 1,60	—

Примечания: * — достоверные отличия от аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$); n — количество животных в группе

C57BL/6 [5] було встановлено, що на 35-е сут після перевивки опухолі у всіх животнох контрольної групи розвинулись метастази в легких, тоді як після застосування ФПн — у 67 %, ФПс — у 80 % (табл. 3). Вводимые препарати практично не впливали на загальне кількість метастазів, однак сприяли зниженню інтенсивності їх росту (кількість метастазів в аваскулярній фазі зросло на 20 % порівняно з аналогічним показателем в контрольній групі), що може служити хорошим прогностичним признаком. Крім того, встановлено, що виражене зниження об'єму метастазів в легких (в 2,2 рази) асоційовано з застосуванням ФПс, в той час як ФПн таким дією не володіє.

При вивченні впливу образців ФП на виживаність мишей з підочною КЛ [5] встановлено, що регулярне введення ФПн збільшує середню тривалість життя (СПЖ) животнох на 18 %, в той час як ФПс — на 35 % (рис. 1). Тривалість життя животнох на фоні імунотерапії ФПс достовірно перевищує показувач в контрольній групі ($p < 0,05$).

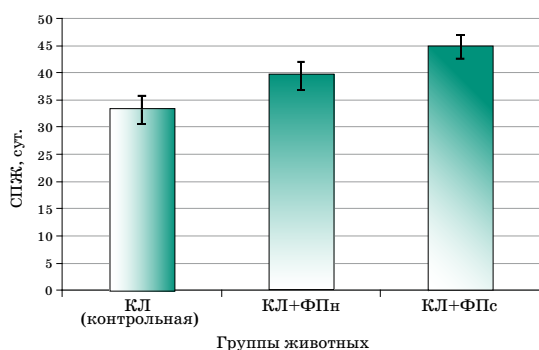


Рис. 1. Влияние образцов ксеногенных трансфер-факторных полипептидов на выживаемость мышей C57BL/6 с подкожной КЛ [5]

Ефективним оказалось действие ФПс и при использовании препарата в адьювантном режиме [4]: у 50 % мышей было предотвращено развитие метастазов в легких, в то время как в контроле метастазы развились у всех, а при использовании ФПн — у 78 % животнох (рис. 2). Кількість і об'єм розвинулися метастазів також достовірно менше в групі животнох, отримавших ФПс, в порівнянні з показувачами контрольної групи ($p < 0,05$). Індекс затримання метастазування складає 75 % після застосування ФПс і 29 % — після застосування ФПн.

Наиболее эффективным оказалось применение ФП в комбинации с химиотерапией. Двукратным введением ФПс и циклофосфида (в цитостатической дозе) после удаления первичной опухоли возникновение отдаленных метастазов предотвращается у 100 % животнох, а введение только ФПс либо только циклофосфида к такому эффекту не приводит [4].

Выводы

Поиск эффективных методов иммунотерапии злокачественных новообразований сохраняет свою актуальность, поскольку результаты основного лечения не удовлетворяют ни врачей, ни онкобольных: летальность до года с момента установления диагноза и начала лечения не снижается, а пятилетняя выживаемость не превышает 50 %. Больные погибают от рецидивов и метастазов.

Ефективність протипухольових аутовакцин обмежується низькою гетерогенністю опухольоасоційованих антигенів в зв'язі з їх гліколіпідної або ембріональної природою.

Таблиця 3

Влияние монотерапии ФПс и ФПн на спонтанное метастазирование подкожной КЛ у мышей C57BL/6 [5]

Группы	Частота метастазирования, %	Кількість метастазів (M ± m)		Об'єм метастазів, мм ³ (M ± m)	Індекс затримання метастазування, %
		всього, шт.	в аваскулярній фазі росту, %		
КЛ + ФПс (n = 10)	80	12,6 ± 8,01	72,25 ± 9,57	7,90 ± 5,92	54
КЛ + ФПн (n = 10)	67	19,44 ± 7,64	72,90 ± 8,78	12,85 ± 6,46	26
Контрольована (n = 10)	100	17,00 ± 9,00	61,94 ± 8,36	17,26 ± 12,81	—

Примечание. n — количество животнох в групі

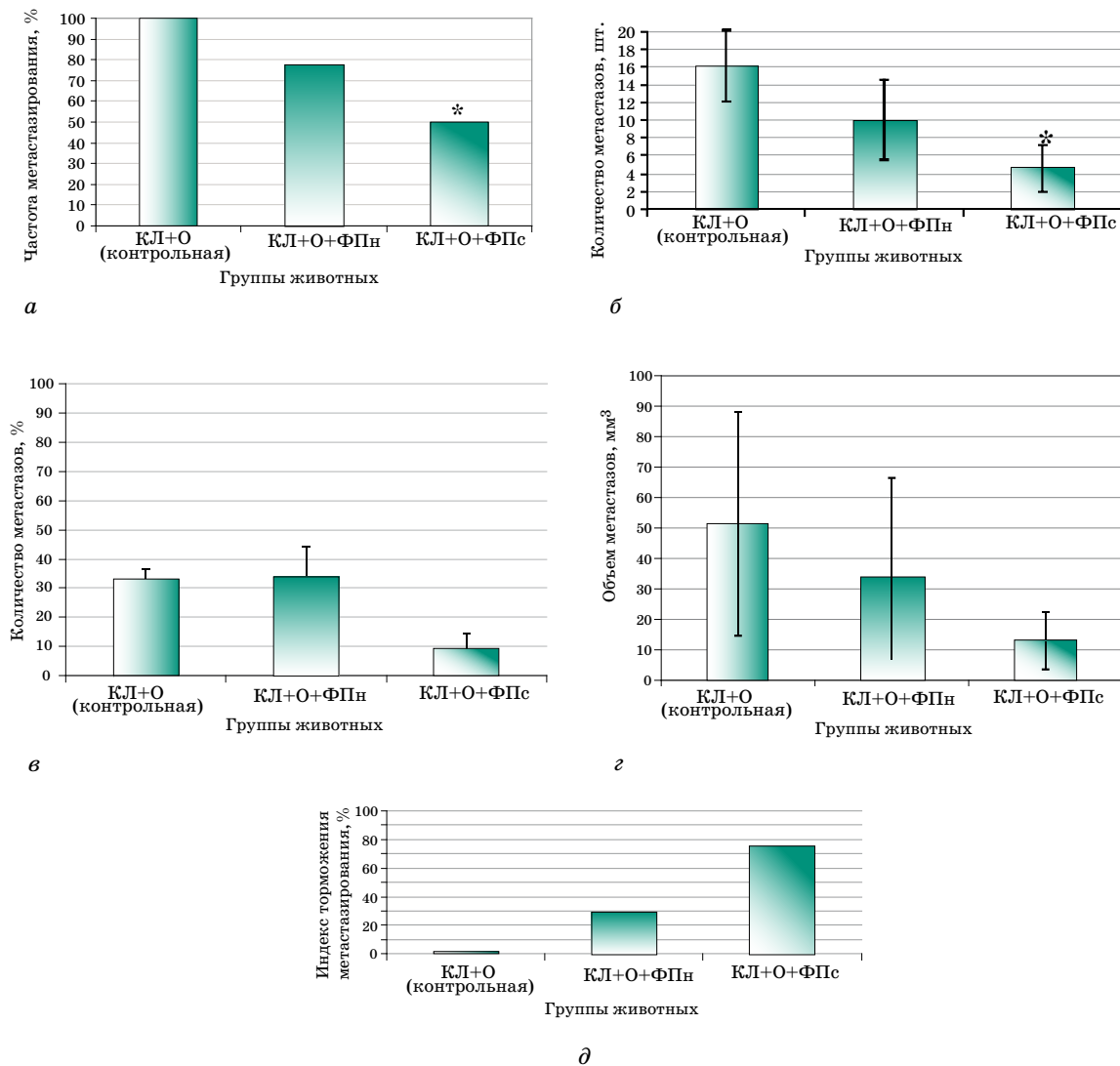


Рис. 2. Влияние адъювантной иммунотерапии образцами ксеногенных трансферфакторных полипептидов на метастазирование КЛ у мышей C57BL/6: а — частота метастазирования; б — общее количество метастазов; в — относительное количество метастазов в аваскулярной фазе роста; г — объем метастазов; д — индекс торможения метастазирования; О — операция; * — различия при сравнении с показателями у мышей контрольной группы достоверны ($p < 0,05$)

Растворимые белки, происходящие из аутологичных опухолей, по своей структуре не являются иммуногенными. Исходя из этого, едва ли есть основание рассчитывать на положительный эффект от применения противоопухолевых вакцин в целях создания специфического иммунитета без существенной гетерогенизации самого антигена.

С этих позиций одним из путей гетерогенизации антигена является введение его в ксеногенный организм, что дает возможность получить активную иммунную противоопухолевую реакцию с последующим переносом ее в организм донора опухоли с помощью ФП.

Специфический к опухолевым антигенам ФП, полученный нами в ксеногенной системе биологической гетерогенизации, проявляет высокую антиметастатическую активность на моделях экспериментальных опухолей, особенно в сочетании с противоопухолевым химиопрепаратом циклофосфамидом.

Определенная противоопухолевая активность, индуцированная с помощью неспецифического ФП, может быть обусловлена повышением общей иммунологической реактивности, включающей повышение и противоопухолевой резистентности организма реципиента. Но эта противоопухолевая активность существенно

уступает той, которая переносится опухолеспецифическим ФП.

Эти результаты дают нам право надеяться, что перенос специфического противоопухолевого иммунитета от донора с помощью фактора полипептидной при-

роды, полученного описанным способом, обеспечит эффективную иммунизацию против антигенов собственной опухоли и откроет новые возможности в профилактике рецидивов и метастазов у больных после хирургического удаления опухоли.

Список литературы

1. Аффинолейкин — биофармацевтический препарат для инструктивной противинфекционной иммунотерапии при недостаточности клеточного иммунитета / А. Н. Мац, Н. П. Перепечкина, Л. И. Райхер // Журн. микробиол. — 1998. — № 2. — С. 78–83.
2. Биологические и клинические аспекты фактора переноса // Иммунологическая инженерия / М. П. Арала-Чейвз, М. Хорсманхейлео, Дж. М. Гоуст, Х. Х. Фуденберг; под ред. Д. У. Джирша : пер. с англ. — М. : Медицина, 1982. — С. 53–104.
3. Біологічна активність фактора переносу, індукованого бактеріальними антигенами / Т. А. Любченко, О. Г. Голева, Л. С. Холодна [и др.] // Мікробіол. журн. — 1997. — Т. 59, № 5. — С. 83–99.
4. Возможности профилактики метастазирования опухолеспецифическим фактором переноса / Ф. В. Фильчаков, А. Д. Лён, Е. С. Шумилина [и др.] // Вопросы онкологии. — 2011. — Т. 57, № 1. — С. 81–85.
5. Ксеногенный фактор переноса, специфичный мышинной карциноме легкого Льюис / Гриневич Ю. А., Фильчаков Ф. В., Шумилина Е. С. [и др.] // Вопр. онкол. — 2009. — Т. 55, № 5. — С. 612–618.
6. Патент на корисну модель № 43728, Україна. А 61 35/28. Спосіб отримання фактора переносу, специфічного до клітин ксеногенної пухлини. Фильчаков Ф. В., Шуміліна К. С., Лён Г. Д., Гриневич Ю. Я. / Національний інститут раку (UA). — Заявка № u2009 03731. Заявл. 16.04.2009. Опубл. 25.08.2009. — Бюл. № 16.
7. Практическая химия белка: Пер. с англ. / Под ред. А. Дарбре. — М. : Мир, 1989. — 623 с.
8. Фактор переносу: отримання та протипухлинні властивості / Ю. Я. Гриневич, Ф. В. Фильчаков, К. С. Шуміліна [та ін.] // Журнал АМН України. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 617–635.
9. Фильчаков Ф. В. Адоптивная клеточная иммунотерапия больных с солидными злокачественными новообразованиями / Ф. В. Фильчаков, Ю. А. Гриневич, А. Д. Лён // Актуальні питання специфічної імунотерапії хворих на злоякісні новоутворення : мат. наук.-практ. конф. (Умань, 2007) / Специфічна імунотерапія в онкології ; за ред. Ю. Я. Гриневича. — К. : Здоров'я, 2008. — С. 293–328.
10. A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3 hormone – unresponsive metastatic prostate cancer / G. Pizza, C. De Vinci, D. Cuzzocrea [et al.] // Biotherapy. — 1996. — Vol. 9, № 1–3. — P. 123–132.
11. Adjuvant treatment using transfer factor for bronchogenic carcinoma: long-term follow-up / R. I. Whyte, M. A. Schork, H. Sloan [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 1992. — Vol. 53, N 3. — P. 391–396.
12. Alvarez-Thull L. Profiles of cytokine production in recipients of transfer factors / L. Alvarez-Thull, C. H. Kirkpatrick // Biotherapy. — 1996. — Vol. 9, N 1–3. — P. 55–59.
13. Antiangiogenic and antitumor effects of IMMUNEPOTENT CRP in murine melanoma / M.A. Franco-Molina, E. Mendoza-Gamboa, P. Zapata-Benavides [et al.] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 2010. — Vol. 32, N 4. — P. 637–646.
14. Borkowsky W. Deletion of antigen-specific activity from leukocyte dialysates containing transfer factor by antigen-coated polystyrene / W. Borkowsky, H. S. Lawrence // J. Immunol. — 1981. — Vol. 126, N 2. — P. 486–489.
15. Bovine dialyzable leukocyte extract modulates AP-1 DNA-binding activity and nuclear transcription factor expression in MCF-7 breast cancer cells / E. Mendoza-Gamboa, M. A. Franco-Molina, P. Zapata-Benavides [et al.] // Cytotherapy. — 2008. — Vol. 10, N 2. — P. 212–219.
16. Bovine dialyzable leukocyte extract modulates cytokines and nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated human blood cells / M.A. Franco-Molina, E. Mendoza-Gamboa, P. Castillo-Tello [et al.] // Cytotherapy. — 2007. — Vol. 9, N 4. — P. 379–385.
17. Dialyzable leukocyte extract differentially regulates the production of TNFalpha, IL-6, and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells / M. O. Ojeda, C. van't Veer, C. B. Fernández Ortega [et al.] // Inflamm. Res. — 2005. — Vol. 54, N 2. — P. 74–81.
18. Dialyzable leukocyte extracts contain thymosin / G. B. Wilson, G. V. Paddock, E. Floyd [et al.] // Thymus. — 1984. — Vol. 6, N 3. — P. 167–180.
19. Dudley M. E. Adoptive cell transfer therapy / M. E. Dudley, S. A. Rosenberg // Semin. Oncol. — 2007. — Vol. 34, N 6. — P. 524–531.
20. Dwyer J.M. Transfer factor in the age of molecular biology: a review / J. M. Dwyer // Biotherapy. — 1996. — Vol. 9, N 1–3. — P. 7–11.
21. Effect of in vitro produced transfer factor on the immune response of cancer patients / G. Pizza, D. Viza, C. Boucheix, F. Corrado // Eur. J. Cancer. — 1977. — Vol. 13, N 9. — P. 917–923.
22. Fazio M. Serial in vitro transfer of hypersensitivity to cancer antigens by sensitised lymphocytes / M. Fazio, F. Carnevale-Shianca, A. Sabidussi // Panminerva med. — 1995. — Vol. 37, N 4. — P.186–189.
23. Fudenberg H. H. Dialyzable transfer factor in the treatment of human osteosarcoma: an analytic review / H. H. Fudenberg // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1976. — Vol. 277. — P. 545–557.
24. Fudenberg H. H. Transfer factor: past, present and future / H. H. Fudenberg // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1989. — Vol. 29. — P. 475–516.
25. Fujisawa T. The results of immunotherapy as an adjunct to the surgical treatment of primary lung cancer / T. Fujisawa // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1985. — Vol. 86, N 9. — P. 1055–1058.
26. IMMUNEPOTENT CRP (bovine dialyzable leukocyte extract) adjuvant immunotherapy: a phase I study in non-small cell lung cancer patients / M. A. Franco-Molina, E. Mendoza-Gamboa, P. Zapata-Benavides [et al.] // Cytotherapy. — 2008. — Vol. 10, N 5. — P. 490–496.
27. In vitro effects of bovine dialyzable leukocyte extract (bDLE) in cancer cells / M. A. Franco-Molina, E. Mendoza-Gamboa, D. Miranda-Hernández [et al.] // Cytotherapy. — 2006. — Vol. 8, N 4. — P. 408–414.
28. In vitro production of a transfer factor specific for transitional-cell carcinoma of the bladder / G. Pizza, D. Viza, C. Boucheix, F. Corrado // Br. J. Cancer. — 1976. — Vol. 33, N 6. — P. 606–611.
29. Indications, usage, and dosage of the transfer factor / R. Berrón-Pérez, R. Chávez-Sánchez, I. Estrada-García [et al.] // Rev. Alerg. Mex. — 2007. — Vol. 54, N 4. — P. 134–139.
30. Interstitial transfer factor as adjuvant immunotherapy for experimental glioma / B. Pineda, S. Estrada-Parra, B. Pedraza-Medina [et al.] // J. Exp. Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 24, N 4. — P. 575–583.
31. Kirkpatrick C. H. Structural nature and functions of transfer factors / C. H. Kirkpatrick // Ann. N. Y. Acad. — 1993. — Vol. 685. — P. 362–368.

32. Kirkpatrick C. H. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules / C. H. Kirkpatrick // *Molecular Med.* — 2000. — Vol. 6, N 4. — P. 332–341.
33. Lawrence H. S. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes / H. S. Lawrence // *J. Clin. Inv.* — 1955. — Vol. 34, N 2. — P. 219–230.
34. Lawrence H.S. Transfer factor — current status and future prospects / H. S. Lawrence, W. Borkowsky // *Biotherapy.* — 1996. — Vol. 9, N 1–3. — P. 1–5.
35. Modulation of concanavalin A – induced? Antigen-non-specific regulatory cell activity by Leu-enkephalin and related peptides / R. C. Sizemore, R. L. Dienglewicz, E. Pecunia, A. A. Gottlieb // *Clin. Immun. Immunother.* — 1991. — Vol. 60, N 2. — P. 310–318.
36. Osteogenic sarcoma. Immunologic parameters before and during immunotherapy with tumor-specific transfer factor / A. S. Levin, V. S. Byers, H. H. Fudenberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1975. — Vol. 55, N 3. — P. 487–499.
37. Peroral IMUNOR, a low-molecular-weight immunomodulator prepared from disintegrated and ultrafiltered leukocytes, enhances recovery from myelosuppression induced by cisplatin or 5-fluorouracil / M. Hofer, A. Vacek, J. Holá [et al.] // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2006. — Vol. 28, N 1. — P. 1–11.
38. Pizza G. Transfer factor in malignancy / G. Pizza, C. De Vinci, H. H. Fudenberg // *Prog. Drug Res.* — 1993. — Vol. 42. — P. 401–421.
39. Positive effects of dialyzable leukocyte extract (DLE) on recovery of mouse haemopoiesis suppressed by ionizing radiation and on proliferation of haemopoietic progenitor cells in vitro / A. Vacek, M. Hofer, K. Barnett [et al.] // *Int. J. Immunopharmacol.* — 2000. — Vol. 22, N 8. — P. 623–634.
40. Randomized controlled trial of transfer factor immunotherapy as an adjunct to surgical treatment for primary adenocarcinoma of the lung / T. Fujisawa, Y. Yamaguchi, K. Kimura [et al.] // *Jpn. J. Surg.* — 1984. — Vol. 14, N 6. — P. 452–458.
41. The role of G-CSF and IL-6 in the granulopoiesis-stimulating activity of murine blood serum induced by perorally administered ultrafiltered pig leukocyte extract, IMUNOR / A. Vacek, M. Hofer, J. Holá [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* — 2007. — Vol. 7, N 5. — P. 656–661.
42. Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy / V. Pilotti, M. Mastorilli, G. Pizza [et al.] // *Biotherapy.* — 1996. — Vol. 9, N 1–3. — P. 117–121.
43. Transfer factor for adjuvant immunotherapy in cervical cancer / G. Wagner, W. Knapp, E. Gitsch, S. Selander // *Cancer Detect. Prev. Suppl.* — 1987. — Vol. 1. — P. 373–376.
44. Transfer factor in the treatment of carcinoma of the lung / M. M. Kirsh, M. B. Orringer, S. McAuliffe [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1984. — Vol. 38, N 2. — P. 140–145.
45. Transfer factor in virus-associated malignancies: an underestimated weapon in prevention and treatment of cancer / P.H. Levine, G. Pizza, K. Ajmera [et al.] // *Advances in Tumor Virology.* — 2011. — Vol. 2. — P. 7–20.
46. Transfer factor with anti-EBV activity as an adjuvant therapy for nasopharyngeal carcinoma: A pilot study / U. Prasad, M. A. bin Jalaludin, P. Rajadurai [et al.] // *Biotherapy.* — 1996. — Vol. 9, N 1–3. — P. 109–115.
47. Turcotte S. Immunotherapy for metastatic solid cancers / S. Turcotte, S. A. Rosenberg // *Adv. Surg.* — 2011. — Vol. 45. — P. 341–360.
48. Ultrafiltered pig leukocyte extract (IMUNOR) decreases nitric oxide formation and hematopoiesis-stimulating cytokine production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages / M. Hofer, A. Vacek, A. Lojek [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* — 2007. — Vol. 7, N 10. — P. 1369–1374.
49. Ultrafiltered pig leukocyte extract (UPL, IMUNOR) potentiates hematopoiesis-stimulating effects of G-CSF in vitro and improves the outcome of treatment of hematopoietic radiation damage in mice with G-CSF / A. Vacek, M. Hofer, H. Schneiderová, J. Svoboda // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2005. — Vol. 27, N 4. — P. 647–659.

Резюме

Фактор переноса и проблема иммунопрофилактики метастазов злокачественных новообразований (обзор литературы и собственных исследований)

*Ю. А. Гриневич,
Ф. В. Фильчаков,
Е. С. Шумилина,
А. Д. Лён*

В обзоре приведена подробная характеристика фактора переноса (ФП), клиническая эффективность иммунотерапии онкологических больных коммерческими препаратами неспецифического ФП. Авторами проведено обобщение собственных результатов противоопухолевой эффективности опухолеспецифического ФП, полученного по оригинальной методике в ксеногенной системе. Показано, что опухолеспецифический ФП способен переносить реципиенту иммунореактивность на антигены этой опухоли, инициировать за короткое время развитие продуктивного иммунного ответа организма на опухолевый рост и тормозит диссеминацию опухолевого процесса, либо вовсе предотвращать опухолевый рост в комбинации с циклофосфамидом. В отличие от опухолеспецифического, неспецифический ФП обладает противоопухолевой активностью в значительно меньшей степени, что, по мнению авторов, обусловлено повышением общей иммунологической реактивности организма.

Ключевые слова: фактор переноса, иммунотерапия, злокачественные новообразования, метастазирование, экспериментальные опухоли.

Transfer factor and the problem of immunoprophylaxis of metastasizes of malignant tumors (the review of the literature and own researches)

*Yu. A. Grinevich,
F. V. Fil'chakov,
E. S. Shumilina,
A. D. Lon*

Detailed characteristic of transfer factor (TF), clinical efficiency of immunotherapy by commercial preparations of nonspecific TF at oncological patients is resulted in the review. Authors realized generalization of own results of antineoplastic efficiency of tumor-specific TF, received on an original technique in xenogeneic system. It is shown that tumor-specific TF is capable to transfer to the recipient immunoreactivity on antigens of this tumor, to initiate in a short time development of the productive immune answer of an organism on tumor growth and to inhibit tumor dissemination, or at all to prevent tumor growth in a combination with cyclophosphamide. Unlike tumor-specific TF, nonspecific TF possesses antineoplastic activity in much smaller degree that, according to authors, is caused by increase of the general immunoreactivity of an organism.

Key words: transfer factor, immunotherapy, malignant tumors, metastasizes, experimental tumors.

Summary

Фактор переносу та проблема імунопрофілактики метастазів злоякісних новоутворень (огляд літератури та власних досліджень)

*Ю. Я. Гриневич,
Ф. В. Фильчаков,
К. С. Шуміліна,
Г. Д. Лён*

В огляді наведена детальна характеристика фактора переносу (ФП), клінічна ефективність імунотерапії онкологічних хворих комерційними препаратами неспецифічного ФП. Авторами проведено узагальнення власних результатів протипухлинної ефективності пухлинспецифічного ФП, отриманого за оригінальною методикою в ксеногенній системі. Показано, що пухлинспецифічний ФП здатний переносити реципієнту імунореактивність на антигени цієї пухлини, ініціювати за короткий час розвиток продуктивної імунної відповіді організму на пухлинний ріст та гальмувати диссеминацію пухлинного процесу, чи запобігати пухлинному росту в комбінації з циклофосфамідом. На відміну від пухлинспецифічного, неспецифічний ФП володіє протипухлинною активністю значно менше, що, на думку авторів, обумовлено підвищенням загальної імунологічної реактивності організму.

Ключові слова: фактор переносу, імунотерапія, злоякісні новоутворення, метастазування, експериментальні пухлини.