

## ИНТЕРФЕРОНЫ В ОНКОЛОГИИ

**Е. Кособокова,**

**В. Косоруков,** кандидат биологических наук,

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**E-mail:** ekkos@mail.ru

*Интерфероны (ИФН) – одна из наиболее распространенных групп лекарственных препаратов белковой природы; они относятся к важнейшим факторам врожденного иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам. Освещены вопросы применения ИФН в терапии онкологических заболеваний.*

**Ключевые слова:** интерфероны, противоопухолевая терапия, механизм действия.

**И**нтерфероны (ИФН) – это цитокины (медиаторы иммунитета), которые представлены семейством низкомолекулярных белков, обладающих противовирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, что позволяет отнести их к важнейшим факторам врожденного иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам [1]. Впервые они были описаны в 1957 г. и охарактеризованы как фактор белковой природы, который продуцируют клетки в ответ на внедрение в организм вирусной инфекции. Это вызывает в организме цепь событий, приводящих к развитию противовирусной резистентности, – эффекту интерференции. В дальнейшем был продемонстрирован широкий спектр действия этой группы белков.

В настоящее время ИФН разделяют на 3 группы – типы I, II и III. К типу II относится только ИФН $\gamma$ , тип I представляет собой более разнообразную группу, в которой выделяют 7 подтипов:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\omega$ ,  $\kappa$  и  $\tau$  [17]. К типу III относят недавно описанные ИНФЛ1, ИНФЛ2 и ИНФЛ3, называемые также интерлейкинами (ИЛ)-28A, ИЛ28B и ИЛ29. Они родственны ИФН $\alpha/\beta$  (по сходству последовательностей и противовирусной активности), но имеют различную генную структуру, хромосомную локализацию и связываются с другими рецепторами, а следовательно, образуют новый тип [8].

ИФН обуславливают различные биологические эффекты. Они оказывают противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие, проявляют антибактериальную активность [17].

Последние 25 лет интенсивно изучается роль ИФН в лечении различных злокачественных и доброкачественных новообразований; изучение противоопухолевых свойств этих цитокинов началось еще в 1960-е годы. Антипролиферативный эффект впервые был описан в 1962 г. К. Раускер продемонстрировал временное снижение роста L-клеток при воздействии на них ИФН. При этом эффект наблюдался как на злокачественных, так и на доброкачественных клетках разных линий. Поскольку открытие ИФН связано с их противовирусной активностью, одними из первых опухолей, на которых исследовали дей-

ствие этого белка, были вирусиндуцированные. М. Охман и соавт. показали, что клеточная трансформация, индуцированная вирусом (например, SV40), блокирована предварительным воздействием ИФН на клеточные культуры [7]. Аналогичный эффект продемонстрирован и на животных: лейкемия мышей, индуцированная вирусом Friend или Rauscher, и опухоли хомячков, вызванные полиомавирусами. Было показано уменьшение клинических проявлений заболевания и увеличение продолжительности жизни животных [10]. Но в экспериментах использовали препараты, которые, по существу, представляли собой неочищенную белковую фракцию, содержащую несколько типов ИФН и другие цитокины. Таким образом, не было ясно, какие из активностей этого препарата связаны по своей природе с ИФН, а какие – с примесными белками. Однако даже после целенаправленного исследования технологии получения высокоочищенного белка, продуцируемого разными тканями и клетками, еще в течение 2 десятилетий после открытия не удавалось очистить ИФН до гомогенного состояния. Только в 1978 г. получили белок без примесей в количестве, достаточном для проведения химических, биологических и иммунологических исследований [16].

В 1980-е годы появились работы о влиянии ИФН на развитие новообразований, не связанных с вирусной инфекцией. Сначала были продемонстрированы положительные результаты при опухоли молочной железы и остеосаркоме человека, которые прививали мышам. В дальнейшем ИФН был протестирован в клинике на остеосаркоме, раке молочной железы, лимфоме и множественной миеломе. Исследователи продемонстрировали положительные результаты, но препараты обусловили множественные побочные эффекты у пациентов. Для массового внедрения в клинику требовались дополнительные исследования.

На заре применения в клинике ИФН занимали ведущее место в терапии волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) и, как было показано, оказались эффективны против некоторых лимфом в комбинации с химиотерапией. С появлением нового лекарственного агента (2-хлородиоксиденозина) роль ИФН $\alpha$  в лечении этих заболеваний значительно снизилась. Но в ряде случаев ИФН остается основным препаратом, используемым как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими агентами. Прежде всего это хронический миелолейкоз, T-клеточная лимфома кожи, множественная миелома, злокачественная меланома и рак почки [15].

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

**Молекулярный механизм действия.** В последние годы сформировалось понятие «система интерферона», которое включает гены ИФН и их репрессоры, сами ИФН, специфические клеточные рецепторы и ферментные системы, которые активируются при взаимодействии ИФН с соответствующими рецепторами.

Система ИФН не локализуется в специализированных органах. ИФН могут синтезироваться всеми клетками человеческого организма, но в разной степени. Основная часть всех ИФН (до 90%) вырабатывается клетками крови и костного мозга [2].

Под действием индукторов происходит активация генов, кодирующих ИФН. Последние секретируются во внеклеточную среду. Действие ИФН осуществляется через рецепторы на поверхности клеток. Связывание ИФН с ре-

цептором запускает ряд каскадных реакций, приводящих к экспрессии генов, называемых ИФН-индуцируемыми.

**Противоопухолевый эффект.** Противоопухолевый эффект ИФН связан с их способностью замедлять или подавлять рост культуры клеток и активировать противоопухолевые механизмы иммунной системы [7]. Все противоопухолевые эффекты ИФН делятся на прямые и не прямые (табл. 1). Прямые связаны со способностью оказывать непосредственное воздействие на опухолевые клетки – их рост и дифференцировку, не прямые – с усилением способности иммунокомпетентных клеток обнаруживать и уничтожать атипичные клетки организма [15]. Первые исследования по изучению направленного цитотоксического действия ИФН на некоторые злокачественные клетки проведены 25 лет назад. J. Vilcek и соавт. показали, что из 5 тестируемых опухолевых линий 2 (аденокарцинома и рабдомиосаркома) были высокочувствительны как к очищенному природному, так и к рекомбинантному ИФН $\gamma$  даже при низких концентрациях (1 ед/мл). При этом эффект цитотоксина прекращается при добавлении специфических моноклональных антител. Почти через 10 лет после этого S. Einhorn и соавт. наблюдали направленное

цитотоксическое воздействие ИФН $\alpha$ 2b на злокачественные клетки от пациента, страдающего множественной миеломой. Интересно, что эффект не проявлялся на других опухолевых линиях (например, от пациентов с В-клеточной лимфомой, хронической лимфоцитарной лейкемией, ВКЛ и хроническим миелолейкозом – ХМЛ). Следует отметить, что существующие препараты ИФН $\alpha$ 2a и ИФН $\alpha$ 2b одобрены для применения при лечении ВКЛ и ХМЛ [4].

### ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

В настоящее время существует широкий спектр препаратов различных типов и подтипов ИФН, различающихся по способу получения (природные и рекомбинантные) и по форме выпуска: для интраназального применения, инъекций, ингаляционного применения, мазь, суппозитории [2, 3]. Приводим сводную таблицу используемых в онкологической клинике препаратов ИФН (табл. 2).

Как уже было сказано, основные области применения ИФН – это хронический миелолейкоз, Т-клеточная лимфома кожи, множественная миелома, злокачественная меланома и рак почки. В 1987 г. J. Gutterman и соавт. пер-

Таблица 1

### Противоопухолевые эффекты ИФН

#### Прямые противоопухолевые эффекты

Подавление синтеза РНК; подавление синтеза протеинов; стимуляция созревания недифференцированных клеток; увеличение экспрессии мембранных антигенов опухолевых клеток и рецепторов к гормонам; нарушение процессов сосудообразования; нейтрализация онковирусов; подавление действия опухолевых ростовых факторов

#### Непрямые противоопухолевые эффекты

Стимуляция активности клеток иммунной системы (макрофагов, НК-клеток, Т-цитотоксических лимфоцитов); усиление экспрессии в клетках молекул гистосовместимости I класса

Таблица 2

### Препараты ИФН, используемые в онкологической клинике

ИФН	Препараты и показания к применению
<i>Природные ИФН (I поколение)</i>	
$\alpha$	Вэллферон (рак почки, меланома, хронический лимфолейкоз, ХМЛ, ВКЛ); эгиферон (ХМЛ, ВКЛ, МБ, ХМЗ)
$\beta$	Ребиф (рак шейки матки, эндометрия, молочных желез); фрон (рак шейки матки, эндометрия, молочных желез, опухолевый плеврит); ферон (рак почки, мочевого пузыря, молочных желез, злокачественная меланома, МБ, остеосаркома, глиобластома, опухоли нервной системы)
$\gamma$	Человеческие иммунные ИФН (ИФН $\gamma$ )
<i>Рекомбинантные ИФН (II поколение)</i>	
$\alpha$ -2A	Роферон-А (рак почки, мочевого пузыря, меланома, злокачественная меланома, саркома Капоши, ВКЛ, ХМЛ, КТКЛ, ХМЗ); реаферон (рак мочевого пузыря, рак почки, молочных желез, гематология, злокачественная меланома, МБ, саркома Капоши, грибковидный микоз, острый лимфобластозидный лейкоз, ХМЛ, ВКЛ, ЮРП, опухоль Вильмса у детей, НХЛ)
$\alpha$ -2B	Интрон-А (рак почки, мочевого пузыря, злокачественная меланома, МБ, базальная карцинома, КТКЛ, ХМЛ, ВКЛ, острый лимфобластозидный лейкоз, гемангиоматоз, саркома Капоши, ЮРП, НХЛ, ХМЗ, ХИТП); реальдирон (рак почки)
$\alpha$ -2C	Берофор (рак почки, мочевого пузыря, меланома, гематология, ЮРП, ВКЛ)
$\alpha$ -2A-пегилированный	Пегасис (обладает антипролиферативной активностью, продолжается изучение действия при ХМЛ)
ИФН $\gamma$	Имукин (применяется для снижения частоты и тяжести инфекционных заболеваний у больных хроническим гранулематозом, саркомой Капоши); гаммаферон (грибковидный микоз)
<b>Примечание.</b> МБ – миеломная болезнь; ХМЗ – хронические миелолипролиферативные заболевания; КТКЛ – кожные Т-клеточные лимфомы; ЮРП – ювенильный респираторный папилломатоз; НХЛ – неходжкинские лимфомы; ХИТП – хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура.	

выми стали использовать ИФНа при лечении ХМЛ; положительный эффект наблюдался у 71% пациентов (из 51 человека). На больных воздействовали дозами от 3 до 9 млн международных единиц (МЕ) ежедневно. Однако такое лечение не было стандартизировано до начала 1990-х годов, пока в нескольких рандомизированных контрольных исследованиях не было показано, что такой подход лучше стандартной химиотерапии [18]. Интересно, что ХМЛ — первая злокачественная опухоль, при которой была идентифицирована хромосомная аномалия, образовавшаяся в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22, известная как «филадельфийская хромосома». Приблизительно у 95% пациентов с ХМЛ есть эта аномалия. Однако это — недостаточный для диагностики ХМЛ показатель, так как он может встречаться у больных с острой лимфобластной лейкемией. Супрессия филадельфийской хромосомы сопровождается полным гематологическим восстановлением, что было замечено при введении ИФНа. Однако более быстрый эффект наблюдался при комбинировании ИФН с стандартной химиотерапией [11].

Недавно появившийся препарат иматиниб — синтетический ингибитор тирозинкиназы — вытеснил ИФНа с позиций 1-го по значимости агента в лечении ХМЛ у пациентов, которым невозможно пересадить костный мозг [12]. Детальное изучение показало, что эти препараты имеют разные механизмы действия; максимальный эффект достигается при их комбинировании [15].

Оценены безопасность и эффективность интрона-А в качестве адъювантной терапии после оперативного удаления злокачественной меланомы у пациентов с высоким риском рецидивов. В рандомизированных исследованиях 143 пациента получили высокие дозы ИФНа2b в течение 4 нед (20 МЕ/м<sup>2</sup> 5 раз в неделю) с последующей поддерживающей терапией в течение 48 нед (10 МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю). В контрольной группе наблюдалось 137 больных со злокачественной меланомой, находившихся на стандартной химиотерапии. По данным этого исследования, показатели выживаемости и отсутствия рецидивов были лучше в основной группе, однако в дополнительных рандомизированных исследованиях получены противоречивые данные. При комбинировании ИФНа с дакарбазином отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов. Другие исследователи применяли схему комбинированной химиотерапии ИФНа совместно с интерлейкином-2, цисплатином и винбластином, но не отметили в этом случае статистически достоверной разницы при сравнении со стандартной химиотерапией [6]. Лечение метастатической меланомы остается нерешенной проблемой — сроки выживаемости больных составляют от 5 до 9 мес. Положительные результаты получены при введении высоких доз ИФНа больным со злокачественной меланомой (низкие дозы не оказывали существенного воздействия) [15]. Использование адъювантной терапии для лечения злокачественной меланомы до сих пор остается спорным вопросом.

Одной из опухолей, характеризующихся относительной устойчивостью к химиотерапии, является рак почки. Рекомбинантные ИФН были внедрены в клинику в начале 1980-х годов. Примерно у 15% пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком установлен положительный ответ на лечение ИФН [19], при этом полная ремиссия достигается редко. Медиана продолжительности

ответа и выживаемости составляет соответственно 6 и 13 мес. Суммирование данных разных испытаний показало преимущество применения ИФН-терапии [13], однако клиническая эффективность остается низкой. Согласно результатам исследований, ИФНа2b обладает минимальной противоопухолевой активностью при прогрессирующей клеточной карциноме почек, а продолжительность жизни увеличивается у небольшого процента больных.

Возможно, что для достижения высокой эффективности лечения препаратом ИФН необходимо проводить отбор пациентов по определенным критериям. Обширные исследования были проведены сразу в нескольких крупных научных центрах [19]; независимо определяли 5 факторов, влияющих на продолжительность жизни при ИФН-терапии: общее состояние, уровень лактатдегидрогеназы, гемоглобина, кальция в сыворотке и отсутствие предшествующей нефрэктомии.

Наибольший эффект был отмечен при комбинировании ИФН с другими препаратами [5] и методами лечения (радикальное удаление почки и лимфаденэктомия). В работах по сравнению эффективности ИФН с новым препаратом sunitinib (в РФ не зарегистрирован) показано преимущество последнего, но нет точного понимания схемы лечения. Возможно, наиболее эффективным будет комбинирование этих 2 препаратов, точнее — предварительное лечение ИФН [14]. Только продолжение длительного и внимательного наблюдения за пациентами в этих исследованиях поможет ответить на вопрос о наиболее эффективной схеме лечения. Тем не менее многие авторы считают, что с появлением ангиогенных препаратов нового поколения с гораздо более низкой токсичностью, чем у ИФН, произойдет вытеснение последнего. Но не все пациенты могут позволить себе новые методы лечения; для них ИФН-терапия по-прежнему остается актуальной [9].

ИФН широко используют для профилактики и лечения вирусных заболеваний, в том числе различных форм гепатита, герпетических поражений кожи и слизистых оболочек, вирусных заболеваний глаз (конъюнктивит, кератит, кератоувеит). Последние 25 лет интенсивно изучают роль ИФН в лечении злокачественных и доброкачественных новообразований. Приведенные выше примеры предоставляют достаточно доказательств того, что ИФН является необходимым компонентом в терапии многих онкологических заболеваний и успешно используется в комплексе с другими цитокинами, химиотерапией и хирургическими методами лечения.

Существует ряд вопросов, требующих дополнительных исследований. Проблемой являются серьезные побочные действия препаратов ИФН, а также длительность лечения и его высокая стоимость. Решением этих задач занимаются сейчас как отечественные исследователи, так и зарубежные.

Последние десятилетия XX столетия ознаменовались большими достижениями в разработке технологий получения высокоочищенных субстанций ИФН и созданием на их основе лекарственных форм. Большие успехи в этом направлении достигнуты в Японии, Англии, США, Швейцарии, Италии, Индии, на Кубе и других странах. В России первый рекомбинантный ИФНа2 Реаферон был получен в 1980-е годы. В настоящее время разрешены для применения в практике российского здравоохранения 5 препаратов ИФН природного происхождения, 8 отечественных препаратов рекомбинантного человеческого ИФНа2 и 9 импортных, зарегистрированных в РФ.

## Литература

1. Ершов Ф.И. Пять десятилетий интерферона // Интерферону – 50 лет. – М., 2007. – С.11–34.
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
3. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. – Смоленск, 1997. – 120 с.
4. Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. – 16-й вып. / гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: «РЛС–2008», 2007. – 1456 с.
5. Amato R., Jac J., Hernandez-McClain J. Interferon-alpha in combination with either imatinib (Gleevec) or gefitinib (Iressa) in metastatic renal cell carcinoma: a phase II trial // *Anticancer Drugs*. – 2008; 19 (5): 527–533.
6. Bajetta E., Del Vecchio M., Nova P. et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma // *Ann. Oncol.* – 2006; 17 (4): 571–577.
7. Bekisz J., Baron S., Balinsky C. et al. Antiproliferative Properties of Type I and Type II Interferon // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2010; 3 (4): 994–1015.
8. Bogdan Ch., Mattner J., Schleicher U. The role of type I interferons in non-viral infections // *Immunol. Rev.* – 2004; 202: 33–48.
9. Canil C., Hotte S., Mayhew L. et al. Interferon-alfa in the treatment of patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: a systematic review // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2010; 4 (3): 201–208.
10. Gresser I. The antitumor effects of interferon: A personal history // *Biochimie*. – 2007; 89: 723–728.
11. Guilhot F., Roy L., Guilhot J. et al. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2004; 18 (3): 585–603.
12. Moen M., McKeage K., Plosker G. et al. Imatinib: a review of its use in chronic myeloid leukaemia // *Drugs*. – 2007; 67 (2): 299–320.
13. Motzer R., Bacik J., Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience // *Clin. Cancer. Res.* – 2004; 10: 6302–6303.
14. Motzer R., Hutson T., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 356 (2): 115–24.
15. Parmar S., Platanius L. Interferons: mechanisms of action and clinical applications // *Curr. Opin. Oncol.* – 2003; 15: 431–439.
16. Pestka S. The Interferons: 50 Years after their discovery, there is much more to learn // *J. Biol. Chem.* – 2007; 282 (28): 20047–20051.
17. Pestka S., Krause C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // *Immunol. Rev.* – 2004; 202: 8–32.
18. Talpaz M., Shah N., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias // *N. Engl. J. Med.* – 2006; 354 (24): 2531–2541.
19. Wagstaff J. Renal cell cancer: is immunotherapy dead? // *Ann. Oncol.* – 2007; 18 (9): 94–97.

## INTERFERONS IN ONCOLOGY

**E. Kosobokova, V. Kosorukov**, Candidate of Biological Sciences, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Interferons (IFN) are one of the most common groups of protein drugs; they belong to the most important factors of innate immunity, broad-spectrum polyfunctional bioregulators, and homeostatic agents. The use of IFN in therapy for cancers is described.*

**Key words:** interferons, antitumor therapy, mechanism of action.

## СТАТИНЫ В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**М. Мельник**, доктор медицинских наук, профессор,

**А. Шилов**, доктор медицинских наук, профессор,

**А. Осия**, кандидат медицинских наук, **Д. Грязнов**,

И МГМУ им. И.М. Сеченова

**E-mail:** melnik.m.v@gmail.com

*Приводены данные ряда мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучена роль статинов в первичной и вторичной профилактике атеросклероза.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, гиперхолестеринемия, статины, розувастатин.

В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald сформулировали понятие единого «сердечно-сосудистого континуума», которое в последние 20 лет XX и начале XXI века прочно вошло в научно-медицинскую практику. В практической медицине под «континуумом» (от англ. *continuous* – постоянный, непрерывный) понимают непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от наличия факторов риска (ФР) до летального исхода. Современные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большое внимание уделяют выявлению и коррекции ФР развития патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Эти ФР во многом универсальны, т.е. характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. ФР подразделяют на: модифицируемые – ожирение, уровень холестерина (ХС), уровень АД, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) типа 2, курение; немодифицируемые – возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез; мягкие – низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), α-липопротеина и тканевого активатора плазминогена-1, высокий уровень С-реактивного белка (С-РБ), гомоцистеина, мочевой кислоты.

Каждый ФР вносит свой вклад в вероятность развития того или иного заболевания ССС. Совместное воздействие на пациента нескольких ФР существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – рис. 1. Основные ФР – ожирение, артериальная гипертензия (АГ), СД, атерогенная дислипидемия – представляют собой начальный этап в «сердечно-сосудистом континууме» – непрерывной последовательности патофизиологических событий, приводящих к прогрессирующему повреждению клеток разных органов, в частности к поражению артериальной стенки (ремоделирование) и в конечном счете – клиническим проявлениям ССЗ [1, 2].

Доказано, что нарушение спектра и уровня липидов плазмы крови является ФР развития атеросклероза.