

УДК 616-006.6-085:615.37
МРНТИ 76.03.55+76.29.49

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРЯМЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

О.Г. Цой, А.К. Макишев, Н.О. Цой, С.К. Рахимов, И. М. Рытжанулы
НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан.

Резюме: Сделан обзор доступной литературы, в котором рассмотрены иммуномодуляторы, обладающие не опосредованным через иммунную систему, а непосредственным онколитическим и онкостатическим действием – интерфероны α , γ и рекомбинантный интерлейкин-2 – «Ронколейкин®». Дается краткое описание механизма их действия, способов применения, клинической эффективности.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, иммунотерапия, иммуномодуляторы, интерфероны, ронколейкин.

Шишике туздон- туз каршы таасири бар иммуномодуляторлор.

О.Г. Цой, А.К. Макишев, Н.О. Цой, С.К. Рахимов, И. М. Рытжанулы

Корутунду. Иммунодук система аркылуу эмес туздон- туз онколитикалык жана онкостатикалык таасири бар интерфероны α , γ и рекомбинанттык интерлейкин-2 – «Ронколейкин®» сыяктуу Иммуномодуляторлор жонундо каралган кадимки адабияттардын обзору жасалды.

Алардын таасир этуу механизими жана колдонуу ыкмасы, клиникалык эффективдуулугу боюнча кыскача баяндалып жазылды.

Ачкыч сөздөр: коркунучту жаныдан пайда болгон, иммуномодуляторлор, интерферон, роклейкин, иммунодук дарылоо.

Immunomodulators with direct antitum action.

O. Tsoy, A. Makishev, N. Tsoi, S. Rakhimov, I. Rytzhanuly

NcJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan city, Kazakhstan.

Summary: A review of the available literature is presented, in which immunomodulators are considered that have not mediated via the immune system, but a direct oncolytic and oncostatic effect – interferons α , γ and recombinant interleukin-2 – "Roncoleukin®". A brief description of the mechanism of their action, methods of application, clinical effectiveness is given.

Key words: malignant neoplasms, immunotherapy, immunomodulators, interferons, roncoleukin.

Низкая эффективность иммунной системы при злокачественных новообразованиях является результатом, с одной стороны, особыми свойствами опухолевых клеток – отсутствие специфических антигенов, высокая скорость деления, гетерогенность, устойчивость к цитотоксическому действию эффекторов противоопухолевого иммунитета и т.п. – с одной стороны; с другой стороны – низким уровнем активации цитотоксических лимфоцитов и плохой биодоступностью самой опухоли. Кроме того, опухолевые клетки способны выделять иммуносупрессивные факторы, угнетающие киллерную активность и пролиферацию лимфоцитов [1].

В этой связи, целесообразность применения иммуномодуляторов в профилактических и лечебных целях до настоящего времени остается спорной. Следует отметить, что во всем мире, за исключением стран СНГ и Италии, отношение к различным природным и синтетическим иммуностимулирующим препаратам, мягко говоря, весьма скептическое. Доминирует мнение, что клиническая эффективность их не доказана и назначение их не имеет под собой ни серьезной теоретической базы, ни результатов клинических, многоцентровых, рандомизированных, контролируемых исследований. В большинстве развитых странах Европы и Америки какие-либо интерфероны или их индукторы вообще не известны.

Тем не менее, ряд иммуномодуляторов цитокинового ряда прошли успешные доклинические и клинические испытания и в настоящее время широко используются в комплексной этиотропной и патогенетической терапии вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и онкологических заболеваний, в лечении которых применяется лучевая и химиотерапия.

Вопрос о выделении иммунотерапии в отдельный вид комплексного лечения онкологических заболеваний до настоящего времени остается дискуссионным. Даже несмотря на то, что эффективность данного системного метода лечения доказана на экспериментальных моделях и в клинической практике при злокачественных опухолях ряда локализаций (рака почки, меланомы и др.) [2,3], не всеми признается его статус 4-го основного метода противоопухолевого и особенно противорецидивного лечения. Хотя А.П. Парахонкий и В.А. Тимофеев [4] называют иммунотерапию – неотъемлемой частью 4-го направления в терапии опухолевых заболеваний. Кстати, некоторые авторы считают, что в онкологии

уместно различать не три, а пять основных методов лечения: хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия и таргетная терапия [5].

Тем не менее, несомненно, что неспецифическая активная иммунотерапия в схемах комбинированного и комплексного лечения способствует повышению 5-летней выживаемости на 18-51%, в зависимости от конкретного иммуномодулятора, механизма его действия, локализации опухоли ее морфологии и стадии заболевания [6-9].

В реализации врожденного противоопухолевого иммунитета принимают участие NK-клетки, NK с T-клеточным рецептором (NKT), гамма-дельта –T клетки ($\gamma\delta$ -T), макрофаги и гранулоциты. Регуляция NK-клеток, выполняющих ключевую роль в неспецифической элиминации опухолевых клеток, происходит за счет IL-2, IL-15, костимулирующих молекул (CD40, CD70, CD80, CD86, ICOS), активирующих рецепторов (NKG30, NKG44, NKG46, NKG80), которые, наряду с продукцией INF γ и перфорина, реализуют эффекторные функции NK и ингибирующих рецепторов (KIR, CD94) [10,11].

Для реализации лизиса клеток-мишеней NK-клеткам не нужна антигенная презентация. Сигналом для киллинга служит отсутствие или слабая экспрессия на опухолевых клетках главного комплекса гистосовместимости (HLA, Human Leucocyte Antigen). Обычно низко- и недифференцированные опухолевые клетки на различных стадиях своей прогрессии теряют HLA и, соответственно, становятся уязвимыми для NK-клеток и ЛАК. Клеточный эффект при этом не превышает 8-25% [12,13].

NKT-клетки экспрессируют как маркеры NK-клеток, так и T-клеточные дифференцировочные антигены. Их эффекторные функции реализуются при участии гранулоцитарно-макрофагальной колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF) и IL-12 [14]. Эти клетки являются важнейшим регулятором иммунного ответа по защите организма от возникновения, роста и метастазирования опухолей.

Интеграцию врожденного и адаптивного иммунитета осуществляют $\gamma\delta$ -T-клетки – антиген-представляющие клетки (АПК) [10].

Роль гранулоцитов и макрофагов на ранних стадиях канцерогенеза до конца не ясна, хотя известно, что на поздних стадиях макрофаги поддерживают рост опухоли [10].

Главным моментом адаптивного иммунитета является презентация антигена АПК – как правило, дендритными клетками (ДК), а так же клетками эндотелия, В-лимфоцитами и даже клетками самой опухоли [15]. Для адекватного иммунного ответа необходимо контактное и дистантное взаимодействие ДК и Т-хелперов (Th) посредством группы молекул на мембране Т-клетки и далее передача сигнала вторичными мессенджерами внутрь клетки. Как результат прямого и опосредованного взаимодействия –происходит активация Th1 и Th2 и соответственно клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В противоопухолевой защите организма более важно клеточное звено [16].

Есть данные о том, что *in vivo* антиген-зависимая клеточная цитотоксичность так же вносит определенный вклад в деструкцию опухолевых клеток. На более поздних стадиях опухолевой прогрессии гуморальное звено иммунитета препятствует деструкции опухолевых клеток [10,15].

В настоящем обзоре внимание будет акцентировано не на иммунокоррекции, применяемой при агрессивных схемах лучевой и химиотерапии, а на известных и широко используемых иммуномодуляторах – в основном российского производства, обладающих непосредственным противоопухолевым эффектом, либо стимулирующих синтез цитокинов, являющихся таковыми. Хотя, несомненно, практически все иммуностропные препараты, используемые в качестве сопроводительной терапии в онкологии, повышая/модулируя функциональную активность компонентов иммунной системы, оказывают опосредованное противоопухолевое действие [17-20].

Интерфероны (INF α , INF γ)

Прежде всего следует особо подчеркнуть, что из пептидных цитокинов противоопухолевой (цитотоксической и/или цитостатической активностью в той или иной степени обладают практически все интерфероны [21]. Однако лишь отдельные (INF α , INF γ) способны к выраженному противоопухолевому действию [21-25]. Причем у INF γ это свойство выражено слабее, чем у INF α [21]. Противоопухолевые эффекты выражаются в способности замедлять или подавлять рост клеток, а также в активировании противоопухолевых механизмов иммунной системы. Они могут быть прямыми и косвенными. Прямые – это непосредственное действие на опухолевые клетки их рост и дифференцировку (цитотоксические, цитостатические); косвенные – усиление способности иммуно-компетентных клеток (ИКК) обнаруживать и уничтожать атипичные клетки. Антипролиферативные свойства – это способность подавлять рост клеток за счет ингибирования синтеза РНК, протеинов и ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию [21].

Механизмы противоопухолевого действия интерферонов – как правило комбинированные – следующие [26]:

- цитотоксическая активность – онколитический эффект;
- прямое антипролиферативное действие в отношении опухолевых клеток, т.е. онкостатическое;
- регуляция дифференцировки и фенотипическая реверсия клеток опухоли;
- усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС);

- подавление ангиогенеза – непрямого онкостатического эффект (ингарон);
- ингибция онкогенов – прямое цитолитическое действие;
- индукции апоптоза (ингарон) – прямое цитолитическое действие;
- непосредственное участие в формировании специфического противоопухолевого иммунитета (ингарон) – опосредованное действие;
- стимуляция NK-клеток – опосредованное действие;
- стимуляция цитотоксических лимфоцитов – опосредованное действие;
- противовирусная активность.

Что крайне важно, интерфероны в дозах, подавляющих пролиферацию культуры трансформированных клеток, *in vivo* и *in vitro* практически не влияют на деление нормальных клеток В1 [27]. Антипролиферативный эффект INF установлен на монослойных культурах HeLa в фазе G₂M [28].

Интерфероны, в частности «Ингарон» – препарат, созданный на основе рекомбинантного человеческого INF γ , повышает экспрессию главного комплекса гистосовместимости MHC I (INF γ) [29] и II классов (INF α) на поверхности опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [21]. Наличие данных комплексов необходимо для формирования специфического противоопухолевого иммунитета [25]. Помимо этого, INF γ способен усиливать взаимодействие между иммунными Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками (NK-клетками) [21].

Противоопухолевое действие «Ингарона» обусловлено комбинацией иммуномодулирующей активности, прямого антипролиферативного действия на опухолевые клетки и подавлением ангиогенеза [30].

В своей диссертационной работе О.Ю. Леплина [31] обосновала и изучила лечебный эффект интерферон-альфа-индуцированных дендритных клеток (ИФН-ДК) при онкологических заболеваниях. Их цитотоксический потенциал, цитокин-продуцирующую активность. Установлен более высокий эффект их при ингибировании IRATL-чувствительных клеток Jurkat, характеризующий противоопухолевый потенциал. При этом интересно, что нет прямой взаимосвязи между цитотоксической и цитотоксической активностью, объясняющееся, возможно, разными механизмами в реализации этих эффектов. Помимо этого, установлена более высокая способность ИФН-ДК к индукции регуляторных Т-клеток, а также индукция специфического иммунного ответа у больных злокачественными опухолями головного мозга.

Рекомбинантные INF α (интрон А, реферон, реалдирон, лаферон) и другие препараты INF, в частности INF γ (ингарон), показали высокую клиническую эффективность при лечении больных раком почки, волосато-клеточным лейкозом, хроническим миелолейкозом фолликулярной лимфомой, меланомы, рака молочной железы, рака шейки матки и других онкологических заболеваний даже на поздних стадиях [30,32-36]. По данным Ю.А. Гриневича [2], при использовании INF α в адьювантной терапии больных меланобластомой пятилетняя выживаемость составила 37%, против 27% (регистрируется при химиотерапии), т.е. в 1,4 раза выше.

INF- α в процессе экстраскорпоральной преинкубации с аутокровью онкологических больных стимулирует адгезивные свойства лимфоцитов и цитотоксичность NK-клеток [37].

Новым направлением использованием INF α стала таргетная терапия, направленная на внутриклеточные мишени канцерогенеза [38]. При этом обычно INF α -₂ применяется в сочетании с бевацизумабимом [39].

До таргетной терапии интерферонотерапия являлась единственным более-менее эффективным способом лечения метастатического рака почки и клинически доказанный метод адьювантной терапии меланомы высокого риска [34].

Заканчивая описание противоопухолевых интерферонов, следует подчеркнуть, что чувствительность к INF клеток опухолей различного генеза широко варьирует, что так же касается и различных типов интерферонов [40].

Ронколейкин (Ронколейкин®)

Рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин®) является аутокринным и паракринным модулятором различных биологических реакций. Это основной цитокин, запускающий иммунный ответ и активирующий факторы, участвующие в противоопухолевой защите организма. Причем его воздействие на опухолевые клетки осуществляется как опосредовано через систему цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток и синтез эндогенного INF, так и непосредственно путем вмешательства в процессы пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток [41].

Помимо этого – что чрезвычайно существенно – Ронколейкин® обладает прямым повреждающим действием в отношении опухолевых клеток – цитолитическим [42].

В отношении рекомбинантных IL-2 (Ронколейкина®) и INF α , (реаферона) прямой цитолитический и цитостатический эффект доказан в модельных опытах *in vitro*; в цифровом выражении это составляет 51-71%, а при сочетании с цитостатиками – 84% [32,43]. При самостоятельной инкубации названных цитокиновых препаратов клетки HeLa теряли способность формировать монослой, угнеталась их митотическая активность. Причем регистрируется более выраженное повреждающее действие ронколейкина на ядерный аппарат клеток. Тогда как, реаферон в большей степени вызывает дегенеративные

изменения цитоплазмы (лизис, выраженная вакуолизация вплоть до некроза) [32]. В данном случае, вполне уместно, говорить о цитокиновой генотерапии [41].

Высокая эффективность препаратов на основе рекомбинантного IL-2 впервые описывается в работах S.A. Rosenberg et al. [44], и в последующих его индивидуальных публикациях [45,46].

Во всем мире по различным схемам (самостоятельно в различных дозах, либо совместно с INF и цитостатиками) успешно применяется рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин®). Эффективность его доказана в отношении метастатического рака почки, плоскоклеточного рака, остеосаркомы, лимфосаркомы, злокачественных новообразований яичников новообразований ротовой полости, опухолевого плеврита, опухолей молочной железы, рака желудка, рака шейки матки, колоректального рака, меланомы, детских онкологических заболеваниях [2,20,22,32,37,42,44-46]. Как показали клинические наблюдения, более эффективными являются малые дозы rIL-2, т.к. при этом не снижается аффинность рецепторов к IL-2 [47,48].

В клинической практике лечения злокачественных новообразований существует много методов применения Ронколейкина® [42]. Это:

- монотерапия;
- в комбинация с клеточными методами иммунотерапии;
- в качестве адьюванта со специфическими вакцинами;
- совместно с противоопухолевыми моноклональными антителами:
- локо-регионарная иммунотерапия;
- при адоптивной (adoptive –привнесенной) иммунотерапии – ЛАК-терапии [37,49];
- в комплексе с химиотерапией на аутологичной крови и плазмы онкологических больных [37].
- в комбинация с ингибиторами ангиогенеза и ингибиторами сигнальной трансдукции.

Помимо этого, при раке мочевого пузыря IL-2 и INF α могут вводиться непосредственно в пузырь [50-55], при опухолевых серозитах – самостоятельно или после экстракорпоральной активации аутологичных или аллогенных лимфоцитов – ЛАК-клетки внутрь серозных полостей [56]. При распространенном колоректальном раке IL-2 и INF, обычно в сочетании с химиотерапией, применяются в качестве адьювантной терапии [57,58], иногда – эндovasкулярно [59-61]. Ронколейкин® используется так же при ЛАК-терапии [62] колоректального рака. При этом донорские (аллогенные) ЛАК обладают более высокой противоопухолевой цитотоксичностью, чем аутологичные [63,64]. Применяется при иммунохимиотерапии и в комбинации со специфической иммунотерапией [41]. Внутриполостная ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапия при опухолевых серозитах, резистентных к системной терапии, дает высокий клинический эффект: объективный ответ составляет 93,3%, с продолжительностью 8,5 месяцев [56].

У больных рецидивным и метастатическим раком шейки матки Ронколейкин® в составе аутогеомоиммунотерапии повышает двухлетнюю выживаемость и продолжительность медианы выживаемости в 2,2 раза, по сравнению с традиционной химиотерапией [32].

Заключение

В настоящее время иммунотерапию в комплексном лечении злокачественных опухолей, с полным основанием, можно признать самостоятельным, высокоэффективным и наиболее перспективным методом современной клинической онкологии, с чем солидарны ведущие зарубежные и российские ученые.

Основным принципом иммунотерапии в онкологии является – сочетанное применение цитокинов с таргетными и химиопрепаратами. Одно из направлений такой иммунотерапии – активация эффекторных противоопухолевых механизмов, что достигается назначением CTL, NK, DC-гемицитабина и т.д. [42]. Настоящим прорывом в лечении онкологических больных явилась таргетная терапия с использованием моноклональных антител (МкАТ), мишенями для которых служат ростовые факторы и рецепторы, экспрессируемые раковыми клетками [65].

Иммунотерапия в онкологии направлена также на элиминацию иммуносупрессивных факторов. Для этого применяются TREG, MDSC_s-гемицитабин, метотрексат и др.), а также усиление распознаваемости опухолевых антигенов (кальретикулин, HSP90, HMGB1-бортезонид и т.д.) [42].

Прежде всего следует подчеркнуть, что возможности нормально функционирующей иммунной системы распознавать, разрушать и элиминировать генетически измененные или малигнизированные клетки ограничены – 10⁵-10⁶ клеток. Поэтому иммунотерапия может быть эффективна только после удаления основной массы опухолевых клеток. Превышение данного порога может привести к развитию иммунологической толерантности с возможным прогрессированием роста злокачественной опухоли [2].

В последнее десятилетие прорывные достижения в области молекулярной биологии, генетики и иммунологии дали возможность выявлять иммуногенетические и иммунобиологические особенности различных опухолей, по-новому оценить роль врожденного и адаптивного иммунитета в противоопухолевой защите организма. Подтвердились предположения, что эффективность иммунотерапии зависит от иммунологической характеристики опухоли. Новые исследования направлены на выяснение иммунных механизмов онкогенеза и процессов, происходящих – что крайне важно – в микроокружении опухоли [16,66]. Это послужило основанием для изменения устоявшихся подходов к терапии злокачественных

новообразований, поменять стратегию лечения [67-69]. В настоящее время многие перспективные инновационные разработки, посвященные иммунотерапии злокачественных новообразований, с учетом вышеуказанного находятся на стадии доклинических и клинических испытаний. Но имеется полная уверенность в том, что комплексный подход к терапии, поиск новых мишеней, разработка инновационных методов и способов персонализированной терапии будут способствовать успешному и результативному лечению рака различных локализаций [16,69-72].

В заключении не можем не остановиться на электронной публикации одной работы с Украины (15.09.2014), в которой автор Г. Галковская, ссылаясь не на результаты собственных исследований, а на отдельные иностранные публикации (США и стран ЕС), крайне негативно отзываясь о противоопухолевых цитокиновых препаратах российского производства. Автор называет их неэффективными и небезопасными, считая навязанным наследием Советского Союза [73]. С таким частным слабо аргументированным мнением мы не можем согласиться и считаем, что в данном случае имеют место чисто политическая, но не научная мотивация.

Список литературы.

1. Sutlu T., Alici E. *Natural Killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects*// *J. Intern. Med.* – 2009. – V. 1. – P. 154-181.
2. Гриневич Ю.А. *Иммунотерапия в противоопухолевом и противорецидивном лечении онкологических больных*// *Doctor.* — 2003. — № 4. — С. 32—34.
3. Зинченко С.В. *Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы)*// *Приволжский онкологический вестник.* – 2014. – № 1. – С. 57-64.
4. Парахонский А.П., Тимофеев В.А. *Применение галавита в онкологической практике*// *Соврем. наукоемкие технологии.* – 2008. – № 12. – С. 34-35.
5. Салихов И.Ю. *Использование иммунокоррекции при онкологических заболеваниях*// *XI Международная студенческая научная конференция «Студенческий научный форум – 2019»* /<https://scienceforum.ru/2019/article/201812093>
6. CLOBOCAN 2000: *cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, aversion. O./Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M.*// *IARC Cancer Base No 5.* – Lyon: IARC Pres, 2001.
7. Шалимов С.А., Колесник Е.А., Гриневич Ю.А. *Современные направления в лечении колоректального рака*// *Киев: «Бипол».* – III с.
8. Прохач Н.Э., Срочан П.П., Громакова И.А. *Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических заболеваний*// *Международн. мед. журнал.* – 2006. – № 4, – С. 86-93.
9. *Рак щитовидной железы. Эпидемиологические, радиобиологические и иммуно-эндокринологические аспекты обоснования иммунотерапии*// *Под ред. проф. Ю.А. Гриневича, проф. А.А. Чумака.* – Київ: Здоров'я, 2011. – 207 с.
10. Хаитов Р. М., Кадагидзе З. Г. *Иммунитет и рак.* М.: Геотар– Медиа, 2018. – 256 с.
11. *Differential Antitumor Immunity Mediated by NKT Cells Subsets in Vivo*/ Crowe N.Y., Coquet J.M., Berzins S.P. et al.// *J Exp Med.* – 2005. – V. 202. – P. 1279– Crowe N.Y., Coquet J.M., Berzins S.P. et al ells 1288.
12. *Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated Killer cells for the treatment of patients with advanced cancer*/ Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C. et al.// *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – V. 85 (8). – P. 622-632.
13. June C.H. *Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic*// *J. Clin. Inest.* – 2007. – V. 117 (6). – P. 1466-1476.
14. Brandes M., Willmann K., Moser B. *Professional Antigenpresentation Function by Human Gammadelta T Cells*// *Science.* – 2005. – V. 309. – P. 264–268.
15. *Differential Antitumor Immunity Mediated by NKT Cells Subsets in Vivo*/ Crowe N.Y., Coquet J.M., Berzins S.P. et al.// *J Exp Med.* – 200. – V. 202. – P. 1279–1288.
16. Славянская Т.А., Сальникова С.В. *Прецизионная медицина в онкологии: миф или реальность*// *Вестник РГМУ.* – 2019. – № 2. – С. 5-16.
17. Хаитов Р.М. *Основные принципы иммуномодулирующей терапии* / *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* – 2000. – № 1. – С. 9-16.
18. Diwanay S., Gautam M., Patwardhan B. *Cytoprotection and immynomodulation in cancer therapy*// *Curr. Med. Chem. Anticancer.* — 2004. — Vol. 4, № 6. — P. 479—490.
19. Ghoneum M., Gollapudi S. *Synergeistic apoptotic effect of Arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran) Curcumin (Turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro*// *Neoplasma.* — 2011. — Vol. 58, № 2.
20. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний* / *Под ред. Н.И. Переводчиковой.* — М., 2012. — 697 с.
21. Сологуб Т.В., Цветков В.В., Деева Э.Г. *Интерферон гамма – цитокин с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью*// *Рос. Медико-биологич. вестник им. Акад. И.П. Павлова.* – 2014. – № 3. – С. 56-60.
22. Мирошник О.А. *Возможности иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении онкологических больных*// *Онпортунистические инфекции: проблемы и перспективы: сб. научных тр.* – Омск: Омская МА, 2002. – С. 21-32.
23. Мирошник О. *Иммуномодуляторы в комплексном лечении онкологических больных*// *Омская мед. Газета.* – 2003 март. – № 5 (197).
24. Нарьявленский А.Н., Еришов Ф.И., Гинзбург А.П. *Интерферон: перспективные направления исследований*// *Иммунология.*

- 2013. – № 3. – С. 168-172.
25. Хрянин А.А., Решетников О.В. Интерферон-гамма: горизонты терапии//Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 3-4.
26. Лисяный Н.И., Семенова В.М., Любич Л.Д. Достижения и проблемы применения интерферонов в нейроонкологии//Український нейрохірургічний журнал. – 2004. – 3. – С. 29-36.
27. Кудрявец Ю.И. Интерферон та фактор некрозу пухлин як модифікатори метастазування злоякісних новоутворень: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук: ІЕПОР НАН України. – К., 1999. – 36 с.
28. Николаева Т.Г. Действие интерферона на распределение по фазам клеточного цикла культивируемых опухолевых клеток человека // Эксперим. онкология. – 1984. – Т. 5, №4. – С.52–55.
29. Cellular responses to interferon-gamma/U. Bolhm et al.//Annu. Rev. Immunol. – 1997. – V. 15. – P. 795-799.
30. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Чертков А.Н. Интерферон-гамма в онкологии//Фарматека. – 2013. – № 17 (270). – С. 40-45.
31. Леплина О.Ю. Характеристика интерферон-альфа-индуцированных дендритных клеток и их терапевтический потенциал: Автореф. дис. ... д. м. н. – Новосибирск, 2011. – 38 с.
32. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки: Автореф. дис. К. м. н. – Ростов-на Дону, 2009. – 23 с.
33. Grob I.I. Niedrig-dosiertes, interferon-alpha als adjuvante therapie bei Melanom // Patienten H+G. – 2000. – Bd.75, H.4. – S.216–218.
34. Запольская Е.Б. Иммуноterapia в онкологии//Международный эндокринолог. журнал. – 2013. – № 6 (54). – С. 161.
35. Брюзгин В.В., Платинский Л.В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнол® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами//Современная онкология. – 2014. – № 1. – С. 70-75.
36. Применение Ингарона в комплексе с химиотерапией у больных раком яичников III-IV стадии/Неродо Г.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Арджа А.Ю.//Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (8). – С. 1649-1654.
37. Златник Е.Ю. Роль иммунной системы в реализации эффектов химиотерапии на аутологичных жидких тканях у онкологических больных: Дис. ... д. м. н. – Ростов-на-Дону, 2003. – 407 с.
38. Guidelines on Real Cell Carcinoma /Ljungberg B. et al.//EUA Guidelines, 2011. – P. 1-44.
39. AVOREN Trial investigators. Dvacizumal plus Interferon alfa-2 for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial/Eseudior B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. //Lancet. – 2007. Dec. – V. 370 (9605). – P. 2103-2111.
40. Preffer L.M., Dinarello C.A., Herberman R.N. Biological properties of recombinant α -interferons: 40-th anniversary of the discovery of interferons // Cancer Res. – 1998. – V. 58, N 12. – P. 2489–2499.
41. Молчанов О.Е. Цитокиноterapia злокачественных опухолей интерлейкином-2: Пособие для врачей. – СПб.: Изд. «Ясный Свет», 2002. – 40 с.
42. Молчанов О.Е. Применение Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: Пособие для врачей, изд. 3-е обновленное и дополненное. – СПб.: Новая альтернативная полиграфия, 2010. – 44 с.
43. Биологические эффекты интерлейкина-2 in vitro на лимфоциты крови здоровых и онкологических больных. /Е.П. Вашкевич, В.П. Савицкий, М.В. Беленцев и др. // III съезд онкологов и радиологов СНГ: Материалы. – Часть I. – Минск, 2004. – С. 329.
44. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. / S.A. Rosenberg, M.T. Lotze, L.M. Muul et al. // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 889.
45. Rosenberg S.A. Immunotherapy of cancer using interleukin-2: current status and future prospects//Immunol. Today. – 1988. – Vol. 9. – P. 58.
46. Rosenberg S.A. Progress in human immunology and immunotherapy. // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P. 380.
47. Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Предварительные результаты рандомизированного исследования. /Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев и др. // Онкоурология. – 2006. – № 4. – С. 15.
48. Демидов Л.В., Тимофеев И.В. Рак почки: эволюция подходов к лечению// Врач. – 2007. – № 10. – С. 84–87.
49. Targeting immune regulatory networks to counteract immune suppression in cancer./ Camisaschi C., Vallacchi V., Vergani E. et al.//Vaccines (Basel). – 2016. – V. 4 (4. – Pii: E38.
50. Фигурин К. М. Химиотерапия и иммуноterapia рака мочевого пузыря: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 46 с.
51. Алексеев Б. Я., Якубовская Р.И., Алексеев Б.Я. Внутрипузырная иммуноterapia поверхностного рака мочевого пузыря: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 1998. – 24 с.
52. Русаков И.Г. Внутрипузырная иммуноterapia поверхностного рака мочевого пузыря: Пособие для врачей. – Москва, 1999. – 28 с.
53. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря. /И. В. Серегин, К. М. Фигурин, В. М. Самойленко, М. В. Кисилевский // Клиническая медицина. – 2004. – Том 82, № 3. – С. 50.
54. Красный С.А. Внутрипузырная иммуноterapia Ронколейкином (интерлейкин-2) в схеме комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования.// Российский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 20.
55. Красный С.А. Органосохраняющее лечение с использованием неоадьювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря.// Сайт урологов Беларуси, 2009 г.

56. Технологии клеточной иммунотерапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями/Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж. и др.//Вестник РГМУ. – 2014. – № 1. – С. 42-47.
57. Способ лечения метастазов колоректального рака в печени. /Р.С. Голоцапов, Л.С. Коков, В.А. Вишневский, М.Н. Смирнов // Патент № 2241459 РФ. Дата приоритета 10.12.2004 г.
58. Опыт применения ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2, в химиоиммунотерапии распространённого колоректального рака. /Н.В. Промзелева, Е.Г. Промзелев, Т.А. Шорохова и др. //Межрегион. научно-практ. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии»: Материалы. – Том 2. – Барнаул, 2004. – С. 106.
59. Голоцапов Р.С. Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень. /Р.С. Голоцапов, Л.С. Коков, В.А. Вишневский и др. // Хирургия. – 2003. – № 7. – С. 66.
60. Ступакова С.В., Тетери А.В. Регионарная внутриартериальная химиоиммунотерапия больных с метастазами колоректального рака печени. // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей»: Материалы. – СПб, 2005. – С. 30.
61. Тетери А.В., Ступакова С.В. Комплексное лечение больных колоректальным раком. // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей»: Материалы. – СПб, 2005. – С. 22.
62. Смирнов Н.М., Попович А.М., Симбирцев А.С. Клиническое наблюдение эффективности применения «Ронколейкина» при ЛАК-терапию пациента с колоректальным раком//Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 1998. – С. 198.
63. Адоптивная иммунотерапия при опухолевых плевритах: клиничко-лабораторное исследование//Давыдов М.И., Нормантович В.А., Киселевский М.В. и др.//Рос. онкол. журнал. – 2000. – № 6. – С. 14-17.
64. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants/Roggeri L., Cappani M., Urbani E. et al.//Science. – 2002. – V. 295. – P. 2097-2100.
65. Kavecansky J., Pavlick A.C. Beyond Checkpoint Inhibitors: pii: E189The Next Generation of Immunotherapy in Oncology.// AJHO. – 201. – V. 13 (2). – P. 9–20.
66. Славянская Т. А., Авдонкина Н. А., Сальникова С. В. Оптимизация условий получения жизнеспособной первичной культуры клеток уротелиальной карциномы// Аллергология и иммунология. – 2016. – V. 17 (3). P. 176–179.
67. Славянская Т. А., Сальникова С. В. Иммунологические критерии и маркеры для диагностики и прогнозирования рака мочевого пузыря// International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. – № 11 (1). – P. 24.
68. Иммунотерапия рака: современное состояние проблемы /Балдуева И. А., Новик А. В., Карицкий А. П. и др. //Аллергология и иммунология. – 2015. – № 16 (4). – С. 354.
69. Инновационные технологии в лечении рака мочевого пузыря./ Сальникова С. В., Славянская Т. А. и др.//Аллергология и иммунология. – 2016.- № 17 (1).- С. 21–26.
70. Slayanskaya T.A., Salnikova S.V. Immunologic criteria and markers for diagnostics and prognosis of urinary bladder cancer// Int J Immunoreh. – 2009. – T. 11 (2). – С. 180.
71. The application of adjuvant autologous intravesical macrophage cell therapy vs. BCG in non-muscle invasive bladder cancer: a multicenter, randomized trial./ Burger M., Thiounn N., Denzinger S. et al. // J Transl Med. – 2010. – V. (8). – P. 54.
72. A pathology atlas of the human cancer transcriptome./ Uhlen M., Zhang C., Lee S. et al.//Science. – 2017. – V. 357. – P. (6352). DOI: 10.1126/science.aan2507.
73. Галковская Г. Неэффективно небезопасно. Острый эксперимент национального масштаба//Аптека (Украина). – 2014. – № 36 (957). 15.09.2014. RSS Лента, ukr.net

Автор для корреспонденции:

Цой Олег Гиленович – д. м. н., профессор НАО «Медицинский университет Астана», oleg_tsoy@rambler.ru

Рецензент:

Белов Георгий Васильевич – д.м.н., профессор, академик РАЕ, академик МАНОИИИ, заведующий кафедрой патологии и фармакологии международного медицинского факультета Ошского государственного университета, SPIN-код: 4788-4114, AuthorID: 568110