

ИНТЕРЛЕЙКИН-2 И РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 У ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

Лихванцева В.Г., Слепова О.С., Славина Е.Г.*

НИИ глазных болезней им. Гельмгольца,

*РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме. Настоящая статья посвящена изучению количественных показателей IL-2 и IL-2Rs в сыворотке крови, слезной и стекловидной жидкости глаз у пациентов с различными стадиями увеальной меланомы до и после проводимого лечения. В работе использовали метод иммуноферментного анализа. Редкая частота выявления сывороточного IL-2 (4,3%) в целом при увеальной меланоме интерпретирована авторами как дефицит продукции, возможно, обуславливающий несостоятельность противоопухолевого иммунитета. В ходе исследования выявлена тенденция к снижению сывороточной продукции IL-2Rs по мере прогрессирования неопластического процесса, которая сменялась его выбросом на фоне скрытого и клинически состоявшегося метастазирования. Установлена достоверная разница в концентрациях при благоприятном и неблагоприятном клиническом течении заболевания, что позволяет рекомендовать IL-2Rs в качестве прогностического маркера увеальной меланомы. Развивающийся дисбаланс в системе IL-2/IL-2Rs указывает на необходимость проведения адекватной иммунокоррекции.

Ключевые слова: интерлейкин-2, растворимый рецептор интерлейкина-2, увеальная меланома, цитокины.

Likhvanceva V.G., Slepova O.S., Slavina E.G.

INTERLEUKIN-2 AND SOLUBLE RECEPTOR FOR INTERLEUKIN-2 IN PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA

Abstract. This article is devoted to the research of quantitative determinations of IL-2 and IL-2Rs in serum, in eye's tears and vitreum in patients on different stages of uveal melanoma before and after the treatment. ELISA was used in the works. The authors considered the fact of seldom frequency of revealing of serum IL-2 (4,2%) in patients with uveal melanoma as the deficit of the production, which is, probably, responsible for the insolvency of the antitumor immunity. During the research the reliable tendency to diminishing of IL-2Rs serum production in according to the neoplastic process progression, which exchanged before and after clinical metastasis was revealed. The authors recommend to use IL-2Rs as a prognostic marker. Decreasing disbalance in IL-2/IL-2Rs system is an indication for adequate immunocorrection. (*Med.Immunol.*, 2002, vol.4, N 4-5, pp 553-558)

Применение естественных и рекомбинантных цитокинов при патологии органа зрения находит все большее применение в клинической практике [2, 3, 8-10]. При отработке показаний, дозы, способа введения и выборе препарата цитокинового ряда изучение системного и местного цитокинового статуса становится своевременной и актуальной задачей [8, 10].

IL-2 - ключевой цитокин, регулирующий иммунный ответ хозяина на чужеродные антигены, в том числе и опухолевые [7, 8, 15]. IL-2 продуцируют активированные Т-лимфоциты. Клетками-мишенями являются Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты, тканевые макрофаги и макрофагоподобные клетки [7, 22]. Цитокин стимулирует клетки-мишени к пролиферации и дифференцировке. Пролифе-

рация НК, Т- и В-клеток определяет скорость и амплитуду иммунного ответа, тогда как дифференцировка определяет его качество [9].

Биологические эффекты IL-2 осуществляются благодаря связыванию с мембранными клеточными рецепторами. Установлено, что мембранный рецепторный комплекс IL-2 состоит из 3-х субъединиц, обозначаемых как α , β - и γ -цепи. Наличие или отсутствие их определяет ответ клеток-мишеней. Покоящиеся Т-хелперы и В-лимфоциты не имеют рецепторов к IL-2 и не отвечают на стимуляцию даже высокими дозами IL-2. Рецепция на них IL-2 возможна в условиях антигенной (АГ) стимуляции. Цитотоксические Т-лимфоциты экспрессируют β - и γ -цепи в покое, но на низком уровне, в отличие от НК-клеток и моноцитов, экспрессирующих их на высоком уровне. Поэтому НК-клетки и моноциты способны прямо и быстро отвечать на действие даже низких доз IL-2, а Т- и В-лимфоциты реагируют на него только после АГ или митогенной стимуляции [9, 10, 17, 21].

IL-2 регулирует равновесие Т-хелперных клонов 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2) в сторону доминиро-

Адрес для переписки:

103064, Москва, ул.Садовая-Черногрозская 14/19,
НИИ глазных болезней Гельмгольца,
отдел офтальмоонкологии и радиологии.
Лихванцевой Вере Геннадьевне
Тел: (095) 924-57-29. Факс: (095) 924-97-10.

вания Th2. Длительная АГ активация лимфоцитов на фоне отсутствия IL-2 и обычного содержания IL-4, ведет к преобладанию Th2 и к развитию аутоиммунных нарушений [9, 24].

Стимуляция лимфоцитов АГ кроме индукции мембранной рецепции к IL-2 вызывает протеолиз мембранной формы с образованием растворимого рецептора - α -цепи - IL-2Rs. Способность связывать IL-2 у IL-2Rs в 1000 раз слабее, чем его мембранного аналога, состоящего из всех трех субъединиц, что ставит под сомнение значимость IL-2Rs как ингибитора IL-2 [9-10, 12, 23, 25]. Практически IL-2 и IL-2Rs являются двумя самостоятельными единицами цитокриновой сети со своими биологическими функциями.

Высокие уровни IL-2Rs обнаружены в различных биологических жидкостях, в частности - в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите, где рецептор может выполнять роль переносчика или ингибитора IL-2; а также в сыворотке крови при далеко зашедших формах рака пищеварительного тракта, поджелудочной железы, сопровождающихся быстро развивающейся кахексией, при неопластических процессах, ассоциирующихся с пролиферацией и активацией лимфоцитов (Т-клеточной лимфоме) [11, 13-16, 18]. Установлена взаимосвязь между продукцией IL-2Rs и продолжительностью жизни пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы [13], клиническим течением рака желудка [16, 20, 22, 27] и меланомы [14].

Сывороточный IL-2Rs часто используют в мониторинге различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний (тиреотоксикозе, болезни Бехчета, кризе отторжения при пересадке органов) [19, 23, 26]. IL-2Rs служит маркером активации лимфоцитов всей иммунной системы, поскольку концентрация его в сыворотке коррелирует с уровнем мембранной рецепции [9, 24]. При раке легкого более важен в прогнозе жизни и клинического течения баланс IL-2Rs: IL-2 [15, 25].

К настоящему моменту доказана патогенетическая значимость IL-2 в регуляции клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности замедленного типа, являющейся эффективным механизмом деструкции злокачественных, солидных опухолей, к которым относится и увеальная меланома (УМ). Многочисленные публикации свидетельствуют об эффективности заместительной терапии рекомбинантными IL-2 [13, 15, 19, 22, 25]. Между тем, данные о продукции и роли IL-2 и IL-2Rs при УМ отсутствуют.

Целью работы явилось изучение системной и местной продукции IL-2 и IL-2Rs у пациентов с УМ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 87 пациентов (44 мужчины и 43 женщины) с УМ в стадиях $T_1N_0M_0$ - $T_{3-4}N_0M_{пер}$ с диаметром основания от 5,6 до 17,9 мм и высотой от 1,4 до 11,3 мм. Больные были распределены на 3 группы. Первую группу составили 37 пациентов, находящихся в стадиях $T_{1-2}N_0M_0$, вторая была представлена 22 больными со стадией $T_3N_0M_0$, 16 человек имели выход опухоли за пределы фиброзной капсулы глаза ($T_4N_0M_0$) и состав-

ляли третью группу. 18 пациентов с генерализацией - $N_3N_4M_+$ - были выделены отдельно.

В 41 случае из 87 произведена энуклеация с последующей верификацией УМ. Обнаружено 8 меланом эпителиоидно-клеточного, 15 - смешанно-клеточного и 10 - веретенноклеточного строения. В 8 случаях опухолевая ткань представлена некротическими клетками, определить тип которых не представлялось возможным. 46 больных подверглись брахитерапии.

По локализации различали: пост- (n=50) и преэкваториальную (n=25) меланому. Отдельно выделены 12 случаев распространения УМ от цилиарного тела до диска зрительного нерва (ДЗН), первичная локализация которых не установлена.

IL-2 (n=87) и IL-2Rs (n=46) исследовали в сыворотке периферической крови (СК); IL-2Rs - в слезной жидкости (СЖ) больного (n=25) и парного "здорового" (n=25) глаз, а также в стекловидной жидкости (n=4) методом иммуноферментного анализа ("Innogenetics", Бельгия; "Diacron", Франция). Чувствительность тест-системы для определения IL-2 составляла 7-2000 пкг/мл, а для IL-2Rs - 390-8000 пкг/мл. Контролем служили пробы СК (n=10) и СЖ здоровых доноров Красного Креста при отсутствии офтальмопатологии (n=10).

У 25 пациентов проводили мониторинг с определением системной продукции IL-2Rs каждые 3 месяца продолжительностью от 1 года до 4-х лет.

Результаты

В СК доноров не обнаружено IL-2, а растворимый рецептор к нему выявляли во всех пробах в диапазоне концентраций от 1200 до 3150 (ср. уровень 1930 ± 780 пкг/мл). По данным фирмы-производителя тест-системы, уровень IL-2Rs в СК здоровых людей варьирует от 900 до 4100 пкг/мл (n=250), составляя в среднем 2469 ± 1678 пкг/мл. Таким образом, полученные нами показатели укладывались в референтные пределы.

В контрольных пробах СЖ (n=10) IL-2Rs не выявлялся или его концентрация была ниже чувствительности теста (<390 пкг/мл). Указанные показатели и были приняты за норму.

В СК больных с УМ в целом по группе IL-2 выявляли крайне редко - в 4,3% случаев (n=46) на уровне 7-15 пкг/мл, то есть, показатели практически не отличались от контрольных (табл. 1).

IL-2Rs, напротив, присутствовал в 86 из 87 тестируемых проб СК на уровне от 560 до 8000 пкг/мл (ср. уровень - 2430 ± 1200 пкг/мл). Имела место тенденция к снижению продукции IL-2Rs по мере прогрессирования УМ от стадии $T_1N_0M_0$ к стадии $T_4N_0M_0$, при которой опухоль выходит за пределы фиброзной оболочки глаза ($\chi^2=3,5$; $p>0,5$). Стадия $T_{3-4}N_0M_+$, характеризующаяся диссеминацией опухолевых клеток по организму и формированием метастазов, напротив, отличалась усилением системной продукции IL-2Rs по сравнению с предыдущими стадиями опухолевого роста и контролем ($p<0,2$, табл. 1).

Исходя из известных фактов, свидетельствующих о том, что концентрация IL-2Rs в СК прямо коррелирует с уровнем экспрессии его мембранной

формы [7], а, следовательно, в определенной степени отражает степень активации/супрессии иммунной системы, можно высказать предположение, что при диссеминировании наблюдается стимуляция системного иммунитета циркулирующими опухолевыми клетками и/или организм-опухоленосителя отражает атаку опухоли в борьбе за автономию.

Гиперпродукция (>4100 пкг/мл) ассоциировалась с распространением УМ от ДЗН до цилиарного тела (диаметр основания опухоли превышал 15 мм), с повышением риска перехода к генерализации или непосредственно со стадией генерализации $T_{3-4}N_0M_+$.

Гипопродукция IL-2Rs (<900 пкг/мл, n=5) зафиксирована при юкстапапиллярных опухолях с инфильтрацией ДЗН, склеры и при выходе опухоли за пределы глаза в орбиту (по сути - $T_4N_0M_0$) (табл. 1, 2), несмотря на то, что средние показатели ($M \pm m$) концентрации на этой стадии не показали статистически значимых отличий от других стадий заболевания.

Не установлено связи системной продукции IL-2 и IL-2Rs с типом клеточного строения опухоли (табл. 3). Тем не менее, практически, все случаи (n=4) гипопродукции IL-2Rs, в том числе единственная, негативная проба сыворотки, ассоциировались

с веретеночеточной УМ на стадии $T_4N_0M_0$ ($p < 0,05$ по сравнению с контролем, $p < 0,01$ - по сравнению с другими клеточными типами меланомы). К этой же группе присоединился еще один пациент со смешанно-клеточной меланомой хориоидеи, при которой, как известно, веретеночеточные клетки присутствуют. Во всех 5 случаях меланома располагалась юкстапапиллярно. Таким образом, веретеночеточные УМ, представляющие клинически более "доброкачественный" вариант с большей продолжительностью жизни и менее частым метастазированием, чаще протекали на фоне низких показателей системной продукции IL-2Rs, по сравнению с более агрессивными эпителиоидными или смешанно-клеточными меланомами, протекающими на фоне повышенных уровней IL-2Rs.

Системная гиперпродукция IL-2Rs встречалась при всех гистологических типах УМ и ассоциировалась исключительно со стадией $T_{3-4}N_0M_+$, характеризующейся наличием метастазов и циркулирующей опухолевой клеток в кровотоке.

Мониторинг с определением уровня IL-2Rs в сыворотке пациентов с УМ через каждые 3 месяца показал, что гиперпродукция растворимого рецептора

Табл. 1. СОДЕРЖАНИЕ IL-2 И IL-2RS В СЫВОРOTКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Стадия увеальной меланомы	IL-2Rs			IL-2		
	Частота выявления		$M \pm m$ ср. уровень, пкг/мл	Частота выявления		$M \pm m$ ср. уровень, пкг/мл
	абс. число	%		абс. число	%	
Стадии $T_{1,2}N_0M_0$	37/37	100%	2351±1100	0/12	0%	ниже чувствительности теста 11±4 пкг/мл ниже чувствительности теста ниже чувствительности теста
Стадия $T_3N_0M_0$	22/22	100%	2295±1200	2/16	12,5%	
Стадия $T_4N_0M_0$	15/16	93,8%	1824±900	0/10	0%	
Стадия $T_{3-4}N_0M_+$	12/12	100%	4600±1600***	0/8	0%	
Доноры (контроль)	10/10	100%	2233±916	0/10	0%	ниже чувствительности теста (<7 пкг/мл)

Примечание: одна звездочка - $p < 0,01$ достоверность отличий от контрольных показателей, две звездочки - $p < 0,01$ достоверность отличий от показателей на стадии $T_4N_0M_0$.

Табл. 2. СОДЕРЖАНИЕ IL-2 И IL-2RS В СЫВОРOTКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Локализация меланомы	IL-2Rs			IL-2		
	Выявления		$M \pm m$ ср. уровень, пкг/мл	Частота выявления		$M \pm m$ ср. уровень, пкг/мл
	абс. число	%		абс. число	%	
Презкваториальная	25/25	100%	2522±1000	1/18	5,6%	15
Постэкваториальная	49/50	98%	2244±1250	1/18	5,6%	
а) в том числе юкстапапиллярная	24/25	96%	1580±740	0/9	0%	ниже чувствительности теста
Обширная меланома от ДЗН до цилиарного тела	12/12	100%	4204±1950***	0/10	0%	ниже чувствительности теста
Доноры (контроль)	10/10	100%	2233±916	0/10	0%	ниже чувствительности теста (<7 пкг/мл)

Примечание: одна звездочка - $p < 0,02$ достоверность отличий от донорских показателей, две звездочки - $p < 0,02$ достоверность отличий от показателей при меланоме постэкваториальной.

IL-2 предшествует прогрессированию заболевания. Среди 25 пациентов, подвергшихся мониторингу, имели место 5 случаев выявления метастазов в печени и коже (в сроки от 6 месяцев до 4 лет после операции); 2 - рецидивы роста остаточного опухолевого узла (после брахитерапии) и 2 - продолженного роста. При этом в 3-х случаях клиника запаздывала, по сравнению с ростом сывороточных показателей IL-2Rs (до 7700 пкг/мл). У 1-го больного уровень IL-2Rs в СК находился постоянно на верхней границе нормы (4100-4000 пкг/мл) и не менялся на протяжении всего срока наблюдения - до брахитерапии, в ближайшие и отдаленные сроки после нее и к моменту рецидива опухолевого роста. В 2-х случаях, где метастазы обнаружили спустя 6 месяцев после энуклеации, показатели IL-2Rs в СК оставались высокими - в пределах 5300-8200 пкг/мл - и до и после операции. Более того, концентрация IL-2Rs увеличивалась по мере прогрессирования заболевания.

Сопоставление до- и послеоперационных уровней IL-2Rs в сыворотке пациентов с благоприятным клиническим исходом (стабилизацией, регрессией) (n=16) показало, что продукция цитокина нормализуется к 3-му месяцу после энуклеации и к 6-му после брахитерапии. Несмотря на отсутствие подтверждения статистически значимой разницы в ср. концентрациях до и после лечения в этой группе ($p>0,05$), табл. 5), в целом коррелятивная связь показателей сывороточной продукции IL-2Rs с опухолевым процессом не вызывала сомнений ($r=0,89$).

Исследование слезной жидкости в больном глазу с УМ показало, что в целом по группе при УМ IL-2Rs выявляется редко - в 16% случаев на уровне 390-8000 пкг/мл (ср. концентрация 2615 ± 1800 пкг/мл). IL-2Rs обнаруживался в основном на начальных стадиях роста УМ (частота выявления - 40%), реже - на стадии выхода за пределы глаза (частота выявления - 14,2%) (табл. 4).

Все позитивные пробы слезы принадлежали пациентам с постэкваториальной меланомой: частота выявления - 40% ($p>0,05$, $\chi^2=3,6$). При этом уровень IL-2Rs в СК в 2-3 раза превосходил таковой в СЖ, подтверждая независимость местной продукции.

К сожалению, нам не удалось сопоставить данные "местной" секреции цитокина с гистологическим строением опухоли, поскольку почти все позитивные пробы слезы принадлежали пациентам, подвергшимся органосохранному лечению, а не энуклеации. Единственный гистологически верифицированный случай относился к веретенчаточной УМ, распространяющейся от ДЗН до цилиарного тела формирующей эписклеральные узлы (стадия $T_4N_0M_0$), причем сывороточный уровень IL-2Rs почти в 10 раз был ниже секреторного (840 и 8000 пкг/мл соответственно).

В СЖ парного здорового глаза (n=25) у больных с УМ IL-2Rs вообще не обнаруживался, как и в контроле.

Три исследованные пробы стекловидной жидкости, взятые из энуклеированных глаз, оказались позитивными на IL-2Rs и содержали высокие его концентрации (5800, 4800, 8000 пкг/мл) и подтверждали возможность независимого синтеза IL-2Rs, поскольку системная продукция IL-2Rs у этих больных была ниже локальной в 2-10 раз.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют сказать, что у больных с УМ имеет место снижение и/или отсутствие системной продукции IL-2. На наш взгляд, практическое отсутствие цитокина в сыворотке на всех стадиях УМ нельзя назвать адекватной реакцией организма на опухолевый процесс. Скорее, перечисленные моменты позволяют думать, что мы имеем дело с глубоким дефицитом продукции IL-2, который, возможно, лежит в основе несостоятельности противоопухолевого иммунитета, неадекватности и несвоевременности иммунного реагирования организма-опухоленосителя. Дефицит системной продукции IL-2, осуществляющего контроль и регуляцию процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, не мог не отразиться на показателях клеточного звена иммунитета у больных с УМ. Литературные и собственные данные подтверждают, что по мере прогрессирования заболевания имеет место нарастающий дефицит клеточного звена иммунитета (на уровне абсолютного и относительного числа Т, В-лимфоцитов, НК-клеток) со снижением их спонтанного и индуцированного митогенами пролиферативного ответа [3, 5, 6].

Безусловно, иммуномониторинг IL-2 у пациентов с УМ, учитывая редкие случаи его обнаружения при этой патологии, не информативен. Однако полученная нами информация имеет значимость при отработке показаний к цитокинотерапии. Данные дают представление о балансе комплекса цитокинов IL-2/IL-2Rs. Дефицит сывороточного IL-2 на фоне избыточного накопления IL-2Rs, по сути, отражает усиление экспрессии мембранной формы IL-2 и нарастающую потребность в IL-2, достигающую максимума к стадии генерализации. При этом если исследования IL-2 не информативны в плане прогноза, то определение количественных показателей IL-2Rs в сыворотке прогностически значимо. Избыточное депонирование циркулирующего IL-2Rs, как и его дефицит, является показанием к назначению рекомбинантного IL-2, который, связываясь с растворимой и мембранной формой рецепторов, восстанавливает баланс в цитокиновой сети, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов с индукцией противоопухолевых механизмов.

Принимая во внимание важное стратегическое значение IL-2 по стимуляции продукции ряда других цитокинов, таких как TNF, IL-1, IL-6 и IFN- γ , участвующих в разрушении опухолей, актуальность адекватной иммунокоррекции и иммуномониторинг с определением уровня IL-2Rs в процессе ее проведения очевидны [2, 15]. На наш взгляд, IL-2 может занять достойное место в арсенале средств борьбы с УМ. Вместе с тем, при отработке показаний и противопоказаний к IL-2-терапии, следующим шагом, безусловно, должны стать исследования по определению мембранных форм рецепторов IL-2 на опухолевых клетках УМ. Поскольку, известно, что экзогенное добавление цитокинов, к которым эти клетки экспрессируют рецепторы, сопровождается стимуляцией их роста и ускорением метастазирования [8].

Выводы

1. У больных с увеальной меланомой имеют место нарушения продукции IL-2 и его растворимого рецептора к IL-2. Установленные нарушения усиливаются по мере прогрессирования онкологического процесса.

2. Высокая коррелятивная связь выявляемых нарушений с прогрессированием опухоли и развитием глубокого вторичного дефицита клеточного иммунитета являются показанием к цитокинотерапии рекомбинантным IL-2. Дозы и место введения препарата должны определяться, по-видимому, с учетом индивидуальных показателей пациен-

Табл.3. СОДЕРЖАНИЕ IL-2 И IL-2Rs В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ РАЗЛИЧНОГО КЛЕТОЧНОГО СТРОЕНИЯ

Гистологический тип меланомы	IL-2Rs			IL-2		
	Частота выявления		M±m ср. уровень, пкг/мл	Частота выявления		M±m ср. уровень, пкг/мл
	абс. число	%		абс. число	%	
Веретенноклеточная	9/10	90%	2428±1200	1/8	12,5%	15 пкг/мл
стадия T ₁₋₂ N ₀ M ₀	2/2	100%	2320±540	0/2	0%	не обнаружен
стадия T ₃ N ₀ M ₀	2/3	100%	2800±1050	0/2	0%	не обнаружен
стадия T ₄ N ₀ M ₀	3/3	100%	800±350***	1/2	50%	15 пкг/мл
стадия T ₃₋₄ N ₀ M ₊	2/2	100%	5750±1500***	0/2	0%	не обнаружен
Смешанноклеточная	15/15	100%	2355±1500	1/12	8,3%	7 пкг/мл
стадия T ₃ N ₀ M ₀	8/8	100%	2316±1180	1/8	12,5%	7 пкг/мл
стадия T ₄ N ₀ M ₀	3/3	100%	1760±700	0/2	0%	не обнаружен
стадия T ₃₋₄ N ₀ M _{нео}	4/4	100%	4100±1000***	0/2	0%	не обнаружен
Эпителиоидноклеточная	8/8	100%	2400±1320	0/8	0%	не обнаружен
стадия T ₃ N ₀ M ₀	2/2	100%	3400±670	0/2	0%	не обнаружен
стадия T ₃ N ₀ M ₀	4/4	100%	1966±1050	0/4	0%	не обнаружен
стадия T ₃₋₄ N ₀ M _{нео}	2/2	100%	4100±500***	0/2	0%	не обнаружен
Некротическая	6/6	100%	2400±1320	0/6	0%	не обнаружен
стадия T ₃ N ₀ M ₀	3/3	100%	3030±200	0/3	0%	не обнаружен
стадия T ₄ N ₀ M ₀	3/3	100%	1580±550	0/3	0%	не обнаружен
Доноры (контроль)	10/10	100%	2233±916	0/10	0%	ниже чувствительности теста (<7 пкг/мл)

Примечание: одна звездочка - p<0,01 достоверность отличий от контрольных показателей, две звездочки - p<0,01 достоверность отличий от показателей на других стадиях увеальной меланомы.

Табл. 4. СОДЕРЖАНИЕ IL-2Rs В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНОГО ГЛАЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Клиническая стадия увеальной меланомы	IL-2Rs в слезной жидкости		
	Частота выявления		Концентрация в пкг/мл
	Абсолютное число	Процент	Средний уровень (M±m)
Всего:	4/25	16%	2085±1400
T ₁₋₂ N ₀ M ₀	4/10	40%	611±136
T ₃ N ₀ M ₀	0/4	0%	ниже чувствительности теста
T ₄ N ₀ M ₀	0/6	0%	ниже чувствительности теста
T ₃₋₄ N ₀ M ₊	1/5	20%	8000
Доноры (контроль)	0/10	0%	ниже чувствительности теста (<490 пкг/мл)

та, стадии заболевания и характера иммунных нарушений.

3. Прогнозирование эффективности лечения IL-2 возможно на основе иммуномониторинга с определением растворимого рецептора к IL-2 в сыворотке.

Список литературы

1. Безруков А.В. Клинико-трудовой прогноз и трудоспособность лиц с меланомой увеального тракта. - Москва, 1988. - Докт. диссертация. - С. 32-52.
2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические противоопухолевые свойства. - Киев: Наукова думка. - 1998. - С. 131-153.
3. Ганковская Л.В., Еричев В.П., Ковальчук Л.В., Василенкова Л.В. Цитокинотерапия репаративных процессов при антиглаукоматозных операциях // Сборник трудов 2-го национального конгресса Российской Ассоциации Аллергологии и клинической иммунологии. - М., 1998. - С. 756.
4. Гусев Г.А., Юровская Н.Н. Оценка клеточного иммунитета у больных с увеальной меланомой. - Сб. Актуальные вопросы офтальмологии. - М., 1996. - Т. 2. - с. 166-167.
5. Котелянский Э.О., Заславская А.М. Об исходах и прогнозе увеальных меланобластом после комбинированного и комплексного лечения их // Офтальмологический журнал. - 1983. - № 1. - С. 9-12.
6. Лихванцева В.Г. Оценка иммунного статуса у больных с диссеминированной формой увеальной меланомы // Сб. Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения. - М., 1998. - С. 43-45.
7. Лихванцева В.Г. Многофакторный анализ иммунологического статуса у пациентов с метастазирующей увеальной меланомой // Сб. Актуальные проблемы офтальмологии. - Уфа, 1999. - С. 41-43.
8. Лихванцева В.Г. Роль цитокинов в патогенезе, прогнозе и лечении увеальной меланомы. - Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. - М., 2001. - С. 47.
9. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Журнал Иммунология. - 1998. - № 3. - С. 3-8.
10. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии. // Журнал Иммунология. - 1998. - № 2. - С. 9-12.
11. Chen C.K., Wu M.Y., Chao K.H., Ho H.N., Sheu B.C., Huang S.C. T lymphocytes and cytokines production in ascitic of ovarian malignancies // J. Formos. Med. Assoc. - 1999. - Vol. 98. - № 1. - P. 24-30.
12. Dummer R., Rosseckert G., Sugamura K. Circulating interleukin-2 receptors are a group of multimeric proteins with immunoreactivity for interleukin-2 receptor alpha, beta and gamma chains // J. Interferon. Cytokine. Res. - 1996. - Vol. 16. - № 4. - P. 315-320.
13. Gansauge F., Steinbach G., Gansauge S., Konig H.H. Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor-alpha in adenocarcinoma of the pancreas. // Cancer. Lett. - 1998. - Vol. 134. - № 2. - P. 193-199.
14. Hasegawa M., Takata M., Hatta N., Wakamatsu K., Ito S. Simultaneous measurement of serum 5-S-
cesteinyldopa circulating intercellular adhesion molecule-1 and soluble interleukin-2 receptor levels in Japanese patients with malignant melanoma // Melanoma. Res. - 1997. - Vol. 7. - № 3. P. 243-251.
15. Kendall A. Smith. Endocrinologic Principles in the Therapeutic Use of Interleukin-2. // Cytokines in Cancer Therapy. // Ed. Bergmann L., Mitrou P.S. - KARGER. - Basel - Paris - London. - 1994. - P. 34-57.
16. Maeta M., Saito H., Katano K., Kondo A., Tsujitani S., Makino M. A progressive postoperative increase in serum level of soluble receptors for interleukin-2 is an indicator of poor prognosis in patients with gastric cancer // Int. J. Mol. Med. - 1998. - Vol. 1. - № 1. - P. 113-116.
17. Malek T.R., Nancy S., Gutsell I. IL-2 and Its Receptor: Structure, Function, and Regulation of Expression. - In Therapeutic applications of interleukin-2 ed. Michael B. Atkins, James W. Mier. - Marcel Dekker Inc. - New-York - Basel - Hong-Kong. - 1998. - P. 3-22.
18. Makishima H., Isobe M., Imamura H. A case of primary cardiac lymphoma: utility of serum soluble interleukin-2 receptor for noninvasive diagnosis. // Int. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 65. - P. 291-293.
19. Montagnino S. Soluble interleukin-2 receptor levels in renal transplantation: Comparison between clinical and laboratory analysis. // Clin. Transp. - 1995. - Vol. 9. - № 1. - P. 25-30.
20. Orditura M., De-Vita-F., Rosigno A. Soluble Interleukin-2 receptor and soluble CD8 antigen levels in serum from patients with solid tumors // Int. J. Mol. Med. - 1998. - Vol. 2. - № 1. - P. 75-79.
21. Phillips J.H., Gemlo B.T., Myers W.W. In vivo and vitro activation of natural killer cells in advanced cancer patients undergoing combined recombinant interleukin-2 and LAK cell therapy // J. Clin. Oncol. - 1987. - Vol. 5. - № 11. - P. 1933-1941.
22. Shibata M., Takekawa M. Increased Serum concentration of circulating soluble receptor for interleukin-2, its effect as a prognostic indicator in cachectic patient with gastric and colorectal cancer // Oncology. - 1999. - Vol. 56. - P. 54-58.
23. Smaliaridge R.C., Tsokos G.C., Burman K.D., Porter L. Soluble interleukin-2 receptor is a thyroid hormon-dependent early response marker in the treatment of thyrotoxicosis // clin. Diagn. Lab. Immunol. - 1997. - Vol. 4. - № 5. - P. 583-586.
24. Smith K.A. Interleukin-2: Inception, impact, and implications // Science. - 1988. - Vol. 240. - P. 1169-1176.
25. Smith K.A. The Interleukin-2 receptor // Annual Review of Cell Biology Palo Alto. - Annual Reviews Inc. in Palade GE (ed) - 1989. - Vol. 5. - P. 397-425.
26. Yosipovitch G., Shohat B., Gshara J. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1b in patients with Behcet's disease: correlations with disease activity and severity // Isr. J. Med. Sci. - 1995. - Vol. 31. - № 6. - P. 345-348.
27. Urba W.J., Steis R.G., Longo D.L. Immunomodulatory properties and toxicity of interleukin-2 in patients with cancer // Cancer Res. - 1990. - Vol. 50. - P. 185-193.

поступила в редакцию 15.06.2002
принята к печати 10.09.2002