

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616-006-08:615.37:615.06

И.В.Майбородин, А.И.Шевела, Д.В.Егоров, Е.И.Стрельцова

НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Центр новых медицинских технологий (зав. — проф. А.И.Шевела) ГУ Научно-исследовательского института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Ключевые слова: интерлейкин-2, осложнения, сосудистая проницаемость, аллергические реакции.

Введение. В настоящее время препараты интерлейкина-2 (ИЛ-2) широко применяются для лечения сепсиса и гнойно-воспалительных процессов. При этом ускоряется очищение раны, уменьшаются симптомы интоксикации [1, 4].

Также ИЛ-2 используют для терапии опухолей и их метастазов в клинике и эксперименте в качестве основного препарата или вводят ИЛ-2 в схему лечения. В результате терапии уменьшается сама опухоль, сокращаются или даже исчезают метастазы, увеличивается выживаемость больных. Чаще всего иммунотерапию с использованием ИЛ-2 применяют для лечения рака почки и меланомы, но, с не меньшим успехом, лечат и опухоли другого генеза [15, 21, 39–42].

Данный метод современной терапии позволил значительно улучшить результаты лечения данных категорий больных. Вместе с тем, остается много нерешенных вопросов, касающихся цитокинотерапии ИЛ-2, в частности, недостаток в доступной литературе сведений об осложнениях этого перспективного способа лечения. Необходимо отметить и отсутствие противопоказаний к введению ИЛ-2.

Общие реакции организма на введение ИЛ-2. После инъекций мышам меченного радиоактивным йодом очищенного рекомбинантного человеческого ИЛ-2 (внутривенно 75, 530, 603 и 6767 нг на животное) через 2 мин было отмечено быстрое накопление препарата в тканях, слабое нарастание уровня — в период 30–120 мин,

полное выведение — спустя 6–15 ч. Системный клиренс (выведение препарата) не зависел от дозы. В большинстве органов максимум ИЛ-2 был обнаружен спустя 15 мин (в печени, желчи и почках, далее по убывающей: кровь, надпочечники, плазма крови, легкие, щитовидная железа, тощая кишка, брыжеечные лимфатические узлы, содержимое тощей кишки, яичники, сердце, мочевой пузырь, тимус, содержимое тонкой кишки, скелетная мускулатура, семенники, головной мозг, жир), кроме фекалий (содержимое толстой кишки), где максимум был зарегистрирован через 4 ч. После внутримышечного введения уровень ИЛ-2 был меньше, чем после внутривенного [48].

Подкожный путь введения ИЛ-2 имеет преимущество перед внутривенным для достижения максимального уровня в лимфе и минимального — в плазме крови [12]. При внутривенном и интралимфатическом введении ИЛ-2 был найден одинаковый уровень системных осложнений, но при введении в лимфатические сосуды были обнаружены лимфангиты и инфекционные осложнения в месте введения [45].

Для сравнения эффекта рекомбинантный ИЛ-2 человека вводили внутривенно или интралимфатически онкологическим пациентам (6×10^5 – $10,5 \times 10^5$ МЕ/кг). В начале курса лечения была отмечена лимфопения, которая на 6-й день сменялась лимфоцитозом, это было отмечено и в центральной лимфе (катетер в грудном лимфатическом протоке). Введение в лимфатический сосуд приводило к менее выраженному возрастанию уровня препарата в сыворотке крови, но этот подъем был более длительным, кроме того,

был выше уровень ИЛ-2 в грудном протоке. Было найдено перераспределение лимфоцитов в печень, селезенку, костный мозг и лимфатические узлы. Возрастала киллерная активность натуральных клеток-киллеров, но более высокого уровня в клетках из грудного протока не было. Сделано заключение, что интралимфатический путь введения не имеет преимуществ перед внутривенным [45].

Согласно результатам исследований Т.Уано и соавт. [50], клинические осложнения после иммунотерапии рака легкого у 5 пациентов включали лихорадку, утомляемость, небольшое (меньше, чем на 5%) увеличение массы тела, увеличение плевральной эффузии на участке лобэктомии (у 2 больных) и формирование отека (у 1 больного). Все осложнения полностью ликвидировались в пределах 4 дней после завершения лечения. Сохранялся лимфоцитоз, увеличение составляло от 2,4 до 5,5 раз (в среднем 4,3 раза).

Длительное системное введение ИЛ-2 в эксперименте приводит к дозозависимому снижению давления крови, содержанию кислорода в артериальной крови и увеличению температуры кожи. При больших дозах было отмечено повышение давления в легочной артерии и увеличение лимфотока в легких. Кроме того, нашли инфильтрацию тканей легких лимфобластными (крупными лимфоидными) клетками, отрицательными по эстеразе. На фоне этого быстро возрастает проницаемость микрососудов легких [16, 25, 29, 30, 32, 42]. Следует отметить, что по данным D.M.Mahvi и соавт. [30], отек легких после введения ИЛ-2 не связан с активацией лимфоцитов.

Кроме этого, в качестве побочных токсических эффектов иммунотерапии ИЛ-2 опухолей были отмечены: тяжелая кардиоваскулярная токсичность, возрастание частоты сердечных сокращений и сердечного индекса, иногда завершающиеся инфарктом миокарда, гипотензия в связи с уменьшением системного сосудистого сопротивления, задержка жидкости с увеличением проницаемости капилляров, переходящая мультиорганная недостаточность, периферические отеки и отек легких [17, 42, 46].

При лечении меланомы у пациентов с различными метастазами сочетанием рекомбинантных человеческих ИЛ-2 и α_2 -интерферона в качестве кумулятивного токсического эффекта наблюдали выраженную утомляемость, недомогание, потерю аппетита. В качестве острой токсичности были отмечены гипотензия, олигурия, инфекционные осложнения и кортикальная дисфункция [19].

Во время терапии карциномы почки с метастазами в центральную нервную систему с использованием подкожного введения низких доз ИЛ-2 и α_2 -интерферона в комбинации с внутри-

венным введением винбластина были отмечены гипертермия, общее недомогание, тошнота, рвота, снижение артериального давления, транзиторная алопеция, частый подъем уровня печеночных ферментов [37]. Здесь трудно отделить осложнения после применения ИЛ-2 от сопутствующих эффектов лечения интерфероном и винбластином, осложнений самой опухоли и развитием ее метастазов, в том числе и в головной мозг.

Другие исследователи также отмечают подобные токсические эффекты в той ли иной комбинации после применения высоких доз ИЛ-2 [2, 7, 39–42]. Частота осложнений по результатам исследований J.Atzpodien и соавт. [7] составляет 4–8%.

Клиническое использование ИЛ-2 ограничено выраженным тканевым отеком. Согласно данным M.E.Stuntz и соавт. [47], после введения препарата крысам в эксперименте возрастают ток лимфы в сосудах кишечника и клиренс белка в них, тогда как общее содержание белка и его фракций в плазме крови и лимфе не менялось. Эти данные противоречат гипотезе просачивания плазмы из поврежденных капилляров, но находятся в соответствии с увеличением сердечного выброса и уменьшением системного сосудистого сопротивления. Было найдено увеличение площади микрососудов с возрастанием капиллярной перфузии в качестве первичного механизма возрастания выхода жидкости и белка из капилляров. Это должно способствовать быстрой ликвидации отека после окончания терапии ИЛ-2.

Предварительное введение стероидов уменьшает токсические симптомы после введения ИЛ-2 [32]. Имеются данные, что некоторые побочные эффекты ИЛ-2 обусловлены сопутствующим действием фактора некроза опухолей. Выброс этого фактора блокируется с участием дексаметазона, видимо, в связи с этим стероиды снижают некоторые основные и побочные эффекты ИЛ-2, например, повышение проницаемости сосудов, активацию клеток-киллеров селезенки и др. [20].

Кроме этого, имеются данные об эозинофилии после терапии с применением ИЛ-2 [28, 34, 37]. Сообщается об увеличении числа эозинофильных гранулоцитов в ткани опухоли [33]. Отмечена инфильтрация этими лейкоцитами стромы вокруг клеток экспериментальной опухоли после лечения препаратами ИЛ-2. Но авторы связывают это с опухолюподобным действием этих эозинофилов и далее предполагали исследовать их роль в опосредованной ИЛ-2 регрессии опухоли [8].

ИЛ-2 активирует эффекторные клетки при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите, при этом в центральной нервной системе возрастает число Т-клеток с рецепторами к этому лимфокину [24, 36].

По данным Т. Okaneya и А. Ogawa [35], неблагоприятные эффекты терапии рака почки подкожными инъекциями ИЛ-2 (5000–21000 ЕД) были легкими или средними и включали местную красноту, лихорадку, дисфункцию печени и токсическую эритему.

Введение ИЛ-2 по ходу *m. sternocleidomastoideus* при лечении рака тканей и органов головы привело к значительному улучшению состояния больных (полная или частичная регрессия опухоли). При этом наблюдали выраженный отек и болевой синдром в области лимфатических узлов в месте инъекций, системных нарушений отмечено не было [13, 14]. Об отсутствии системных осложнений сообщают Р. Musiani и соавт. [33].

Сосудистые реакции после применения препаратов ИЛ-2. Обработка ИЛ-2 усиливает способность нормальных лимфоцитов к экстравазации, результат получен при сокультивировании нестимулированных и активированных ИЛ-2 лимфоцитов с эндотелиоцитами микрососудов человека [18].

При введении низких доз ИЛ-2 (100 ЕД) вокруг опухоли и в область регионарных лимфатических узлов была найдена выраженная инфильтрация опухоли лимфоцитами и эозинофилами, в некоторых случаях было отмечено клиническое и гистологическое уменьшение опухолевых повреждений. В лимфатических узлах эпителиоидные венулы были инфильтрированы лимфоцитами и гранулоцитами [33].

Стимулированные ИЛ-2 естественные киллерные клетки приобретают способность к адгезии к эндотелиоцитам периферических микрососудов человека, мезентериальных лимфатических узлов, головного мозга, легких и кожи. Механизм повреждения этих эндотелиоцитов был разным [10]. В связи с повреждением нормальных эндотелиальных клеток этим лимфокином существует риск возрастания частоты метастазов злокачественных опухолей в мозг после лечения ИЛ-2 из-за повреждения гематоэнцефалического барьера [23].

Изучали миграцию лимфоцитов через первичную монослойную культуру эндотелиоцитов микрососудов головного мозга крыс. Было обнаружено, что антиген-специфическая миграция клеток Т-линии зависела от продолжительности культивирования с экзогенным ИЛ-2. Пик миграции (приблизительно 50% клеток в течение 4 ч) был отмечен через 4 сут после начала культивирования с этим цитокином [38].

Способность лимфоцитов узнавать и связываться с высоким эндотелием венул — это свойство лимфоцитов, необходимое для их миграции из крови в лимфоидные ткани и участки воспаления. Через 3–8 нед культивиро-

вания ИЛ-2-зависимых Т-клеток из крови, *lamina propria* кишки, воспаленных синовиальных оболочек, синовиальной жидкости и периферических лимфатических узлов изучали связывание этих лимфоцитов с мукозальным, синовиальным и лимфонодулярным высоким эндотелием венул. Клеточные линии из крови и слизистых оболочек достоверно лучше связывались с мукозальным и синовиальным эндотелием, чем с эндотелиоцитами лимфатических узлов. Т-клетки из лимфатических узлов преимущественно реагировали с венулами данных органов. Таким образом, тканевое происхождение Т-лимфоцитов определяет их селективность для распознавания эндотелия высоких венул [43, 44].

Важная роль во внедрении активированных лимфоцитов в ткань опухоли принадлежит их способности связываться с эндотелием сосудов опухоли. Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, продемонстрировали значительно более высокую способность к связыванию с сосудами опухоли, относительно эндотелиальной выстилки других структур (периферические лимфатические узлы, ассоциированная с мукозой лимфоидная ткань, воспаленный синовиум). Это не связано с воспалительными изменениями сосудов, так как реакция этих лимфоцитов с эндотелиальной выстилкой синовиальных оболочек в условиях воспалительного процесса не менялась [44].

По некоторым данным, активированные ИЛ-2 лимфоциты могут даже лизировать эндотелиоциты кровеносных капилляров, за счет чего и возрастает проницаемость этих сосудов [16]. D.E. Bechard и соавт. [9] повышение сосудистой проницаемости после применения ИЛ-2 связывают не с лизисом эндотелиоцитов, а с запуском производства и выделения других цитокинов.

Случаи неэффективности применения препаратов ИЛ-2 в онкологии. Вместе с положительными результатами лечения цитокинами злокачественных новообразований имеются данные, что рекомбинантный ИЛ-2, введенный для иммунотерапии В-клеточной неходжкинской лимфомы, привел к возрастанию лимфоцитоза [49]. ИЛ-2 может способствовать пролиферации лейкоэмических клеток в лимфатических узлах при Т-клеточном остром или хроническом лейкозе или лимфоме, *in vitro* такие лейкоэмические клетки усиленно пролиферируют в ответ на ИЛ-2 [31].

В то же время, F. Lauria и соавт. [27] сообщают о хорошем эффекте низких доз ИЛ-2 при лечении нескольких случаев агрессивной неходжкинской лимфомы, развившейся на фоне иммуносупрессии после трансплантации костного мозга.

Наряду с данными об успешной полной регрессии опухоли в клинике и эксперименте,

сообщается о неэффективности иммунотерапии при лечении некоторых опухолей [3, 6, 11, 22, 26], в том числе и рака почки [6, 26], и отдельных метастазов этого рака [11]. W.D.Quan и F.M.Quan [39], W.Quan и соавт. [40] приводят данные о разной эффективности терапии меланомы и рака почки с применением ИЛ-2.

Р.А.Семенова-Кобзарь и соавт. [5] обнаружили, что экзогенный ИЛ-2 обладает выраженной способностью и к положительной, и к отрицательной модуляции иммунологических механизмов во время роста злокачественной опухоли в эксперименте. Более того, обсуждается роль ИЛ-2 в создании опухолевой резистентности: иммунотерапия приводит к снижению выработки собственных цитокинов, что далее может реализоваться в прогрессию опухоли [22].

Таким образом, можно заключить, что основные осложнения применения ИЛ-2 при лечении пациентов с хирургической и онкологической патологией связаны с повышением сосудистой проницаемости и возможностью развития аллергических реакций, что требует применения мер профилактики и коррекции данных побочных эффектов без снижения эффективности цитокинотерапии. Целесообразна разработка способов стабилизации сосудистой стенки и улучшения сохранности эндотелиоцитов кровеносных сосудов. Наряду с этим, необходимо проведение мероприятий по предупреждению развития анафилактических осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агеев Н.Л., Шамрай Н.А., Овечкин А.В. и др. Ронколейкин в лечении больных с гнойно-хирургической патологией: предварительные результаты рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых клинических испытаний // Мед. иммунология.—2001.—№ 2.—С. 301.
2. Моисеенко В.М., Новик А.В., Орлова Р.В. и др. Высокие дозы Ронколейкина у пациентов с распространенной меланомой кожи: I фаза исследования // Вопр. онкол.—2005.—№ 5.—С. 546–549.
3. Новик А.В., Новик Б.И., Моисеенко В.М. Прогностическое значение плоидности ДНК при распространенной меланоме кожи и эффективность лечения ИЛ-2 // Вопр. онкол.—2007.—№ 2.—С. 164–169.
4. Останин А.А., Зайнутдинов Ю.Г., Стрельцова Е.И. и др. Хирургический сепсис. II. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 // Вестн. хир.—2002.—№ 4.—С. 79–84.
5. Семенова-Кобзарь Р.А., Кушко Л.Я., Юдин В.М. и др. Влияние экзогенного интерлейкина-2 на функциональную активность иммунокомпетентных клеток мышей с перевивными опухолями // Экспер. онкол.—1986.—№ 2.—С. 39–42.
6. Atzpodien J., Kirchner H., Duensing S. et al. Biochemotherapy of advanced metastatic renal-cell carcinoma: results of the combination of interleukin-2, alpha-interferon, 5-fluorouracil, vinblastine, and 13-cis-retinoic acid // World J. Urol.—1995.—Vol. 13, № 3.—P. 174–177.
7. Atzpodien J., Schmitt E., Gertenbach U. et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN) // Br. J. Cancer.—2005.—Vol. 92, № 5.—P. 843–846.
8. Balemans L.T., Mattijssen V., Steerenberg P.A. et al. Locoregional therapy with polyethylene-glycol-modified interleukin-2 of an intradermally growing hepatocellular carcinoma in the guinea pig induces T-cell-mediated antitumor activity // Cancer Immunol. Immunother.—1993.—Vol. 37, № 1.—P. 7–14.
9. Bechard D.E., Fairman R.P., Hinshaw D.B. et al. In vivo interleukin-2 activated sheep lung lymphocytes increase ovine vascular endothelial permeability by non-lytic mechanisms // Eur. J. Cancer.—1990.—Vol. 26, № 10.—P. 1074–1078.
10. Bielawska-Pohl A., Crola C., Caignard A. et al. Human NK cells lyse organ-specific endothelial cells: analysis of adhesion and cytotoxic mechanisms // J. Immunol.—2005.—Vol. 174, № 9.—P. 5573–5582.
11. Camerini A., Tartarelli G., Martini L. et al. Ipsilateral right testicular metastasis from renal cell carcinoma in a responder patient to interleukine-2 treatment // Int. J. Urol.—2007.—Vol. 14, № 3.—P. 259–260.
12. Chen J., Cao Z.Y., Zhang P. et al. Study on the TIL and NK of IL-2 injected via pelvic retroperitoneal space in gynecological cancer patient // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.—2004.—Vol. 35, № 3.—P. 406–408.
13. Cortesina G., Stefani de A., Giovarelli M. et al. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with low doses of interleukin-2 injected perilymphatically // Cancer.—1988.—Vol. 62, № 12.—P. 2482–2485.
14. Cortesina G., Stefani de A., Giovarelli M. et al. Perilymphatic injection of interleukin-2 (IL-2) in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // Acta Otorhinolaryngol. Ital.—1989.—Vol. 9, № 5.—P. 453–461.
15. Dillman R.O., Wiemann M.C., Tai D.F. et al. Phase II trial of subcutaneous interferon followed by intravenous hybrid bolus/continuous infusion interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma: final results of Cancer Biotherapy Research Group 95-09 // Cancer Biother. Radiopharm.—2006.—Vol. 21, № 2.—P. 130–137.
16. Duke S.S., King L.S., Jones M.R. et al. Human recombinant interleukin 2-activated sheep lymphocytes lyse sheep pulmonary microvascular endothelial cells // Cell. Immunol.—1989.—Vol. 122, № 1.—P. 188–199.
17. Dutcher J.P., Creekmore S., Weiss G.R. et al. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma // J. Clin. Oncol.—1989.—Vol. 7, № 4.—P. 477–485.
18. Ehringer W.D., Edwards M.J., Wintergerst K.A. et al. An increase in endothelial intracellular calcium and F-actin precedes the extravasation of interleukin-2-activated lymphocytes // Microcirculation.—1998.—Vol. 5, № 1.—P. 71–80.
19. Eton O., Talpaz M., Lee K.H. et al. Phase II trial of recombinant human interleukin-2 and interferon-alpha-2a: implications for the treatment of patients with metastatic melanoma // Cancer.—1996.—Vol. 77, № 5.—P. 893–899.
20. Faggioni R., Allavena P., Cantoni L. et al. Mechanisms of interleukin-2-induced hydrothoraxy in mice: protective effect of endotoxin tolerance and dexamethasone and possible role of reactive oxygen intermediates // J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.—1994.—Vol. 15, № 3.—P. 194–201.
21. Gez E., Rubinov R., Gaitini D. et al. Immuno-chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma: long-term results from the rambam and linn medical centers, Haifa, Israel // J. Chemother.—2007.—Vol. 19, № 1.—P. 79–84.

22. Hamuro J., Kikuchi T., Takatsuki F., Suzuki M. Cancer cell progression and chemoimmunotherapy — dual effects in the induction of resistance to therapy // *Br. J. Cancer.*—1996.—Vol. 73, № 4.—P. 465–471.
23. Hayakawa M. Lymphokine-activated killer (LAK) therapy for advanced renal cell carcinoma: clinical study on arterial LAK therapy and experimental study on LAK cell activity // *Hinyokika Kiyo.*—1992.—Vol. 38, № 11.—P. 1311–1318.
24. Jensen M.A., Arnason B.G., Toscas A., Noronha A. Preferential increase of IL-2R+ CD4+ T cells and CD45RB- CD4+ T cells in the central nervous system in experimental allergic encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.*—1992.—Vol. 38, № 3.—P. 255–261.
25. Jerome E.H., Enzan K., Douguet D. et al. Chronic interleukin-2 treatment in awake sheep causes minimal or no injury to the lung microvascular barrier // *J. Appl. Physiol.*—1996.—Vol. 81, № 4.—P. 1730–1738.
26. Kato Y., Saga Y., Hori J. et al. Case report of advanced renal cancer that showed different responses to the alteration of therapeutic cytokines // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.*—2006.—Vol. 97, № 3.—P. 598–601.
27. Luria F., Raspadori D., Ventura M.A. et al. Immunologic and clinical modifications following low-dose subcutaneous administration of rIL-2 in non-Hodgkin's lymphoma patients after autologous bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.*—1996.—Vol. 18 № 1.—P. 79–85.
28. LeBel C.P., Langlois L., Bell D.P. et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacotoxic profiles of recombinant-methionyl human interleukin-2 (r-metHuIL-2) following intravenous and subcutaneous administration in rats // *Hum. Exp. Toxicol.*—1995.—Vol. 14, № 11.—P. 909–915.
29. Lei D., Jerome E.H., Douguet D. et al. Effects of interleukin-2 on the pulmonary microvasculature in anesthetized sheep // *J. Appl. Physiol.*—1994.—Vol. 76, № 2.—P. 909–915.
30. Mahvi D.M., Conhaim R.L., Harms B.A., Storm F.K. Interleukin-2 does not sequester activated lymphocytes into lung lymph of sheep // *J. Surg. Res.*—1996.—Vol. 60, № 1.—P. 163–167.
31. Matsushita K., Arima N., Fujiyoshi T. et al. Interleukin-2-mediated growth of leukemic cells in lymph nodes of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma // *Leuk. Res.*—1996.—Vol. 20, № 2.—P. 135–141.
32. Morse E.D., Gunther R.A., Jesmok G.J., Hughes K.S. Steroid pretreatment reduces interleukin-2 toxicity in sheep // *Surgery.*—1990.—Vol. 107, № 6.—P. 639–647.
33. Musiani P., Campora de E., Valitutti S. et al. Effect of low doses of interleukin-2 injected perilymphatically and peritumorally in patients with advanced primary head and neck squamous cell carcinoma // *J. Biol. Response Mod.*—1989.—Vol. 8, № 6.—P. 571–578.
34. Nomura K., Fujioka T. Study of adoptive immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with lymphokine-activated killer (LAK) cells and interleukin-2. II. Clinical evaluation // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.*—1993.—Vol. 84, № 5.—P. 831–840.
35. Okaneya T., Ogawa A. Induction of cytotoxicity of the renal hilar lymph nodes by pedal subcutaneous administration of interleukin-2 in patients with renal cancer // *Cancer.*—1991.—Vol. 67, № 5.—P. 1332–1337.
36. Ortiz-Ortiz L., Weigle W.O. Activation of effector cells in experimental allergic encephalomyelitis by interleukin 2 (IL-2) // *J. Immunol.*—1982.—Vol. 128, № 4.—P. 1545–1550.
37. Pectasides D., Varthalitis J., Kostopoulou M. et al. An outpatient phase II study of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha-2b in combination with intravenous vinblastine in metastatic renal cell cancer // *Oncology.*—1998.—Vol. 55, № 1.—P. 10–15.
38. Pryce G., Male D., Campbell I., Greenwood J. Factors controlling T-cell migration across rat cerebral endothelium in vitro // *J. Neuroimmunol.*—1997.—Vol. 75, № 1-2.—P. 84–94.
39. Quan W.D. Jr., Quan F.M. Outpatient experience with moderate dose bolus interleukin-2 in metastatic malignant melanoma and kidney cancer // *J. Immunother.*—2003.—Vol. 26, № 3.—P. 286–290.
40. Quan W. Jr., Brick W., Vinogradov M. et al. Repeated cycles with 72-hour continuous infusion interleukin-2 in kidney cancer and melanoma // *Cancer Biother. Radiopharm.*—2004.—Vol. 19, № 3.—P. 350–354.
41. Quan W. Jr., Ramirez M., Taylor C. et al. Administration of high-dose continuous infusion interleukin-2 to patients age 70 or over // *Cancer Biother. Radiopharm.*—2005.—Vol. 20, № 1.—P. 11–15.
42. Quan W. Jr., Ramirez M., Taylor C. et al. High-dose continuous infusion plus pulse interleukin-2 and famotidine in metastatic kidney cancer // *Ibid.*—P. 36–40.
43. Salmi M., Granfors K., Leirisalo-Repo M. et al. Selective endothelial binding of interleukin-2-dependent human T-cell lines derived from different tissues // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1992.—Vol. 89, № 23.—P. 11436–11440.
44. Salmi M., Grenman R., Grenman S. et al. Tumor endothelium selectively supports binding of IL-2-propagated tumor-infiltrating lymphocytes // *J. Immunol.*—1995.—Vol. 154, № 11.—P. 6002–6012.
45. Sarna G., Machleder H., Collins J. et al. A comparative study of intravenous versus intralymphatic interleukin-2, with assessment of effects of interleukin-2 on both peripheral blood and thoracic-duct lymph // *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.*—1994.—Vol. 15, № 2.—P. 140–146.
46. Sobotka P.A., McMannis J., Fisher R.I. et al. Effects of interleukin 2 on cardiac function in the isolated rat heart // *J. Clin. Invest.*—1990.—Vol. 86, № 3.—P. 845–850.
47. Stuntz M.E., Witte M.H., Witte C.L. et al. Effect of interleukin-2 on microvascular liquid and protein transport in the rat small intestine // *Lymphology.*—1990.—Vol. 23, № 3.—P. 149–154.
48. Tang Z.M., Liu X.W., Xu L.P. et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of human recombinant interleukin-2 in mice // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.*—1994.—Vol. 15, № 1.—P. 51–56.
49. Tiberghien P., Racadot E., Deschaseaux M.L. et al. Interleukin-2-induced increase of a monoclonal B-cell lymphocytosis. A novel in vivo interleukin-2 effect? // *Cancer.*—1992.—Vol. 69, № 10.—P. 2583–2588.
50. Yano T., Ishida T., Yoshino I. et al. A regimen of surgical adjuvant immunotherapy for cancer with interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells. Basis, clinical toxicity, and immunomodulatory effects // *Biotherapy.*—1991.—Vol. 3, № 3.—P. 245–251.

Поступила в редакцию 15.05.2008 г.