

И.А. КОРОЛЕВА<sup>1</sup>, д.м.н., Е.Г. СЛАВИНА<sup>2</sup>, д.м.н., А.И. ЧЕРТКОВА<sup>2</sup>, к.м.н.,  
В.А. НУРТДИНОВА<sup>2</sup>, Э.К. ШОУА<sup>2</sup>, М.Е. АБРАМОВ<sup>2</sup>, к.м.н., З.Г. КАДАГИДЗЕ<sup>2</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Медицинский университет «Реавиз», Самара

<sup>2</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

# ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- ТИМОЗИН- $\alpha$ 1 НА АНГИОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ ДИСSEМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

В статье освещены результаты опыта клинического применения нового отечественного препарата на основе рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозин- $\alpha$ 1 (Рефнот) у больных метастатической меланомой кожи. Рефнот вводился в дозе 100 000 МЕ подкожно 1–5 дней еженедельно, цикл 3 или 4 недели. На фоне терапии Рефнотом у 20 больных определялся уровень сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF) и фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) в сыворотке крови до начала терапии, через каждые 3 или 4 недели лечения до прогрессирования болезни. У пациентов со стабилизацией заболевания было выявлено снижение уровня VEGF и FGF. При прогрессировании уровень VEGF и FGF возрастал.

**Ключевые слова:** меланома, Рефнот, иммунотерапия, ангиогенез, VEGF, FGF.

I.A. KOROLEVA<sup>1</sup>, MD, E.G. SLAVINA<sup>2</sup>, MD, A.I. CHERTKOVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, V.A. NURTDINOVA<sup>2</sup>, E.K. SHOUA<sup>2</sup>,  
M.E. ABRAMOV<sup>2</sup>, PhD in medicine, Z.G. KADAGIDZE<sup>2</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> Medical University Reaviz, Samara

<sup>2</sup> Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia

## INFLUENCE OF THE RECOMBINANT TUMOR NECROSIS FACTOR THYMOSIN- $\alpha$ 1 ON ANGIOGENESIS IN DISSEMINATED SKIN MELANOMA PATIENTS

The article covers the results of clinical application of a domestic drug based on recombinant tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 (Refnot) in 20 patients with metastatic skin melanoma. Refnot was administered at a dose of 100 000 IU subcutaneously 1–5 days every week, the cycle 3 or 4 weeks. During the therapy the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) were determined in patients serum before therapy, every 3 or 4 weeks of treatment until disease progression. In patients with stabilization of the disease showed a decreasing level of VEGF and FGF. In the case of the detection of the progression level of VEGF and FGF have.

**Keywords:** melanoma, Refnot, immunotherapy, angiogenesis, VEGF, FGF.

**М**еланома кожи является одной из агрессивных форм злокачественных опухолей, обладающей высокой потенцией местного роста, регионарного метастазирования, способностью к диссеминации по коже, множественному метастазированию. В России ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 10 200 человек и более 3 600 человек умирают от нее. В 2015 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями доля меланомы кожи у мужчин составила 1,5%, у женщин – 2,0%. По сравнению с 2011 г. эти цифры возросли на 25,0% у мужчин и 5,3% у женщин. Темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости меланомой кожи в России с 2011 по 2015 г. составляет 10,0%, уступая раку предстательной, щитовидной, поджелудочной желез, печени и злокачественным опухолям полости рта и глотки [1]. Несмотря на появление новых методов лечения меланомы, отдаленные результаты неудовлетворительные. Основным методом лечения первичной опухоли остается хирургический. Однако у 10–15% больных меланомой кожи I–II стадии в течение 5 лет после радикальной операции наступает генерализация процесса [2]. Радикальность вмешатель-

ства при меланоме у больных с опухолями II–III стадии весьма условна из-за наличия субклинических метастазов. Результаты терапии диссеминарованной меланомы кожи остаются неудовлетворительными. При использовании химиотерапии выживаемость больных с метастазами меланомы варьирует от 6 до 12 месяцев, а 5-летняя выживаемость составляет только 5% [3]. По данным метаанализа 42 исследований II фазы, в которые было включено 2 100 больных диссеминарованной меланомой, при проведении химиотерапии медиана выживаемости без прогрессирования составила 1,7 месяца, а медиана общей выживаемости – 6,2 месяца [4].

Во время своего развития меланома кожи проходит несколько этапов: меланома in situ, стадия радиального роста меланомы (толщина опухоли по Бреслоу  $\leq 0,75$  мм), стадия вертикального роста меланомы (толщина опухоли по Бреслоу  $> 0,75$  мм) и метастатическая меланома [5]. Во время стадии радиального роста опухоль остается локализованной и хирургическое лечение может привести к излечению пациента. С появлением клеток, способных проникать в более глубокие слои кожи, опухоль переходит в стадию вертикального роста, характеризующуюся

высокой способностью к метастазированию. Для вертикальной фазы роста меланомы выявлена прямая зависимость между толщиной опухоли и числом метастазов [6].

Параллельно с прогрессированием меланомы приобретает богатую сосудистую сеть, одновременно увеличивается число опухолевых клеток, экспрессирующих рецепторы ламинина, что обеспечивает их адгезию к сосудистой стенке, способствуя метастазированию [7]. Неоангиогенез меланомы коррелирует с плохим прогнозом заболевания, частотой изъязвления и частотой рецидивов [8].

## ОПУХОЛЕВЫЙ АНГИОГЕНЕЗ МЕЛАНОМЫ И ОСНОВНЫЕ АНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Ангиогенез – многоступенчатый процесс образования новых кровеносных сосудов, который имеет место как в норме, так и при патологии, в том числе при опухолях. Существование любой злокачественной опухоли невозможно без доставки к ней кислорода и питательных веществ, поэтому опухолевый ангиогенез является одним из ключевых механизмов в ее развитии, инвазии и формировании метастазов. Этот процесс стимулируют гипоксия и ангиогенные факторы, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF). Регуляция ангиогенеза является динамическим процессом, который можно представить как сумму позитивных и негативных сигналов, включающих множество факторов микроокружения тканей. Некоторые из них, например VEGF, высокоспецифичны для эндотелиальных клеток, в то время как другие, например основной фактор роста фибробластов (FGF) и металлопротеиназы матрикса, имеют широкий диапазон действия [9].

Среди всех ангиогенных факторов семейство VEGF считается основным в новообразовании сосудов [10]. VEGF экспрессируется гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами и опухолевыми клетками. Важным регулятором экспрессии VEGF является содержание кислорода в ткани. Повышенная экспрессия VEGF найдена в первичных опухолевых узлах легкого, щитовидной железы, почки, молочной железы, яичника, шейки матки, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, а также метастатических узлах. Белки, относящиеся к семейству VEGF, представляют собой гликопротеины, стимулирующие формирование новых кровеносных и лимфатических сосудов и увеличивающие проницаемость сосудов. Взаимодействие между VEGF и рецептором активирует остаток тирозина, находящегося в интрацитоплазматической части рецептора, и запускает различные сигнальные каскады в эндотелиальных клетках, такие как пролиферация, миграция и увеличение сосудистой проницаемости. Семейство включает в себя 6 факторов роста: VEGF-A (является наиболее изученным); VEGF-B; VEGF-C; VEGF-D; VEGF-E и плацентарный фактор роста (PLGF) [11]. Выявлена достоверная корреляция между уровнем VEGF в ткани опухоли и степенью васкуляризации опухоли [12].

Семейство человеческого фактора роста фибробластов (FGF) включает 22 белковые молекулы. FGF – много-

функциональные белки, играющие важнейшую роль как в эмбриогенезе, так и в жизнедеятельности взрослого организма. Они участвуют в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов, а также в регуляции клеточной миграции и выживания, регенерации тканей, в процессах ангиогенеза и нейрогенеза. Множество данных также свидетельствует о том, что нарушение сигнального пути FGF может приводить к канцерогенезу [13]. Наиболее изученными представителями описанного семейства факторов роста являются FGF-1 и FGF-2. FGF-1 играет роль в процессах ангиогенеза и адипогенеза. FGF-2 вовлечен в регуляцию основных процессов существования клетки: пролиферацию, дифференцировку, выживание, клеточную адгезию, миграцию, подвижность и апоптоз. In vivo FGF-2 регулирует процессы формирования конечностей, заживления ран, ангиогенеза и процессы ремоделирования кровеносных сосудов, а также участвует в процессах канцерогенеза. FGF-2 проявляет митогенную и хемоаттрактивную активность в отношении эндотелиоцитов и клеток гладкой мускулатуры сосудов, а также активирует пролиферацию перитицитов. Следует отметить, что FGF-2 также стимулирует образование активатора плазминогена и экспрессию металлопротеиназ, играя важную роль в процессах сосудистой стабилизации и моделирования экстрацеллюлярного матрикса [14]. Одна из важных функций FGF-2 – это стимуляция роста эндотелиальных клеток. По данным литературы, было показано, что FGF-2 индуцирует ангиогенез in vivo и регулирует образование новых сосудов и рост опухоли, ускоряется ангиогенез и рост новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети. В ряде исследований высокий уровень экспрессии FGF2 в опухолевых клетках был ассоциирован с низкими показателями общей выживаемости [14, 15].

**При использовании химиотерапии выживаемость больных с метастазами меланомы варьирует от 6 до 12 месяцев, а 5-летняя выживаемость составляет только 5%. По данным метаанализа 42 исследований II фазы, в которые было включено 2 100 больных диссеминированной меланомой, при проведении химиотерапии медиана выживаемости без прогрессирования составила 1,7 месяца, а медиана общей выживаемости – 6,2 месяца**

При меланоме кожи повышенная секреция VEGF коррелирует с переходом от стадии радиального роста к стадии вертикального роста и характерна также для метастатической фазы [16]. D. Ribatti продемонстрировал, что повышение уровня VEGF-A опухоли коррелирует с высоким индексом Бреслоу (>3,6 мм) [8]. Выявлена положительная связь между числом инфильтрирующих опухоль воспалительных клеток, экспрессирующих VEGF-A, и экспрессией VEGF-A в клетках метастатической меланомы [16]. Уровень меланотрансферрина, который гиперэкспрессируется в клетках меланомы и обладает ангиогенным действием, коррелирует с уровнем VEGF [17].

FGF-2 гиперэкспрессируется клетками меланомы. Повышение уровня FGF-2 может быть вызвано повышенным высвобождением опухолевыми клетками металло-протеиназ матрикса. Выявлена статистически значимая корреляционная связь между частотой прогрессии меланомы и процентом FGF-2-экспрессирующих опухолевых клеток [18].

## РЕФНОТ – ЦИТОКИНОВЫЙ ПРЕПАРАТ С АНТИАНГИОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Одним из современных направлений развития онкологии является изучение роли цитокиновых препаратов в лечении злокачественных новообразований [19]. Противоопухолевая химиотерапия оказывает токсическое воздействие на делящиеся клетки и, следовательно, поражает как опухолевые клетки, так и здоровые делящиеся клетки. При иммунотерапии эффект осуществляется посредством активации собственных механизмов защиты организма. Рефнот, рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин- $\alpha 1$  (ФНО-Т), представляет собой уникальную гибридную молекулу двух биологически активных агентов – цитокина фактора некроза опухоли альфа (ФНО) и гормона тимозина. Как известно, Т-лимфоциты играют ключевую роль в противоопухолевом иммунитете. Они также участвуют в реакциях гуморального иммунитета, т. к. для продукции антител к большинству антигенов В-клеткам необходимо взаимодействие с Т-клетками-хелперами (это в основном CD4+ Т-лимфоциты). В противоопухолевом иммунитете существенную роль играют также лимфоциты – естественные киллеры, не относящиеся ни к Т-, ни к В-лимфоцитам. Высокий интерес уделяется обнаружению их роли в антиметастатическом действии иммунной системы при злокачественных опухолях. Проведенными многочисленными научными исследованиями были показаны уникальные иммуномодулирующие свойства Рефнот у онкологических больных. Его отличительная особенность от других известных иммуномодуляторов заключается в положительном воздействии одновременно на 2 клеточные популяции – Т- и NK-клетки, являющиеся ведущими популяциями противоопухолевого иммунитета.

**Опухолевый ангиогенез является одним из ключевых механизмов в развитии меланомы, инвазии и формировании метастазов**

Дополнительно представляется важным отметить, что Рефнот у онкологических больных повышает иммунологический потенциал также при исходно ненарушенных показателях иммунного статуса. Препарат обладает прямым противоопухолевым действием *in vitro* и *in vivo* на различных линиях опухолевых клеток; угнетает ангиогенез в противоположность ФНО; повышает проницаемость эндотелия сосудов; запускает процесс апоптоза опухолевых клеток, а также активирует каскад химических реакций коагуляционной системы крови, ведущий

к так называемому «геморрагическому» некрозу опухолей [20]. Показана возможность усиления противоопухолевой эффективности цитостатиков при проведении комплексной терапии с ФНО [21]. Благодаря входящему в состав ФНО-Т тимозину- $\alpha 1$  препарат способен оказывать стимулирующее воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы, наиболее значимое для противоопухолевого иммунитета, а также участвует в реакциях гуморального иммунитета [20, 22].

По спектру цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки препарат соответствует ФНО человека, однако Рефнот имеет в 100 раз меньшую общую токсичность, чем ФНО, обладает способностью угнетать ангиогенез [23].

Рефнот изучался при раке молочной железы в сочетании с химиотерапией [24]. Продемонстрирована эффективность Рефнота при диссеминированной меланоме кожи [25, 26].

**Цель исследования:** изучение влияния Рефнота на показатели ангиогенеза (VEGF и FGF-2) у больных диссеминированной меланомой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Методика определения VEGF и FGF-2 в сыворотке крови больных диссеминированной меланомой кожи

Уровень основного фактора роста фибробластов (FGF-2) и уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) определялись в сыворотке крови больных диссеминированной меланомой кожи. Забор образцов сыворотки крови больных выполнялся до начала лечения Рефнотом, в процессе лечения и после окончания лечения (при прогрессировании болезни). Определение уровня FGF basic (FGF-2) проводилось по стандартной методике с помощью Human ELISE Kit ab 99979, фирмы ABCAM.

Определение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) проводилось по стандартной методике с помощью Human ELISE Kit ab 100662, фирмы ABCAM.

### Дозы, пути введения и разведение Рефнота

Рефнот вводился в дозе 100 000 МЕ 1–5 дней, 2 дня перерыв, в течение не менее 3–4 недель – это определялось как 1 курс лечения. При отсутствии прогрессирования болезни лечение Рефнотом в монорежиме было длительным. Непосредственно перед употреблением во флакон, содержащий 100 000 МЕ, добавляли 1 мл воды для инъекций. После разведения препарат вводился подкожно в наружную поверхность плеча или бедра. Места инъекций чередовались. При отсутствии прогрессирования болезни проводили дополнительные курсы Рефнота. При прогрессировании болезни в дальнейшем все пациенты получили стандартную химиотерапию: Дакарбазин 250 мг/м<sup>2</sup> в/в стр. в дни 1, 2, 3, Ломустин 80 мг/м<sup>2</sup> внутрь, день 1, через 3 часа после Дакарбазина, Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в/в со стандартной гипергидратацией, день 3. Противорвотная терапия стандартная. Интервал 5 недель.

### Характеристика пациентов

В исследование было включено 24 пациента, оценено по маркерам ангиогенеза 20 больных.

24 пациента (8 мужчин и 16 женщин), средний возраст – 56,7 лет (от 29 до 77 лет). Все пациенты с диссеминированной меланомой кожи, ранее не получали по поводу диссеминированной болезни лекарственного лечения. Все пациенты имели гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза, наличие измеряемых проявлений болезни. Все пациенты к моменту начала лечения имели удовлетворительное общее состояние (0–2 по классификации ВОЗ), нормальные гематологические и биохимические показатели крови, функцию печени и почек.

**Показано, что FGF-2 индуцирует ангиогенез *in vivo* и регулирует образование новых сосудов и рост опухоли, ускоряется ангиогенез и рост новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети. В ряде исследований высокий уровень экспрессии FGF2 в опухолевых клетках был ассоциирован с низкими показателями общей выживаемости**

24 пациентам было проведено 585 введений препарата. Из 24 пациентов оценено по эффективности 20. В 13 (65%) случаях зарегистрировано прогрессирование болезни (увеличение измеряемых очагов), в 7 (35%) случаях отмечалась стабилизация болезни.

13 пациентов получили 3–4-недельные режимы введения Рефнота, в дальнейшем при обследовании у них отмечено прогрессирование болезни; 5 пациентов получили лечение Рефнотом в течение 6 недель; 1 пациент в течение 9 недель и 1 пациент в течение 12 недель. В каждом случае забор анализов крови проводился каждые 3 или 4 недели. Изучение FGF-2 и VEGF было проведено у всех пациентов до начала лечения, в процессе лечения и по окончании лечения. В 2 случаях (из 24 пациентов) не определялись показатели FGF-2 и VEGF в связи с появлением выраженной клинической симптоматики метастатического поражения головного мозга (лечение Рефнотом у них было прекращено), и в 2 случаях пациентки продолжают еще лечение (до настоящего времени).

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения определялась как эффективное лечение (длительное лечение) – более 4 недель, прогрессирование расценивалось при длительности терапии до 3–4 недель.

В группе из 20 оцененных пациентов эффективность лечения Рефнотом составила 35% (7 больных). Во всех случаях были отмечены длительные стабилизации болезни – до 12 недель. Полных и частичных эффектов не отмечено.

Анализ крови для определения сосудистого эндотелиального ростового фактора (vascular endothelial growth

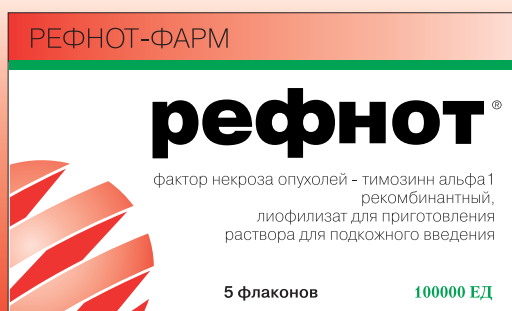


# рефнот®

Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей  $\alpha$ - тимозин  $\alpha$  1

**Высокоэффективный  
препарат (цитокин)  
с низкой токсичностью  
для лечения онкологических  
заболеваний**

- Оказывает прямое противоопухолевое действие
- Влияет на количество и активность NK-клеток
- Увеличивает эффективность проводимой химиотерапии



**www.refnot.ru**

Перед применением ознакомьтесь с Инструкцией  
ООО «Рефнот-фарм» Лицензия ФС 99-04-000711 от 16.07.2009  
Консультации по применению препарата –  
ООО «Клиника онкоиммунологии и цитокинотерапии»  
www.oncology-xxi.ru, тел 8-800-100-35-85

Регистрационный номер ЛСР-002477/09 от 27.03.2009 г.



factor – VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF-2) забиралась до начала терапии Рефнотом и через каждые 3 или 4 недели лечения до прогрессирования болезни. Забор анализа крови при регистрации прогрессирования болезни являлся последней точкой. Таким образом, первый и последний забор анализов крови проводился на фоне прогрессирования болезни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе больных (7 пациентов), получавших лечение с эффектом, у 5 больных (в 71,4%) отмечено значительное снижение концентрации FGF-2, в 1 случае – концентрация FGF-2 снизилась незначительно. В группе пациентов (13 больных), леченных без эффекта, в большинстве случаев отмечено значительное повышение концентрации FGF-2.

**Выявлена положительная связь между числом инфильтрирующих опухоль воспалительных клеток, экспрессирующих VEGF-A, и экспрессией VEGF-A в клетках метастатической меланомы. Уровень меланотрансферрина, который гиперэкспрессируется в клетках меланомы и обладает ангиогенным действием, коррелирует с уровнем VEGF**

При анализе уровня VEGF в группе пациентов, получавших лечение с эффектом, показано, что уровень VEGF снижался в 76,9% случаев при сравнении с исходным уровнем и через 6 недель.

При анализе показателей FGF-2 у всех 20 больных до начала лечения средние показатели составили 83,05 pg/ml (ДИ 60,74–105,35; 18–195 pg/ml, n = 20). Средние показатели через 3–4 недели составляли 77,73 pg/ml (ДИ 53,69–101,77; 0–178 pg/ml, n = 19). У 12 больных с прогрессированием болезни до начала лечения средние значения FGF-2 составляли 82,61 pg/ml (ДИ 58,83–106,39; 18–144 pg/ml, n = 13) через 3–4 недели средние показатели значительно увеличивались и составляли 90,69 pg/ml (ДИ 60,58–120,79; 0–178 pg/ml, n = 13). В группе 7 больных, получавших лечение длительно (стабилизация болезни от 6 до 12 недель), средние значения FGF-2 до начала лечения были высокими и составляли 83,85 pg/ml (ДИ 24,66–143,05; 21–195 pg/ml, n = 7). Как видно на рисунке, отмечена высокая активность ангиогенеза. Уже через 3–4 недели лечения Рефнотом видно резкое снижение факторов ангиогенеза: средние показатели уже составляют 49,66 pg/ml (ДИ: 7,47–91,86; 0–98 pg/ml, n = 6), а через 6 недель средний уровень FGF-2 резко падает до 38,5 pg/ml (ДИ: 8,14–68,8, 0–78 pg/ml, n = 6). У двух больных, получавших лечение длительно, в течение 9 и 12 недель отмечено снижение показателей до 0 pg/ml и 74 pg/ml соответственно. У пациентки, получавшей лечение в течение 12 недель, уровень FGF-2 до начала лечения был 195 pg/ml и к концу 12-й недели уже составлял 0 pg/ml. Эти данные наглядно демонстрируют

антиангиогенную активность Рефнота в монотерапии у пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

При анализе показателей VEGF у всех больных до начала лечения средние показатели составили 1342,36 pg/ml (ДИ 951,91–1732,81; 300–3550 pg/ml, n = 19). Средние показатели через 3–4 недели составляли 1494,16 pg/ml (ДИ 1070,77–1917,55; 300–3300 pg/ml, n = 18).

У 12 больных с ранним прогрессированием (3–4 недели) болезни до начала лечения средние значения VEGF составляли 1316,66 pg/ml (ДИ 800,96–1832,36; 300–3550 pg/ml, n = 12), через 3–4 недели средние показатели значительно увеличивались и составляли 1482,91 pg/ml (ДИ 936,01–2029,82; 300–3300 pg/ml, n = 12).

В группе 7 больных, получавших лечение длительно (до 12 недель), средние значения VEGF до начала лечения были высокими и составляли 1386,42 pg/ml (ДИ 581,56–2191,29; 800–3300 pg/ml, n = 7). Через 3–4 недели лечения Рефнотом средние показатели составляли 1516,66 pg/ml (ДИ 558,47–2474,85; 600–3200 pg/ml, n = 7), а через 6 недель средний уровень VEGF резко уменьшается до 1066,66 pg/ml (ДИ 552,90; 300–1700 pg/ml, n = 6). У двух больных, получавших лечение длительно (в течение 9 и 12 недель), отмечено значительное снижение показателей до 1200 pg/ml и 500 pg/ml соответственно. У пациентки, получавшей лечение в течение 12 недель, уровень VEGF до начала лечения был 1350 pg/ml и к концу 12-й недели уже составлял 500 pg/ml. Эти данные показывают антиангиогенную активность Рефнота в монотерапии у пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

## ВЫВОДЫ

Отмечена эффективность Рефнота в монотерапии у пациентов, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминации болезни. Контроль болезни достигнут у 35% пациентов. Отмечена стабилизация болезни до 12+ недель.

**Отличительная особенность препарата Рефнот от других известных иммуномодуляторов заключается в положительном воздействии одновременно на 2 клеточные популяции – Т- и НК-клетки, являющиеся ведущими популяциями противоопухолевого иммунитета**

Одна из важных функций FGF-2 – это стимуляция роста эндотелиальных клеток. По данным литературы, было показано, что FGF-2 индуцирует ангиогенез in vivo и регулирует образование новых сосудов и рост опухоли, ускоряется ангиогенез и рост новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети. FGF-2 является более мощным ангиогенным фактором, нежели фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) или фактор роста тромбоцитов (PDGF).

При тщательном анализе пациентов, получавших лечение Рефнотом с эффектом, у 5 больных (в 71,4%) отмечено значительное снижение концентрации FGF-2,

что показывает влияние Рефнота на антиангиогенез. В группе пациентов, леченных без эффекта, в большинстве случаев отмечено значительное повышение концентрации FGF-2. У пациентов до начала лечения Рефнотом отмечена высокая ангиогенная активность опухоли, что видно из повышенных значений до лечения. При тщательном анализе полученных результатов отмечено, что в группе больных, получавших лечение Рефнотом длительно, было отмечено значительное снижение концентрации FGF-2, а в некоторых случаях при длительной терапии она не определялась в сыворотке крови. Полученные данные наглядно демонстрируют влияние Рефнота на ангиогенез у пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

У всех больных уровень VEGF до начала лечения в сыворотке крови был высоким и составлял 1342,36 pg/ml, увеличиваясь в большинстве случаев после 4 недель лечения. Однако, как видно из результатов, у пациентов, получавших лечение Рефнотом с эффектом, до начала лечения средние значения VEGF составляли 1316,66 pg/ml, а уже после 6 недель лечения средний уровень VEGF уменьшался до 1066,66 pg/ml. Можно предположить, что Рефнот тормозит активность VEGF при длительном применении, что видно на примере двух больных, получавших

лечение с эффектом. У них отмечено снижение показателей VEGF до 1200 pg/ml и 500 pg/ml соответственно. У пациентки, получавшей лечение в течение 12 недель, уровень VEGF до начала лечения был 1350 pg/ml и к концу 12-й недели уже составлял 500 pg/ml. Эти данные демонстрируют высокую антиангиогенную активность Рефнота в монотерапии у пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

**В группе больных, получавших лечение Рефнотом длительно, было отмечено значительное снижение концентрации FGF-2, а в некоторых случаях при длительной терапии она не определялась в сыворотке крови**

Таким образом, на основании проведенных нами исследований был показан антиангиогенный эффект Рефнота у пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

Проведение дополнительных исследований у онкологических больных различных локализаций с использованием Рефнота открывает новые перспективы в лекарственной терапии больных со злокачественными опухолями.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016 г. 250 с.
2. Барчук А.С. Адьювантная терапия меланомы. 5-я Ежегодная Российская онкологическая конференция. М., 2001: 34–37.
3. Гуторов С.Л. Цитокины в современном комбинированном лечении некоторых злокачественных опухолей. автореферат дис. ... доктора медицинских наук. М., 2009. 40 с.
4. Korn EL, Lui PY, Lee SJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 527–534.
5. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of Surgery*, 1970, 172(5): 902–908.
6. Heasley DD, Toda S, Mihm MC Jr. Pathology of malignant melanoma. *Surgical Clinics of North America*, 1996, 76(6): 1223–1255.
7. Mahabeshwar GH, Byzova TV. Angiogenesis in melanoma. *Seminars in Oncology*, 2007, 34(6): 555–565.
8. Ribatti D, Nico B, Floris C et al. Microvascular density, vascular endothelial growth factor immunoreactivity in tumor cells, vessel diameter and intussusceptive microvascular growth in primary melanoma. *Oncology Reports*, 2005, 14(1): 81–84.
9. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*, 2004, 9: 2–10.
10. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw*, 2009, 20(4): 158–63.
11. Potente M, Gerhardt H, and Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*, 2011, 146(6): 873–87.
12. Toi M, Inada K, Suzuki H et al. Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression. *Breast Cancer Res Treat*, 1995, 36(2): 193–204.
13. Katoh M, Nakagawa H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev*, 2014, 34(2): 280–300.
14. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(3): 235–253.
15. Donnem T, Al-Shibli K, Al-Saad S et al. Prognostic impact of fibroblast growth factor 2 in non-small cell lung cancer: coexpression with VEGFR-3 and PDGF-B predicts poor survival. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(5): 578–585.
16. Salven P, Heikkilä P, Joensuu H. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in metastatic melanoma. *British Journal of Cancer*, 1997, 76(7): 930–934.
17. Sala R, Jefferies WA, Walker BB et al. The human melanoma associated protein melanotransferrin promotes endothelial cell migration and angiogenesis in vivo. *European Journal of Cell Biology*, 2002, 18(7): 599–607.
18. Ribatti D, Vacca A, Ria R et al. Neovascularisation, expression of fibroblast growth factor-2, and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathological progression in human malignant melanoma. *European Journal of Cancer*, 2003, 39(5): 666–674.
19. Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Подистов Ю.И. Возможности иммунотерапии в онкологической практике. *Российский биотерапевтический журнал*, 2008, 4(8): 86.
20. Шмелёв В.А., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Рефнот. Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей-Тимозин-α1, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. М.: Рефнот-Фарм, 2010.
21. Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д., Гамалей С.Г., Батенева А.В. Противоопухолевые свойства композиционного препарата фактора некроза опухоли альфа с производными гематопорфирина. *Сибирский онкологический журнал*, 2010, 6: 36–41.
22. Личиницер М.Р. и др. Отчет РАМН Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина «Влияние Рефнота на иммунитет у онкологических больных» 2011. URL: <http://oncology-xxi.ru/report> (дата обращения: 07/06/2014 г.).
23. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли-α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия*, 2001, 1: 64–70.
24. Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А., Непомнящая Е.М. и др. Результаты неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы в сочетании с перитуморальным применением фактора некроза опухоли-тимозин-α1. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*, 2016, 3: 6–10.
25. Славина Е.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и др. Рефнот – новый отечественный иммуномодулятор для лечения меланомы. *Российский аллергологический журнал*, 2012, 5: 248–249.
26. Славина Е.Г., Черткова А.И., Абрамов М.Е. и др. Рефнот – новый иммуномодулятор в онкологии. *Российский биотерапевтический журнал*, 2016, 15(1): 100–101.