

ОБЗОРЫ/REVIEWS

УДК: 616–022.1:612.017

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ
ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ И
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИХ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ**¹А. В. Москалев*, ^{1,2}В. Я. Апчел, ³А. В. Апчел, ⁴Д. И. Жарбуа¹Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия²Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена,
Санкт-Петербург, Россия³Общество с ограниченной ответственностью «Эстеприма», Санкт-Петербург, Россия⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.
Павлова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Опухولةассоциированные реакции, несмотря на значительные достижения, по-прежнему, остаются недостаточно изученными, что ограничивает применение иммунотерапии.

ЦЕЛЬ. Проанализировать иммунопатогенез опухолеассоциированных реакций и перспективы иммунотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучена научная медицинская литература, отражающая иммунный гомеостаз при развитии опухолеассоциированных иммунных реакций и методик иммунотерапии пациентов, страдающих опухолями. Исследование основано на анализе 78 научных публикаций за 1996–2025 гг. в международных и отечественных базах научной литературы Google Scholar, PubMed, eLIBRARY, Scopus. Поиск литературных источников осуществляли по ключевым словам и различным последовательностям их сочетаний на русском и английском языках: антитела / antibodies; антигены опухолей / tumor antigens; иммунотерапия / immunotherapy; опухолеассоциированные состояния / tumor-associated conditions; солидные опухоли / solid tumors; иммунопатогенез опухолей / immunopathogenesis of tumors.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что уходу от иммунологического надзора способствуют неоантигены, а наиболее важными факторами иммунной защиты являются цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры, интерферон- γ . Количество CD45RO⁺ Т-клеток памяти и цитотоксических Т-лимфоцитов в опухолях коррелирует с вероятностью метастазирования. Тучные клетки, нейтрофилы и макрофаги секретируют факторы, способствующие прогрессированию клеточного цикла и выживанию опухолевых клеток. Th2-клетки, регуляторные Т-клетки, макрофаги M2 способствуют росту опухоли. Блокада антителами цитотоксического белка 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами и белка программируемой клеточной гибели-1 повышает противоопухолевый иммунитет. Адаптивная терапия с использованием Т-клеток, экспрессирующих химерные антигенные рецепторы, оказалась успешной при гематологических злокачественных новообразованиях.

ОБСУЖДЕНИЕ. Большинство антигенов опухолей обладают слабой иммуногенностью, но могут распознаваться цитотоксическими Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, макрофагами. Опухолевые антигены супрессируют экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости, секретируют иммуносупрессивные факторы, активируют регуляторные Т-лимфоциты. Антитела, специфичные к антигенам опухолевых клеток, используют как для диагностики, так и для терапии. Иммунотерапия опухолей включает вакцинацию опухолевыми антигенами, введение цитокинов, блокировку передачи сигналов, необходимых для поддержания роста опухолевых клеток. Перспективными направлениями в иммунотерапии опухолей являются CAR-Т-клеточная терапия, повышение активности Т-лимфоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Развитие опухолеспецифичных реакций преимущественно индуцируют неоантигены, супрессирующие активность эффекторных клеток. Повышения активности лимфоцитов повышает противоопухолевый иммунитет. Успех блокады контрольных точек при многих солидных опухолях и инфузии CAR-Т-клеток при гематологических злокачественных новообразованиях позволяет в будущем разработать более эффективную их иммунотерапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, антитела, гены, иммунная система, иммунотерапия, лимфоциты, неоантигены, опухолеассоциированные состояния, опухолевые антигены, химерные антигенные рецепторы

© Авторы, 2026. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины» Федерального медико-биологического агентства. Данная статья распространяется на условиях открытого доступа в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при указании автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

*Для корреспонденции: Москалев Александр Витальевич, e-mail: alexmav195223@yandex.ru

*For correspondence: Alexander V. Moskalev, e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Для цитирования: Москалев А. В., Апчел В. Я., Апчел А. В., Жарбуа Д. И. Современный взгляд на развитие опухоле-ассоциированных иммунных реакций и иммунологические подходы к их нейтрализации // *Морская медицина*. 2026. Т. 12, № 2. С. 7–24, EDN: <https://elibrary.ru/LQGDIK>

For citation: Moskalev A. V., Apchel V. Ya., Apchel A. V., Zharbua D. J. Modern view on development of tumor-associated immune reactions and immunological approaches to their neutralization // *Marine Medicine*. 2026. Vol. 12, No. 2. P. 7–24, EDN: <https://elibrary.ru/LQGDIK>

MODERN VIEW ON DEVELOPMENT OF TUMOR-ASSOCIATED IMMUNE REACTIONS AND IMMUNOLOGICAL APPROACHES TO THEIR NEUTRALIZATION

¹Alexander V. Moskalev, ^{1,2}Vasily Ya. Apchel, ³Andrey V. Apchel, ⁴Diana J. Zharbua

¹Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

²Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

³Estesprima Limited Liability Company, Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

INTRODUCTION. Tumor-associated reactions, despite significant advances, remain understudied, which limits the use of immunotherapy.

OBJECTIVE. To analyze the immunopathogenesis of tumor-associated reactions and the prospects for immunotherapy.

MATERIALS AND METHODS. There was a review of scientific medical literature documenting immune homeostasis during the development of tumor-associated immune responses and immunotherapy methods for patients with tumors. The study is based on an analysis of 78 scientific publications from 1996 to 2025 in international and domestic scientific literature databases such as Google Scholar, PubMed, eLIBRARY, and Scopus. The literature search was conducted using keywords and various sequences of their combinations in Russian and English: antibodies; tumor antigens; immunotherapy; tumor-associated conditions; solid tumors; immunopathogenesis of tumors.

RESULTS. Neoantigens have been shown to facilitate evasion of immunological surveillance, with cytotoxic T lymphocytes, natural killer cells, and interferon- γ being the most important immune defense factors. The number of CD45RO+ memory T cells and cytotoxic T lymphocytes in tumors correlates with the likelihood of metastasis. Mast cells, neutrophils, and macrophages secrete factors that promote cell cycle progression and tumor cell survival. Th2 cells, regulatory T cells, and M2 macrophages promote tumor growth. Antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 and programmed cell death protein-1 enhances antitumor immunity. Adoptive therapy using T cells expressing chimeric antigen receptors has proven successful in hematological malignancies.

DISCUSSION. Most tumor antigens have weak immunogenicity but can be recognized by cytotoxic T cells, natural killer cells, and macrophages. Tumor antigens suppress the expression of major histocompatibility complex molecules, secrete immunosuppressive factors, and activate regulatory T cells. Antibodies specific to tumor cell antigens are used for both diagnostics and therapy. Tumor immunotherapy includes vaccination with tumor antigens, administration of cytokines, and blocking the signaling necessary to support tumor cell growth. Promising approaches to tumor immunotherapy include CAR T-cell therapy and enhancing T-cell activity.

CONCLUSION. The development of tumor-specific responses is primarily induced by neoantigens that suppress the activity of effector cells. Increased lymphocyte activity enhances antitumor immunity. The success of checkpoint blockade in many solid tumors and CAR-T cell infusion in hematological malignancies allows to develop more effective immunotherapies in the future.

KEYWORDS: marine medicine, maritime medicine, antibodies, genes, immune system, immunotherapy, lymphocytes, neoantigens, tumor-associated conditions, tumor antigens, chimeric antigen receptors

Введение. Рак является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире и одной из важнейших причин заболеваемости и смертности. Для злокачественных опухолей характерен неконтролируемый рост, распространение в нормальных тканях, сопровождающееся повреждением и функциональными нарушения-

ми. Злокачественный фенотип раковых клеток является результатом нарушения регуляции клеточной пролиферации, устойчивости опухолевых клеток к апоптотической гибели и их способности проникать в ткани хозяина и давать метастазы. Это обусловлено тем, что опухолевые клетки способны обходить механизмы

иммунной защиты хозяина, что является одним из важнейших отличительных признаков рака. D. Ribatti [1] указывает, что Макфарлейн Бернет и Льюис Томас в 1950-х годах предложили концепцию иммунного надзора за раком, в которой отражено, что физиологические функции иммунной системы (ИС) заключаются в распознавании и уничтожении клонов трансформированных клеток до формирования опухоли и ее лизировании после образования. О важнейшей роли ИС свидетельствует увеличение частоты возникновения опухолей у экспериментальных животных и людей с ослабленным иммунитетом. Поэтому изучение таких факторов иммунопатогенеза опухолей как типы антигенов, экспрессируемых злокачественными опухолями, распознавание ИС этих антигенов, особенности реагирования на них позволит выявить основные механизмы ухода опухолей от ИС хозяина, а также использование этих механизмов в терапии рака.

Цель. Проанализировать иммунопатогенез опухолеассоциированных реакций и перспективы иммунотерапии.

Материалы и методы. Методом компаративного анализа выполнен обзор статей в базах научной литературы Google Scholar, PubMed, eLIBRARY, Scopus. Для анализа были использованы полнотекстовые публикации, обзоры литературы, оригинальные исследования по данной теме. Отобраны 78 статей, содержащих высокоинформативные, статистически достоверные данные, подходящие под критерии поиска рукописей. Приоритет отдавали современным публикациям. Поиск литературных источников осуществляли по ключевым словам и различным последовательностям их сочетаний на русском и английском языках: антитела / antibodies; антигены опухолей / tumor antigens; иммунотерапия / immunotherapy; опухолеассоциированные состояния / tumor-associated conditions; солидные опухоли / solid tumors; иммунопатогенез опухолей / immunopathogenesis of tumors.

Результаты. *Противоопухолевый иммунитет.* Иммунные реакции на опухолевые антигены являются основополагающими для понимания противоопухолевого иммунитета и подходам к разработке стратегий иммунотерапии рака. В клинически значимых иммунных реакциях участвуют преимущественно CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты

(cytotoxic T-lymphocytes — CTL). Многие опухоли окружены мононуклеарными клеточными инфильтратами, состоящими из Т-лимфоцитов и макрофагов, которые также присутствуют в лимфатических узлах, дренирующих очаги опухолевого роста. Количественный клеточный анализ этих инфильтратов при различных типах опухолей показал, что преобладание в них CTL, клеток памяти и CD4⁺ Th1-клеток, связано с более верным прогнозом, чем при опухолях с меньшим количеством этих клеток [2].

Эксперименты по изучению противоопухолевого иммунитета показали, что саркому можно вызвать у инбредной мыши, если нанести на ее кожу химический канцероген метилхолантрен (methylcholanthrene — МСА). Если эту опухоль удалить и пересадить другим сингенным мышам, то опухоль прогрессирует. Напротив, если клетки исходной опухоли пересадить обратно хозяину, то мышь отторгнет этот трансплантат. Также перенос Т-клеток от животного с опухолью к животному без опухоли обеспечивает защитный иммунитет против этой опухоли. Частота спонтанных или МСА-индуцированных опухолей у мышей с генетическим иммунодефицитом повышена по сравнению с иммунологически нормальными мышами. Люди, страдающие синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), или реципиенты трансплантатов, получающие иммуносупрессивные препараты, подвергаются повышенному риску развития опухолей. Однако иммунные реакции часто не в состоянии предотвратить рост опухолей, так как опухолевые клетки не экспрессируют антигены, распознающиеся ИС хозяина, что способствует их быстрому росту и распространению [3, 4].

Опухолевые антигены. Выделяют несколько групп опухолевых антигенов, вызывающих Т-клеточный ИО. Это белки, кодируемые мутировавшими генами и не экспрессируемые нормальными клетками. Такие неоантигены кодируются генами, имеющими точечные мутации или делеции, и не связаны с формированием злокачественного фенотипа опухолей, что отражает нестабильность генома раковых клеток и способствует развитию опухоли. Также как и при нормальном ИО неоантигены распознаются только в том случае, если пептиды, несущие мутировавшие аминокислотные последовательности, связываются с аллелями главного комплекса гистосовместимости (Major

histocompatibility complex — МНС) пациента. Неоантигены, представляемые молекулами МНС, активируют Т-клетки, а их число коррелирует с количеством мутаций в опухоли. У таких больных, как правило, развиваются мощные Т-клеточные реакции на опухолевые антигены и они, скорее всего, являются более перспективными для терапии, направленной на активацию Т-клеток [5–7].

Продукты жизнедеятельности онкогенных вирусов функционируют как опухолевые антигены и вызывают специфический Т-клеточный ИО, способствующий элиминации опухолевых клеток. К таким вирусам относятся вирус Эпштейна–Барр, ассоциированный с В-клеточными лимфомами и карциномой носоглотки и вирус папилломы человека, ассоциированный с карциномами шейки матки, ротоглотки и других локализаций. В большинстве опухолей, индуцированных вирусами, содержащими дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), вирусная ДНК интегрируется в ДНК хозяина, а кодируемые вирусом белковые антигены обнаруживаются в ядре, цитоплазме или плазматической мембране опухолевых клеток, но их количество сильно варьирует. Эти эндогенно синтезированные вирусные белки связываются с молекулами МНС и экспрессируются на поверхности опухолевых клеток. Считается, что вирусы гепатитов В и С способствуют развитию опухолей, вызывая хронические воспалительные реакции, при которых секретируются стимулирующие опухоль факторы роста и другие молекулы [8]. Некоторые опухолевые антигены являются продуктами работы генов, которые в нормальных клетках отключены, а в опухолевых — дерепрессированы или представляют собой белки, секретируемые нормальными клетками, но в избыточных количествах, что достаточно, чтобы вызвать ИО [4].

Основные категории немутантных опухолевых антигенов включают антигены рака яичек, белки, кодируемые амплифицированными генами и антигены дифференцировки тканей. Экспрессия только некоторых из этих структурно неизмененных опухолевых антигенов в достаточной степени отличается от их экспрессии нормальными клетками, чтобы стимулировать ИО. Многие из этих опухолевых антигенов являются мишенями для терапии антителами и использования для создания противоопухолевых вакцин. Первыми выяв-

ленными антигенами рака яичка были антигены, ассоциированные с меланомой (melanoma-associated antigens — MAGEs). Впоследствии идентифицированы и другие неродственные семейства генов, кодирующих антигены, экспрессируемые клетками меланомы, которые распознаются CTL. Белки MAGE и другие антигены меланомы не обнаруживаются в большинстве нормальных тканей, за исключением яичек и трофобласта, но они экспрессируются различными злокачественными опухолями. Было идентифицировано более 200 генов, связанных с раком яичек из более чем 40 различных семейств генов [9, 10,]

Некоторые белки экспрессируются опухолевыми клетками на аномально высоком уровне. Таким антигеном является вариант онкогенного эпидермального фактора роста, который чрезмерно экспрессируется при некоторых видах рака молочной железы. Однако нет доказательств того, что этот белок вызывает противоопухолевый ИО, предположительно потому, что он присутствует в нормальных клетках и индуцирует толерантность [11].

Выделяют также дифференцировочные антигены опухолевых клеток. К ним относятся фермент тирозиназа, участвующий в биосинтезе меланина и MART-1 (Мелан А) — белка, необходимого для функционирования меланосомы. Выявляемые CTL- и CD4⁺ хелперные Т-клеточные реакции, специфичные для тирозиназы и пептидов MART-1 у пациентов, страдающих меланомой, возможно, являются следствием экспрессии этих антигенов на высоком уровне и большого количества опухолевых клеток. Однако во многих случаях дифференцировочные антигены не вызывают ИО, поскольку являются аутоантигенами. Но даже в этих ситуациях дифференцировочные антигены помогают в диагностике типов опухолей и служат мишенями для пассивной иммунотерапии [12, 13].

Как видим, перечисленные группы антигенов не являются абсолютными маркерами опухолей. Поэтому было предпринято много попыток обнаружить другие антигены опухолевых клеток и антител в сыворотке крови больных раком с целью их использования для скрининга. С помощью этого подхода идентифицировано несколько классов опухолевых антигенов. Однако теперь также понятно, что большинство этих антигенов вырабатываются и неизмененными

клетками, особенно в условиях повреждения тканей и воспаления. Таким образом, роль этих антигенов в противоопухолевом иммунитете остается неопределенной [14]. Выделяют онкофетальные антигены, экспрессируемые на высоком уровне раковыми клетками детского организма и тканями плода. Кроме того, экспрессия этих антигенов и повышение их концентрации в периферической крови регистрируется при различных воспалительных процессах. К сожалению, нет доказательств того, что онкогенные антигены являются индукторами противоопухолевого иммунитета, поэтому их полезность в качестве онкомаркеров носит ограниченный характер. Основными онкофетальными антигенами являются карциноэмбриональный антиген (carcinoembryonic antigen — СЕА) и α -фетопротейн (α -fetoprotein — АФР). Высокая экспрессия СЕА установлена только в клетках кишечника, поджелудочной железы и печени в течение первых двух триместров беременности, при многих карциномах толстой кишки, поджелудочной железы, желудка и молочной железы. Однако уровень СЕА в сыворотке крови может быть повышен и при хронических воспалительных заболеваниях кишечника или печени. Поэтому его применение в клинической практике ограничено. В норме АФР синтезируется и секретируется желточным мешком и печенью во время внутриутробного развития плода. Уровень АФР в сыворотке крови повышен у пациентов, страдающих гепатоцеллюлярной карциномой, опухолями половых органов, а иногда раком желудка и поджелудочной железы. Повышенный уровень АФР в сыворотке крови может свидетельствовать о прогрессировании опухолей печени, половых органов или их рецидива после лечения [15, 16].

Многие опухолевые клетки экспрессируют высокие уровни измененных гликолипидных и гликопротеиновых антигенов, включая ганглиозиды и муцины. Один из важнейших муцинов — MUC1 — интегральный мембранный белок, который в норме экспрессируется только на апикальной поверхности эпителия протоков молочной железы. В некоторых карциномах MUC1 содержит специфичные для опухоли углеводные и пептидные эпитопы, обнаруживаемые моноклональными антителами. Вопрос о том, можно ли разработать эффективные вакцины с использованием этих эпитопов, остается открытым [17].

Иммунные реакции на опухолевые антигены. На опухолевые антигены развиваются как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. СТЛ обеспечивают эффективный противоопухолевый иммунитет, индуцированный канцерогенами и ДНК-вирусами. Большое количество опухолеспецифичных СТЛ, входящих в состав лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль у больных, страдающих карциномой толстой кишки, свидетельствует о более благоприятном прогнозе [18].

Для эффективного ответа СТЛ, специфичных для опухолевых антигенов, необходима перекрестная презентация дендритными клетками (ДК). Большинство опухолевых клеток не является антигенпрезентирующими (АРС), не присутствуют во вторичных лимфоидных органах, не экспрессируют костимулирующие молекулы, не представляют антигены «наивным» Т-клеткам и, следовательно, не активируют «наивные» Т-клетки. В месте расположения опухоли ДК могут поглощать опухолевые клетки или их белковые антигены, транспортировать в периферические лимфатические узлы и контактировать с «наивными» СТЛ. Они транспортируют поглощенные антигены из фагосом в цитозоль, где перерабатываются протеасомами в пептиды, а затем экспрессируются молекулами МНС I класса для распознавания СТЛ. Этот процесс перекрестной презентации, или перекрестного прайминга, осуществляется преимущественно субпопуляцией классических ДК. ДК также экспрессируют костимуляторные молекулы и подают сигналы, необходимые для дифференцировки «наивных» СТЛ в опухолеспецифичные, распознающие и лизирующие опухолевые клетки без необходимости в костимуляции [19, 20].

CD4⁺ Т-лимфоциты в противоопухолевых иммунных реакциях используют несколько механизмов. Наличие Th1-клеток, как и СТЛ, в опухолях коррелирует с хорошим прогнозом. Противоопухолевые эффекты Th1-клеток могут усиливать реакции СТЛ и активацию макрофагов посредством секреции интерферона- γ (IFN- γ). IFN- γ усиливает экспрессию МНС I класса опухолевыми клетками и повышает их чувствительность к лизису СТЛ. Важность IFN- γ в противоопухолевом иммунитете подтверждается повышенной частотой возникновения опухолей у мышей, у которых отсутствует

этот цитокин, его рецептор или сигнальные молекулы, индуцируемые IFN- γ [21, 22].

Так как количество субпопуляций Т-лимфоцитов в опухолях коррелирует с вероятностью метастазирования, была предложена идея введения иммунологического показателя при раке для прогноза течения заболевания и выбора вариантов лечения. Опухолям в этих случаях присваивали оценку на основе количества CD45RO⁺ Т-клеток памяти и CTL по краям удаленных опухолей. Низкий балл и без признаков метастазирования в лимфатические узлы предсказывает более высокую вероятность метастазирования и летального исхода. В некоторых исследованиях оценка иммунитета имела даже большее прогностическое значение, чем гистологическая оценка опухолей. Поэтому современные исследования направлены на изучение дополнительных иммунологических паттернов экспрессии, генов в опухолях, позволяющих дополнить показатели иммунитета [23–25].

Антитела. На опухолевые антигены вырабатываются антитела, но значение этих антител в защите от рака изучено недостаточно. Известно, что антитела могут уничтожать опухолевые клетки путем активации комплемента или посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКТЦ), при которой макрофаги, экспрессирующие Fc-рецепторы или натуральные киллеры (natural killer cells – NK), опосредуют лизис. Однако существует мало доказательств того, что гуморальные иммунные реакции против опухолевых антигенов оказывают значительное влияние на предотвращение развития или прогрессирования опухолей. Установлено несколько видов эффективных противоопухолевых антител, которые используют для обеспечения пассивного иммунитета против опухолей [26, 27].

Натуральные киллеры лизируют многие типы опухолевых клеток, способствуют иммунному надзору за развитием опухолеассоциированных реакций. Лица с дисфункциями NK или их количеством подвергаются более высокому риску развития определенных типов опухолей, вызванных вирусами. Генетические дефекты функционирования NK или их истощение антителами усиливают рост и метастазирование опухоли. Несмотря на то что NK вносят существенный вклад в иммунный надзор, они незна-

чительно представлены в инфильтратах опухолей, а их роль в иммунной эрадикации уже сформировавшихся опухолей неясна [28]. Кроме того, многие опухоли экспрессируют лиганды для активирующего рецептора NKG2D NK-клеток, такие как MIC-A, MIC-B и ULB, а передача сигналов NKG2D может перекрывать ингибирующие сигналы от рецепторов, связывающих МНС I класса. Также NK лизируют опухолевые клетки с участием антител и развитием механизмов АЗКТЦ. Противоопухолевую активность NK повышают интерлейкины (IL)-2 (IL-2), IL-15 и IL-12 [29].

Макрофаги. Макрофаги, в зависимости от их активации, способны как подавлять, так и стимулировать рост и распространение опухолей. Активированные M1-макрофаги лизируют многие типы опухолевых клеток. Однако каким образом макрофаги активируются антигенами опухолей, неизвестно. Возможным механизмом является распознавание рецепторами макрофагов молекулярных паттернов, связанных с повреждением лизированных опухолевых клеток. IFN- γ , секретируемый опухолеспецифичными Th1-типа, CTL и NK активирует макрофаги в опухолях для лизиса опухолевых клеток. Возможно, именно поэтому большое количество Th1-типа в некоторых опухолях коррелирует с хорошим прогнозом [30].

Роль врожденного и адаптивного иммунитета в стимулировании роста опухоли. Несмотря на то что ИС принадлежит ведущая роль в уничтожении опухолей, очевидно, что ИС также может способствовать и росту некоторых солидных опухолей. Хроническое воспаление уже давно признано фактором риска развития опухолей в различных тканях. Так, некоторые виды рака, связанные с инфекциями, также считаются косвенным результатом эффектов хронического воспаления. К ним относятся карцинома желудка и лимфома на фоне хронической инфекции *Helicobacter pylori*, а также гепатоцеллюлярные карциномы, связанные с хроническими инфекциями, вызванными вирусами гепатитов В и С. Однако механизмы, с помощью которых хроническое воспаление может способствовать развитию опухоли, до конца не изучены [31].

Миелоидные клетки являются наиболее активными индукторами опухолей среди клеток ИС. Они способствуют злокачественному преобразованию клеток, генерируют свободные

радикалы, вызывающие повреждение ДНК, приводят к мутациям в генах-супрессорах опухолей и онкогенах. Тучные клетки, нейтрофилы и макрофаги секретируют факторы, способствующие прогрессированию клеточного цикла и выживанию опухолевых клеток. Так, транскрипционный фактор NF- κ B, являющийся ключевым медиатором врожденных иммунных реакций, может играть важную роль в прогрессировании опухолеассоциированных процессов, связанных с воспалением. Ассоциированные с опухолью макрофаги M2, как и другие клетки, являются источниками фактора роста эндотелия сосудов, который способствует ангиогенезу и секреции матриксных металлопротеиназ, ферментов, модифицирующих внеклеточную ткань. Таким образом, хроническая активация некоторых клеток врожденного иммунитета характеризуется ангиогенезом и ремоделированием тканей с последующим ростом и распространением опухоли [32, 33]. Альтернативно активированные макрофаги и менее изученные клеточные популяции, например, клетки-супрессоры миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells — MDSCs), также могут косвенно способствовать росту опухоли, подавляя эффективный противоопухолевый ИО [34].

Адаптивные иммунные реакции способны усиливать опухолеассоциированные процессы несколькими способами. Это может быть дифференцировка CD4⁺ Т-лимфоцитов в Th2-клетки или регуляторные Т-клетки (Treg), супрессирующие эффекты Th1 и CTL, лизирующие опухоли и увеличивающие дифференцировку макрофагов в M2 и другие типы клеток, способствующих росту опухоли. Экспериментальные данные на мышах свидетельствуют о том, что В-лимфоциты могут способствовать прогрессированию опухоли, но это остается спорным, поскольку В-клетки также связаны с регрессией опухоли [35].

Как видим, эффекты ИС, способствующие развитию опухолей, парадоксальны и в настоящее время активно изучаются. Основная проблема заключается в том, что природа иммунных стимулов, способствующих развитию опухолей, отличается для разных типов опухолей. Так, тип клеток, стимулирующий развитие одних опухолей, может подавлять другие. В результате очень непросто окончательно установить алгоритм механизмов, способствующих

развитию опухолей. Теоретически хроническое воспаление является целью для фармакологического вмешательства, поскольку уже существует большое разнообразие эффективных противовоспалительных препаратов. Поэтому первоочередная задача — достижение баланса, при котором защитные противоопухолевые иммунные реакции не нарушаются, а потенциально опасные воспалительные реакции, способствующие развитию опухоли, контролируются.

Механизмы уклонения опухолей от иммунных реакций. В механизмах уклонения опухолей от иммунных реакций были выдвинуты гипотезы, подтверждающиеся экспериментальными данными и клиническими успехами иммунотерапевтических подходов, нацеленных на механизмы уклонения. Одним из основных направлений является повышение иммуногенности опухолей. Для большинства механизмов уклонения характерно либо активное ингибирование противоопухолевых иммунных реакций, либо потеря или нейтрализация антигенов, управляющих этими реакциями.

В противоопухолевых эффектах Т-клеток задействованы молекулы, которые обычно функционируют для предотвращения аутоиммунных реакций или регулирования противомикробного ИО. Наиболее наглядно это было продемонстрировано для двух наиболее четко определенных путей ингибирования Т-клеток — для цитотоксического белка 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 — CTLA-4) и белка программируемой клеточной гибели-1 (programmed cell death protein-1 — PD-1). Блокада этих ингибиторов повышает противоопухолевый иммунитет, и в настоящее время широко используется применение антител против PD-1 и CTLA-4 в терапии рака. Усиление экспрессии PD-1 и CTLA-4 опухолевыми клетками обеспечивает их устойчивость к атакам Т-клеточного иммунитета. Инфильтрирующие опухоль Т-клетки часто имеют дисфункциональный (истощенный) фенотип. Истощенные Т-клетки характеризуются нарушением эффекторных функций и повышенной экспрессией CTLA-4, PD-1 и других ингибирующих молекул. Супрессии способствуют Treg, которые также экспрессируют CTLA-4. Часто Tregs обнаруживаются в клеточных инфильтратах опухолей. Уменьшение количества Tregs в инфильтратах повышает противоопухолевый им-

мунитет и уменьшает рост опухоли. Однако роль и прогностическая ценность Treg, присутствующих в опухолях человека, остаются неопределенными и могут варьировать в зависимости от типа опухоли [36–38].

Для развития ингибиторных эффектов PD-1 и CTLA-4 необходимо, чтобы они связывались со своими лигандами, белками семейства B7. Многие опухоли экспрессируют PD-L1, а некоторые — PD-L2. Секретируемый инфильтрирующими опухоль Т-клетками IFN- γ также индуцирует экспрессию PD-L1 опухолевыми и миелоидными клетками в микроокружении опухоли. Таким образом, клетки окружающие опухоли, способствуют экспрессии PD-1 и препятствуют Т-клеткам выполнять лизирующие функции. Лигандами для CTLA-4 являются ко-стимулирующие молекулы семейств B7-1 и B7-2, экспрессируемыми преимущественно APC, взаимодействующими с CD28. CTLA-4 связывается с B7 сильнее, чем с CD28, и действует как конкурентный ингибитор ко-стимуляции Т-клеток [39]. Вероятная причина использования опухолевыми клетками CTLA-4 для регуляции противоопухолевых реакций заключается в низком уровне экспрессии ко-стимулирующих молекул B7 APC. Высокоаффинный рецептор CTLA-4 также экспрессируется эффекторными Т-клетками и Treg и, следовательно, блокируется CD28 для проведения второго сигнала активации и развития противоопухолевого ИО. Кроме ингибирующих рецепторов, опухолевые клетки секретируют трансформирующий ростовый фактор β (transforming growth factor — TGF β), подавляющий пролиферацию и эффекторные функции лимфоцитов и макрофагов [39–41].

Еще одной субпопуляцией клеток, подавляющих врожденные и опосредованные Т-клетками противоопухолевые иммунные реакции, являются миелоидные супрессорные клетки (Myeloid-derived suppressor cells — MDSCs), накапливающиеся в костном мозге, лимфоидных тканях, крови и опухолях. MDSCs — гетерогенная совокупность различных типов миелоидных клеток, которые также накапливаются в тканях пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями. Свои функции MDSCs преимущественно осуществляют, секретируя иммуносупрессивные цитокины IL-10 и TGF- β , стимулируя дифференцировку Treg и ингибируя диф-

ференцировку CTL и Th1. Секретия простагландин E2 усиливает дифференцировку MDSCs. Хотя присутствие MDSCs в опухолях коррелирует с супрессией противоопухолевых иммунных реакций, в механизмах их дифференцировки, функционирования и использования в терапевтических целях существует много пробелов [42, 43].

Снижение или отсутствие экспрессии опухолевых антигенов приводит к выживанию и росту различных типов опухолей со сниженной иммуногенностью. Этому способствуют иммунное редактирование, высокая частота митозов опухолевых клеток, мутации или делеции генов, кодирующих опухолевые антигены. Однако снижение экспрессии молекул MHC I класса, представляющих опухолевые антигены CTL, является более эффективной формой ухода опухоли от иммунного надзора. В различных типах опухолей имеет место снижение β 2-микроглобулина, транспортеров, связанных с обработкой антигенов 1, 2 (transporter associated with antigen processing-1 — TAP1) и TAP2, необходимых для экспрессии MHC I класса на поверхности клетки [43].

Иммунотерапия опухолей. Иммунологи и онкологи в течение многих лет работали над подходами к терапии онкологических больных, используя основные описанные иммунопатогенетические механизмы. Первоначально это были химиотерапия, облучение, убивающие делящиеся клетки или блокирующие их деление. Но они оказывали негативные эффекты на нормальные пролиферирующие клетки. Теоретически описанные иммунопатогенетические механизмы могут быть высокоспецифичными для опухолевых клеток и не повреждать большинство нормальных клеток. Идентификация опухолевых антигенов, разработка методик генетической модификации Т-клеток приблизили к решению вопросов опухолеспецифической иммунотерапии. Поэтому рассмотреть существующие методики иммунотерапии представляется чрезвычайно интересным. Большинство из перечисленных антител связываются с опухолевыми антигенами и разрушают или ингибируют рост опухолевых клеток. Основные моноклональные антитела, используемые в терапии рака, представлены в таблице.

Пассивная иммунотерапия моноклональными антителами обеспечивает быстрый эффект, но не приводит к стойкому иммунитету.

Таблица

Моноклональные антитела, одобренные для лечения рака

Table

Monoclonal antibodies approved for cancer treatment

Точки приложения	Препарат	Вариант, используемых антител	Клиническое применение
HER2/Neu (EGFR)	Транстузумаб	Гуманизированный	Рак молочной железы
CD19	Блинатумомаб	CD19-/CD3- (BiTE)	Острый лимфобластный лейкоз (Т-клеточное уничтожение опухоли)
CD20	Ритуксимаб (Офатумомаб)	Химерик Гуманизированный	В-клеточные лимфомы и лейкозы Хронический лимфолейкоз
CD20	90-Y-Ибритумомаб тиуксетан	Мышиный, конъюгированный с радиоизотопам	Лимфома Ходжкина
CD30	Брентуксимаб ведотин	Химерный препарат, конъюгированный с лекарственным средством	Болезнь Ходжкина или системная анапластическая крупноклеточная лимфома
CD33	Гемтузумаб озогамицин	Гуманизированный, конъюгированный с лекарственным средством	Острый миелолейкоз
CD52	Алемтузумаб	Гуманизированный	CLL, CTCL, Т-клеточная лимфома
EGFR	Цетуксимаб Панитумумаб Нимотузумаб	Химерик человеческий гуманизированный	Рак толстой кишки, молочной железы и легких; другие опухоли, рак головы и шеи
VEGFA	Бевацизумаб	Гуманизированный	Колоректальный рак и рак легких (ингибирование ангиогенеза)
CD254 (лиганд RANK)	Деносумаб	Человеческий	Метастазы солидной опухоли в кости (стимуляция)

Примечание. BiTE (Bispecific T cell engager) — биспецифический активатор Т-клеток; CLL (chronic lymphocytic leukemia) — хронический лимфолейкоз; CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) — кожная Т-клеточная лимфома; EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста; VEGFA (vascular endothelial growth factor A) — сосудистый эндотелиальный фактор роста А

Note: BiTE (Bispecific T cell engager) is a bispecific T cell activator; CLL (chronic lymphocytic leukemia) is chronic lymphocytic leukemia; CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) is cutaneous T-cell lymphoma; EGFR (epidermal growth factor receptor) is the epidermal growth factor receptor; VEGFA (vascular endothelial growth factor A) is vascular endothelial growth factor A

В основе механизмов иммунотерапии лежит цитотоксичность НК, лизис и фагоцитоз, опосредованные комплементом и фагоцитоз, опосредованный комплементом и Fc-рецепторами. Кроме того, разработаны рекомбинантные одиночные полипептидные белки, специфичные для опухолевых антигенов [35].

Адаптивная клеточная терапия противоопухолевыми Т-клетками. Другим направлени-

ем является адаптивная клеточная терапия противоопухолевыми Т-клетками, специфичными к опухолевым антигенам, полученными из опухолевой ткани или крови пациента, которые размножены и введены обратно онкологическим больным. Несмотря на длительное использование, эта методика имела ограниченный успех, вероятно, из-за того, что клетки, выделенные у пациентов, содержат низкое количество вы-

сокоаффинных опухолеспецифичных Т-клеток. С появлением технологий, позволяющих идентифицировать неоантигены, управляющие опухолеспецифическими Т-клеточными реакциями, возможно, эта методика станет более эффективной. Другой разрабатываемый в настоящее время подход к терапии Т-клетками заключается в трансдукции Т-клеток пациента для экспрессии Т-клеточных рецепторов (TCR), специфичных к опухолевому антигену, экспрессируемому определенным типом опухоли. Гены, кодирующие полипептидные цепи TCR, получены из клонированных Т-клеток, взятых у пациента, страдающего этой опухолью, и включены в лентивирусный вектор, который используется для инфицирования Т-клеток. Такой подход потребует идентификации антигенов, которые являются мишенями для Т-клеток и экспрессируются одним и тем же типом опухоли у разных пациентов. Гены TCR могут быть оптимизированы мутационными изменениями, повышающими сродство TCR к антигену [44–46].

Адаптивная терапия с использованием Т-клеток, экспрессирующих химерные антигенные рецепторы (chimeric antigen receptors — CARs), оказалась успешной при гематологических злокачественных новообразованиях. CARs представляют собой генно-инженерные мембраносвязанные рецепторы с участками связывания, специфичными для опухолевых антигенов, кодируемых рекомбинантными вариabельными генами иммуноглобулинов (Ig) и цитоплазматическими участками, содержащими сигнальные домены как комплекса TCR, так и костимулирующих рецепторов Т-клеток. Такой подход позволяет избежать проблемы МНС-рестрикции TCR. Поэтому одна и та же конструкция CAR может быть использована для лечения определенного типа опухоли у любого пациента. Кроме того, CARs распознают опухолевые антигены даже при отсутствии экспрессии молекул МНС. В CARs используется несколько вариантов сигнальных конструкций, но все они содержат мотивы активации иммунорецепторов на основе тирозина (immunoreceptor tyrosine-based activation motif — ITAM) и цитоплазматические сигнальные мотивы костимулирующих рецепторов, таких как CD28 или CD137 (4-1BB). Эти сигнальные мотивы придают опухолеспецифическому Ig-подобному рецептору способность активировать Т-клетки [47–49].

В соответствии с действующими протоколами, Т-клетки периферической крови онкологического больного выделяют, инфицируют ретровирусными или лентивирусными векторами, кодирующими CAR, и затем стимулируют их антителами к CD3 и/или CD28 для увеличения их количества. Затем CAR-экспрессирующие Т-клетки вводят обратно пациенту. Перед их переносом пациенты обычно получают препараты, которые истощают их собственные лимфоциты, что увеличивает пролиферацию перенесенных CAR-Т-клеток. Перенесенные Т-клетки подвергаются интенсивному размножению в организме пациента в ответ на распознавание опухолевого антигена Ig доменом CAR и костимулирующие сигналы [50].

Уничтожение опухоли достигается как прямыми цитотоксическими, так и опосредованными цитокинами эффектами. CAR-Т-клетки, специфичные к CD19, экспрессируемому опухолевыми В-лимфоцитами, одобрены для лечения различных В-клеточных злокачественных новообразований, включая хронический лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз и В-клеточные лимфомы. CAR-Т-клетки памяти могут сохраняться у пролеченных пациентов, что позволяет прогнозировать рецидив опухоли. Технологии, позволяющие получать большое количество CAR-Т-клеток для каждого пациента за короткое время, значительно продвинулись вперед и в настоящее время CAR-Т-клетки используются во многих медицинских центрах. Но существуют и серьезные препятствия. Так, опухолевые антигены могут экспрессировать и нормальные клетки. В этом случае нормальные В-клетки могут быть лизированы. Однако долгоживущие плазматические клетки, секретирующие антитела, не экспрессируют CD19 и не погибают, а продолжают обеспечивать опосредованный антителами иммунитет пациентов, получающих терапию CAR-Т-клетками, специфичными к CD19 [51–53].

Еще одной проблемой терапии CAR-Т-клетками является секреция большого количества провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, макрофагами пациентов с высокой опухолевой нагрузкой. В этом случае эффективно применение антител к рецептору IL-6. Химиотерапия также ограничивает степень активации CAR-Т-клеток. После инфузии

CAR-T-клеток в результате повреждения микрососудов, секреции цитокинов развивалась серьезная нейротоксичность и риск повреждения центральной нервной системы. Опухоли могут утратить способность экспрессии антигена, на который нацелены CAR, и рецидивировать. Эта проблема решается путем введения CARs, специфичных для двух или более опухолевых антигенов [54, 55]. В ряде ситуаций перенесенные клетки со временем перестают реагировать на опухолевые антигены и экспрессируют маркеры истощения (высокие уровни PD-1). Эта проблема решается введением блокирующих антител, специфичных для PD-1, или с помощью методик редактирования генома для устранения гена PD-1 в CAR-T-клетках [57]. Также непросто заставить введенные CAR-T-клетки мигрировать в места расположения солидных опухолей. В настоящее время разрабатываются CAR-T-клетки с улучшенными миграционными функциями и экспрессией CARs NK-клетками. Использование CTL, как ожидается, будет более эффективным и менее токсичным в уничтожении опухолей по сравнению с CAR-T-клетками [56, 57].

Другим направлением эффективного усиления противоопухолевого ИО является блокада молекул, ингибирующих Т-клетки с помощью лекарственных препаратов — блокада контрольных точек. Такими препаратами являются моноклональные антитела, специфичные к рецептору CTLA-4 Т-лимфоцитов, которые блокируют молекулы семейства B7-1, B7-2 и костимуляцию Т-клеток, особенно во время их прайминга во вторичных лимфоидных органах [58]. Терапия анти-CTLA-4 была одобрена в качестве средства для лечения запущенной формы меланомы, но она эффективна не у всех пациентов, получавших лечение. Анти-CTLA-4 блокирует экспрессирующиеся рецепторы активированными Т-клетками и Tregs. Однако, как оказалось, блокада PD-1 или PD-L1 даже более эффективна, чем анти-CTLA-4 в лизировании опухолей Т-клетками и предотвращении прогрессирования запущенных форм рака. Антитела против PD-1 и PD-L1 также вызывают меньше побочных эффектов, чем антитела против CTLA-4, и в настоящее время одобрены для лечения многих видов рака, включая меланому, карциномы легких, почек, мочевого пузыря, толстой кишки, лимфомы Ходжкина. Фактически анти-PD-1 одобрены для лечения

всех рецидивирующих или метастатических опухолей с высоким уровнем мутаций и, следовательно, с образованием большого количества неоантигенов в каждом гистологическом типе опухоли. Комбинированная блокада PD-1 и CTLA-4, по-видимому, более эффективна против некоторых видов рака, чем любая из них по отдельности [56, 57]. При этом общими побочными эффектами блокады контрольных точек являются аутоиммунные и воспалительные реакции в толстой кишке, легких, печени и эндокринных органах, реже могут быть затронуты мышцы, сердце и центральная нервная система. Но большинство из этих побочных эффектов купируется противовоспалительными препаратами [58]. Только у 15–20% пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, получающих анти-CTLA-4 и/или анти-PD-1, наблюдается объективное улучшение состояния. Установлены несколько возможных причин этих терапевтических неудач. Так, терапия блокады контрольных точек вряд ли будет эффективной у пациентов с опухолями с небольшим количеством соматических мутаций, кодирующих неоантигены из-за малого количества реагирующих опухолеспецифичных клонов Т-клеток. Кроме того, многие типы опухолей не используют CTLA-4 или PD-1-PD-L1 в качестве стратегии уклонения от противоопухолевого ИО. В соответствии с этой концепцией низкие уровни экспрессии PD-L1 некоторыми типами опухолей предсказывают плохой ИО на терапию анти-PD-1 [58].

Важной задачей онкологов-иммунологов, кроме выявления гистологических, генетических особенностей опухолей или циркулирующих биомаркеров, является установление природы клеточного инфильтрата вокруг опухоли, имеющего определенное прогностическое значение для ИО на блокаду контрольных точек. В целом обилие эффекторных Т-клеток, даже если они имеют фенотип дисфункциональных клеток, предсказывает хороший ИО, а низкое количество клеток в инфильтратах или обилие Treg — плохой. В будущем анализы на Т-клетки, экспрессирующие TCR, специфичные для неоантигенов, могут быть объединены с анализом количества неоантигенов, чтобы обеспечить большую прогностическую ценность. Наличие В-клеток в опухолевом инфильтрате также коррелирует с хорошей реакцией на блокаду контрольных точек. Онкологи также

изучают эффективность блокирования других молекул, ингибирующих Т-клетки, включая LAG3, TIGIT и TIM3 отдельно или в комбинации с анти-PD-1 или анти-CTLA-4. Блокада контрольных точек может сочетаться с традиционными протоколами лучевой терапии с использованием противоопухолевых вакцин, ингибиторов киназ [59–62].

Вакцинация опухолевыми антигенами. Вакцинация опухолевыми антигенами может привести к усилению ИО против опухоли. Первоначально вакцинопрофилактика основывалась на неспецифической иммуностимуляции. Затем были получены вакцины, состоящие из убитых опухолевых клеток, рекомбинантных опухолевых антигенов и ДК, инкубированных с опухолевыми антигенами. Идентификация пептидов, распознаваемых опухолеспецифичными СТЛ и мутантных генов, кодирующих опухолеспецифичные антигены, позволили получить большое количество антигенов для противоопухолевых вакцин. Новые технологии секвенирования дали возможность быстро определять мутации в последовательностях ДНК (экзомах) геномов раковых клеток, кодирующих белки. Эти технические достижения помогли точно идентифицировать опухолеспецифичные неоантигены опухолей, что стимулировало разработку индивидуальных противоопухолевых вакцин [63–64].

Для увеличения количества активированных ДК в месте вакцинации используются различные адъюванты и методы доставки. Эти адъюванты включают лиганды Toll-подобных рецепторов, динуклеотида CpG-ДНК, имитаторы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (dsRNA), цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF) и IL-12. При таком подходе ДК, взятые у пациентов, инкубируются с опухолевыми антигенами, а затем вводятся обратно пациентам. Вакцины на основе ДК в настоящее время одобрены для лечения запущенных форм рака предстательной железы, но ее эффективность, к сожалению, не доказана.

Технические проблемы, связанные с ДК-вакцинами, заключаются в том, что клетки необходимо забирать у каждого пациента и для их получения требуется культивирование клеток, которое трудно стандартизировать. ДНК-вак-

цины и вирусные векторы, кодирующие опухолевые антигены, проходят клинические испытания. Возможно, это наилучшие способы индуцирования СТЛ-реакций, поскольку кодируемые антигены синтезируются в цитозоле ДК и эффективно презентуются МНС I класса [65, 66].

Результаты применения различных противоопухолевых вакцин противоречивы. Большинство из них содержат целевые антигены, присущие одному и тому же типу опухоли у разных пациентов. Обычно это дифференцировочные антигены, экспрессирующиеся клетками нормальной ткани, но такие антигены индуцируют толерантность, которую необходимо преодолеть для создания эффективного противоопухолевого иммунитета. Развитие вирус-индуцированных опухолей может быть уменьшено с помощью профилактической вакцинации вирусными антигенами или ослабленными живыми вирусами. Так, вакцины против вируса папилломы человека оказались эффективными в снижении частоты рака шейки матки и гематологических заболеваний, вызванных вирусом кошачьей лейкемии, лимфомы, вызванной вирусом герпеса у кур [67, 68].

Терапия цитокинами. Терапия цитокинами онкологических больных стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, NK, усиливает активацию ДКs и СТЛ. Цитокины также вызывают неспецифические воспалительные реакции, которые сами по себе обладают противоопухолевой активностью. Так, внутривенное введение высоких доз IL-2 оказалось эффективным в индуцировании регрессии опухоли примерно у 10 % пациентов, страдающих меланомой и почечно-клеточным раком. Однако применение высоких доз IL-2 ограничено, поскольку он стимулирует выработку фактора некроза опухолей α (tumor necrosis factor α — TNF α) и IFN- γ , которые повреждают эндотелий сосудов и другие клетки. IFN- α одобрен для лечения злокачественной меланомы, некоторых лимфом, лейкозов, а также саркомы Капоши. Противоопухолевые эффекты IFN- α включают ингибирование пролиферации опухолевых клеток, повышают цитотоксическую активность NK и экспрессию молекул МНС I класса опухолевыми клетками. TNF и IFN- γ являются эффективными противоопухолевыми средствами, апробованными на животных моделях, но их применение у пациентов огра-

ничено побочными токсическими эффектами. GM-CSF используются в протоколах лечения рака для сокращения периодов нейтропении и тромбоцитопении после химиотерапии или аутологичной трансплантации костного мозга [69–71].

Использование генетически модифицированных онколитических вирусов, размножающихся в опухолевых клетках, способствует их лизису и стимулированию реакций CTL. Первым онколитическим вирусом, одобренным для клинического применения, стал талимоген лахерпарепвек (talimogene laher-parepvec — TVEC) для лечения метастатической меланомы. TVEC — вирус простого герпеса, гены которого были удалены для усиления лизиса клеток и уменьшения инфицирования нервной системы. Кроме того, был удален ген, кодирующий ингибитор TAP, что усиливает презентацию антигена MHC I класса инфицированными клетками, и добавлен ген, кодирующий GM-CSF, увеличивающий накопление ДК в микроокружении опухоли. TVEC вводится непосредственно в солидные опухолевые очаги, но усиливает противоопухолевый ответ CTL даже в отдаленных участках от места инъекции, что свидетельствует о том, что онколитический вирус повышает системный противоопухолевый ИО. В настоящее время также разрабатываются и другие онколитические вирусы [72, 73].

Неспецифические противоопухолевые воспалительные эффекты. Неспецифические противоопухолевые воспалительные эффекты могут стимулироваться введением препаратов, действующих как поликлональные активаторы лимфоцитов. Один из старейших препаратов иммунотерапии опухолей был применен в XIX в. Уильямом Коли, который вводил больным экстракты мертвых бактерий — токсин Коли. Такой подход индуцировал секрецию TNF α и других провоспалительных цитокинов, вызывающих острое воспаление с гибелью опухолевых клеток. Неспецифическая иммуностимуляция осуществляется введением вакцины БЦЖ (от фр. *Bacillus Calmette–Guérin* — BCG; бацилла Кальметта–Герена) в опухоль. Микобактерии БЦЖ активируют макрофаги и тем самым способствуют фагоцитозу опухолевых клеток. Кроме того, микобактерии действуют как адъюванты и могут стимулировать реакции CTL на опухолевые антигены. БЦЖ в на-

стоящее время используется для лечения рака мочевого пузыря [74, 75]. Установлен эффект «трансплантат против лейкоза» у пациентов, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Присутствие Т- и NK-клеток в материале ГСК способствует лизису опухоли [76, 77].

Обсуждение. Значительное количество проведенных исследований свидетельствует о том, что большинство антигенов опухолей обладают слабой иммуногенностью, но могут распознаваться цитотоксическими Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, макрофагами. Опухолевые антигены супрессируют экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости, секретируют иммуносупрессивные факторы, активируют регуляторные Т-лимфоциты. Злокачественные опухоли экспрессируют антигены, которые распознаются ИС, но большинство опухолей подавляет иммунные реакции или, как сказано выше, обладает слабой иммуногенностью, поэтому ИС часто неспособна предотвратить рост опухолей. Тем не менее, ИС можно стимулировать с помощью терапевтических средств. Опухолевые антигены, распознаваемые CTL, являются основными индукторами и мишенями противоопухолевого иммунитета. Наиболее важными являются опухолеспецифичные неоантигены, образующиеся в результате случайных мутаций клеточных белков, перерабатываемых в мутантные пептиды, связывающиеся с молекулами MHC. Известны и другие опухолевые антигены, включающие продукты мутировавших онкогенов, нормальные белки, экспрессия которых нарушена или повышена в опухолях, и антигены онкогенных вирусов.

Антитела, специфичные к антигенам опухолевых клеток, используют для диагностики и терапии. Иммунные реакции, способные нейтрализовать опухолевые клетки, опосредуются CTL, NK и макрофагами, которые активируются Т-хелперами, специфичными к опухолевому антигену. Опухоли избегают иммунных реакций с помощью нескольких механизмов, включая подавление экспрессии молекул MHC, способствуя избирательному росту клеток, не экспрессирующих опухолевые антигены, секретируя иммуносупрессивные факторы, взаимодействующие с ингибирующими рецепторами лимфоцитов или с их лигандами, экспрессируемые опухолевы-

ми клетками и активируя T-reg. Макрофаги и MDSC, ассоциированные с солидными опухолями, могут подавлять противоопухолевый иммунитет.

Иммунотерапия опухолей включает подходы, усиливающие иммунные реакции против опухолей и тем самым обеспечивает опухолеспецифические эффекты пассивного иммунитета у пациентов. Противоопухолевый иммунитет усиливается блокированием механизмов иммунной регуляции, вакцинацией опухолевыми клетками или антигенами, а также системным введением цитокинов. Свои эффекты противоопухолевые антитела осуществляют с участием белков системы комплемента, NK и фагоцитов. Для целевого направления на клетки опухоли, специфичные к антигенам антитела, конъюгируются с химиотерапевтическими токсинами или радиоизотопами. Некоторые генно-инженерные биспецифические антитела одновременно связывают опухолевые антигены и активируют экспрессию рецепторов T-лимфоцитов [78]. CAR-T-клеточная терапия способствует экспрессии гибридного антигенного рецептора, который распознает опухолевый антиген и передает сигналы через цитоплазматический T-клеточный рецептор и костимулирующие рецепторные мотивы. Затем CAR-T-клетки вводятся обратно пациенту, где они лизируют опухолевые клетки. CAR-T-клеточная терапия оказа-

лась эффективной при лечении заболеваний крови. Следовательно, перспективными направлениями в иммунотерапии опухолей являются CAR-T-клеточная терапия, повышение активности T-лимфоцитов.

Заключение. Развитие опухолеспецифичных реакций преимущественно индуцируют неоантигены, супрессирующие активность эффекторных клеток. Повышение активности лимфоцитов усиливает противоопухолевый иммунитет. Антитела, связываясь с рецепторами факторов роста, блокируют передачу сигналов, необходимых для поддержания роста опухолевых клеток. При блокаде иммунных контрольных точек антитела, блокирующие функции ингибирующих рецепторов T-лимфоцитов или их лиганд, включая PD-1, PD-L1 и CTLA-4, вводятся для повышения активности лимфоцитов и, соответственно, повышения противоопухолевого иммунитета. Блокада контрольных точек получила широкое распространение для лечения многих видов рака. Успех блокады контрольных точек при многих солидных опухолях и инфузии CAR-T-клеток в случае гематологических злокачественных новообразований оживил область иммунологических особенностей опухолей. Несмотря на сохраняющиеся ограничения и проблемы, усилия, прилагаемые в этой области, позволяют предположить, что иммунотерапия пациентов, страдающих злокачественными опухолями, в будущем будет более эффективной.

Сведения об авторах:

Москалев Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6 Ж; ORCID: 0009-0004-5659-7464; e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Апчел Василий Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6 Ж; профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных, Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена; 199155, Санкт-Петербург, Набережная реки Мойки, д. 48, корп. 3; ORCID: 0000-0001-7658-4856; e-mail: apchelvya@mail.ru

Апчел Андрей Васильевич – доктор медицинских наук; врач-дерматовенеролог, общество с ограниченной ответственностью «Эстеприма»; 192007, Санкт-Петербург, ул. Прилукская, д. 25, стр. 1, офис 1, пом. 10-Н; ORCID: 0009-0000-0770-5335; e-mail: apchelandrey@mail.ru

Жарбуа Диана Иосефовна — студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: 0009-0005-1213-7711; e-mail: diana.zharbua@mail.ru

Information about the authors:

Alexander V. Moskalev – Dr. of Sci. (Med.), Professor; Professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy; Russia, 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev Str., 6 Zh; ORCID: 0009-0004-5659-7464; e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Vasily Ya. Apchel – Dr. of Sci. (Med.), Professor; Senior Researcher, Military Medical Academy; Russia, 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev Str., 6 Zh; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Humans and Animals, Herzen University; Russia, 199155, Saint Petersburg, Naberezhnaya reki Moiki, 48, bldg. 3; ORCID: 0000-0001-7658-4856; e-mail: apchelvya@mail.ru

Andrey V. Apchel — Dr. of Sci. (Med.); dermatovenerologist, Esteprima LLC; Russia, 192007, Saint Petersburg, Prilukskaya Str., 25, bldg 1, office 1, room 10-H; ORCID: 0009-0000-0770-5335; e-mail: apchelandrey@mail.ru

Diana J. Zharbua — Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlov; 197022, Russia, Saint Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8; ORCID: 0009-0005-1213-7711; e-mail: diana.zharbua@mail.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — А. В. Москалев, В. Я. Апчел; сбор данных — А. В. Москалев, А. В. Апчел, Д. И. Жарбуа; анализ данных — В. Я. Апчел; подготовка рукописи — А. В. Москалев, В. Я. Апчел, А. В. Апчел

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: AVM, VYaA contribution to the concept and plan of the study. AVM, AVA contribution to data collection. VYaA, DJZh data analysis. AVM, VYaA, AVA contribution to the preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование: исследование проведено без дополнительного финансирования.

Funding: the study was carried out without additional funding.

Поступила/Received: 20.01.2026

Принята к печати/Accepted: 15.06.2026

Опубликована/Published: 30.06.2026

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ribatti D. The concept of immune surveillance of tumors: the first theories. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, No. 4, pp. 7175–7180. doi: 10.18632/oncotarget.12739.
2. Guzman L. G., Keating N., Nicholson S. E. Natural Killer Cells: Tumor Surveillance and Signaling. *Cancers*, 2020, Vol. 12, No. 4, pp. 952. doi: 10.3390/cancers12040952.
3. Burnet F. M. The concept of immunological surveillance. *Progr Exp Tumor Res*, 1970, Vol. 13, pp. 1–27.
4. Egen J. G., Ouyang W., Wu L. C. Human anti-tumor immunity: insights from immunotherapy clinical trials. *Immunity*, 2020, Vol. 152, pp. 36–54.
5. Schumacher T. L., Hacohen N. Neoantigens encoded in the cancer genome. *Curr Opin Immunol*, 2016, Vol. 41, pp. 98–103.
6. Ward J. P., Gubin M. M., Schreiber R. D. The role of neoantigens in naturally occurring and therapeutically induced immune responses to cancer. *Adv Immunol*, 2016, Vol. 130, pp. 25–74.
7. Барышникова М. А., Кособокова Е. Н., Косоруков В. С. Неоантигены в иммунотерапии опухолей // *Росс. журнал биотерапии*. 2018. Т. 2, № 2. С. 6–14 [Baryshnikova M. A., Kosobokova E. N., Kosorukov V. S. Neoantigens in tumor immunotherapy. *Russ. Journal of Biotherapy*, 2018, Vol. 2, No. 2, pp. 6–14 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-6-14.
8. Данилова Н. В., Михайлов И. А., Олейникова Н. А., и др. Персистенция антигенов вируса Эпштейна–Барр при раке желудка: особенности воспалительных клеточных реакций в опухолях // *Архив патологии*. 2021. Т. 83, № 1. С. 18–24 [Danilova N. V., Mikhaylov I. A., Oleynikova N. A., et al. Persistence of Epstein-Barr virus antigens in gastric cancer: features of inflammatory cellular reactions in tumors. *Archive of Pathology*, 2021, Vol. 83, No. 1, pp. 18–24 (In Russ.)]. doi: 10.17116/ptol20218301118.
9. Feins S., Kong W., Williams E. F., et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *American Journal of Hematology*, 2019, Vol. 94, No. (S1), pp. S3–S9. doi: 10.1002/ajh.25418.
10. Finn O. J. Human tumor antigens yesterday, today, and tomorrow. *Cancer Immunology Research*, 2017, Vol. 5, No. 5, pp. 347–354. doi: 10.1158/2326-6066.
11. Комекбай Д. Е., Жунусова Л. С., Эгембердиева Р. Е. и др. Рецептор эпидермального фактора роста человека HER2/neu и его прогностическое значение при раке желудка // *Мед. журнал Астана*. 2022. Специальный выпуск. № 1. С. 206–212 [Komekbai D. E., Zhunusova L. S., Egemberdieva R. E., et al. The human epidermal growth factor receptor HER2/neu and its prognostic significance in gastric cancer. *Astana medical journals*, 2022, Special issue, No. 1, pp. 206–212 (In Russ.)]. doi: 10.54500/2790-1203S.2022.206-212.
12. Shidham V. B., Qi D., Rao R. N., et al. Improved immunohistochemical evaluation of micrometastases in sentinel lymph nodes of cutaneous melanoma with “MCW melanoma cocktail” — a mixture of monoclonal antibodies to MART-1, Melan-A, and tyrosinase. *BMC Cancer*, 2003, Vol. 3, pp. 15. doi: 10.1186/1471-2407-3-15.
13. Du J., Miller A. J., Widlund H. R., et al. MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GP100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma. *Am. J. Pat.*, 2003, Vol. 163, No. 1, pp. 333–343. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63657-7.
14. Chen S., Wang Y., Dang J., et al. CAR macrophages with built-In CD47 blocker combat tumor antigen heterogeneity and activate T cells via cross-presentation. *Nature Communications*, 2025, Vol. 16, No. 1, pp. 4069. doi: 10.1038/s41467-025-59326-9.
15. Teng M. W., Galon J., Fridman W. H., et al. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *J Clin Invest*, 2015, Vol. 125, No. 9, pp. 3338–3346. doi: 10.1172/JCI80004 PMID:26241053.

16. Gubin M. M., Artyomov M. N., Mardis E. R., et al. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest*, 2015, Vol. 125, No. 9, pp. 3413–3421. doi: 10.1172/JCI80008.
17. Боженко В. К., Уразаева И. К., Ранджит Р., Кудинова Е. А. Антиген MUC 1 как иммунотерапевтическая мишень // *Вест. Росс. научн. центра рентгенорадиологии*. 2023. № 4. С. 110–121 [Bozhenko V. K., Urazaeva I. K., Ranjit R., Kudinova E. A. MUC 1 antigen as an immunotherapeutic target. *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology*, 2023, No. 4, pp. 110–121 (In Russ.)]. EDN: GHIEHB.
18. Wu Y., Yuan M., Wang C., et al. T lymphocyte cell: A pivotal player in lung cancer. *Front. Immunol*, 2023, No. 14, pp. 1102778. doi: 10.3389/fimmu.2023.1102778.
19. Ho N. I., Camps M. G., de Haas E. F., et al. Sustained cross-presentation capacity of murine splenic dendritic cell subsets in vivo. *J Immunol*, 2018, Vol. 48, No. 7, pp. 1164–1173. doi: 10.1002/eji.201747372.
20. Gros M., Amigorena S. Regulation of antigen export to the cytosol during cross-presentation. *Front Immunol*, 2019, No. 10, pp. 41. doi: 10.3389/fimmu.2019.00041.
21. Ahrends T., Borst J. The opposing roles of CD4(+) T cells in anti-tumour immunity. *Immunology*, 2018, Vol. 154, pp. 582–592. doi: 10.1111/imm.12941.
22. Borst J., Ahrends T., Babala N., et al. CD4(+) T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2018, Vol. 18, pp. 635–647. doi: 10.1038/s41577-018-0044-0.
23. Brightman S. E., Naradikian M. S., Miller A. M., Schoenberger S. P. Harnessing neoantigen specific CD4 T cells for cancer immunotherapy. *J Leukocyte Biol*, 2020, Vol. 107, No. 4, pp. 625–633. doi: 10.1002/JLB.5RI0220-603RR.
24. Brown C. E., Mackall C. L. CAR T cell therapy: inroads to response and resistance. *Nat Rev Immunol*, 2019, Vol. 19, No. 2, pp. 73–74. doi: 10.1038/s41577-018-0119-y.
25. Manjarrez-Orduño N., Menard L. C., Kansal S., et al. Circulating T Cell subpopulations correlate with immune responses at the tumor site and clinical response to PD1 inhibition in non-small cell lung cancer. *Front. Immunol*, 2018, No. 9, pp. 1613. doi: 10.3389/fimmu.2018.01613.
26. Trenevskaya I., Li D., Banham A. H. Therapeutic antibodies against intracellular tumor antigens. *Front. Immunol*, 2017, No. 8, pp. 1001. doi: 10.3389/fimmu.2017.01001.
27. Duan Z., Ho M. T-cell receptor mimic antibodies for cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther*, 2021, Vol. 20, No. 9, pp. 1533–1541. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0115.
28. Chiossone L., Dumas P. Y., Vienne M., et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*, 2018, Vol. 18, No. 11, pp. 671–688. doi: 10.1038/s41577-018-0061-z.
29. Zhang J., Basher F., Wu J. D. NKG2D ligands in tumor immunity: two sides of a coin. *Front. Immunol*, 2015, No. 6, pp. 97. doi: 10.3389/fimmu.2015.00097.
30. Murugina N. E., Murugin V. V., Pashchenkov M. V. Antitumor activity of human macrophages activated by NOD1 and TLR4 receptor agonists in vitro. *Immunology*, 2022, Vol. 43, No. 5, pp. 548–557. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-5-548-557.
31. Chen D. S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*, 2017, Vol. 541(7637), pp. 321–330. doi: 10.1038/nature21349.
32. De Nardo D. G., Ruffell B. Macrophages as regulators of tumor immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2019, Vol. 19, No. 9, pp. 369–382. doi: 10.1038/s41577-019-0127-6.
33. Dysthe M., Parihar R. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*, 2020, Vol. 1224, pp. 117–140. doi: 10.1007/978-3-030-35723-8_8.
34. Пономарев А. В. Миелоидные клетки-супрессоры: общая характеристика // *Иммунология*. 2016. Т. 37, № 1. С. 47–50 [Ponomarev A. V. Myeloid suppressor cells: general characteristics. *Immunologiya*, 2016, Vol. 37, No. 1, pp. 47–50 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-47-50.
35. O'Donnell J. S., Teng M. W. L., Smyth M. J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, Vol. 16, No. 3, pp. 151–167. doi: 10.1038/s41571-018-0142-8.
36. Kalbasi A., Ribas A. Tumor-intrinsic resistance to immune check-point blockade. *Nat Rev Immunol*, 2020, Vol. 20, No. 1, pp. 25–39. doi: 10.1038/s41577-019-0218-4.
37. Keenan T. E., Burke K. P., Van Allen E. M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med*, 2019, Vol. 25, No. 3, pp. 389–402. doi: 10.1038/s41591-019-0382-x.
38. Freeman G. J., Long A. J., Iwai Y., et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*, 2000, Vol. 192, No. 7, pp. 1027–1034. doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
39. Ott P. A., Hodi S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res*, 2013, Vol. 19, No. 19, pp. 5300–5309. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143.
40. Leach D. R., Krummel M. F., Allison J. P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996, Vol. 271, pp. 1734–1736. doi: 10.1126/science.271.5256.1734.
41. Weverwijk A., Visser K. Mechanisms driving the immunoregulatory function of cancer cells. *Nat Rev Cancer*, 2023, Vol. 23, No. 4, pp. 193–215. doi: 10.1038/s41568-022-00544-4.
42. Kao K. C., Vilbois S., Tsai C. H., et al. Metabolic communication in the tumour-immune microenvironment. *Nat Cell Biol*, 2022, Vol. 24, No. 11, pp. 1574–1583. doi: 10.1038/s41556-022-01002-x.
43. Kit O. I., Maksimov A. Yu., Protasova T. P., et al. Humanized Mice: Creation, Models and Use in Experimental Oncology (Review). *Journal Biomed*, 2019, Vol. 15, No. 4, pp. 67–81. doi: 10.33647/2074-5982-15-4-67-81.
44. June C. H., O'Connor R. S., Kawalekar O. U., et al. CAR-T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 2018, Vol. 359, pp. 1361–1365. doi: 10.1126/science.aar6711.

45. Tabassum A., Samdani M., Dhali T. C., et al. Transporter associated with antigen processing 1 (TAP1) expression and prognostic analysis in breast, lung, liver, and ovarian cancer. *J Mol Med (Berl)*, 2021, Vol. 99, No. 9, pp. 1293–1309. doi: 10.1007/s00109-021-02088-w.
46. Fritz J. M., Lenardo M. J. Development of immune checkpoint therapy for cancer. *J Exp Med*, 2019, Vol. 216, pp. 1244–1254. doi: 10.1084/jem.20182395.
47. Han Z. W., Lyv Z. W., Cui B., et al. The old CEACAMs find their new role in tumor immunotherapy. *Invest New Drugs*, 2020, Vol. 38, No. 6, pp. 1888–1898. doi: 10.1007/s10637-020-00955-w.
48. Stroncek D. F., Reddy O., Highfill S., et al. Advances in T-cell immunotherapies. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, Vol. 33, pp. 825–837. doi: 10.1016/j.hoc.2019.05.006.
49. Yamamoto T. N., Kishton R. J., Restifo N. P. Developing neoantigen – targeted T cell-based treatments for solid tumors. *Nat Med*, 2019, Vol. 25, pp. 1488–1499. doi: 10.1038/s41591-019-0596-y.
50. Yan C., Yang Q., Zhang S., et al. Single-cell imaging of T cell immunotherapy responses in vivo. *J Exp Med*, 2021, Vol. 218, No. 10, pp. e20210314. doi: 10.1084/jem.20210314.
51. June C. H., Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*, 2018, Vol. 379, No. 1, pp. 64–73. doi: 10.1056/NEJMr1706169.
52. Кабанов М. Ю., Семенцов К. В., Дегтярев Д. Б., Бояринов Д. Ю., Савченков Д. К., Ладоша М. Ю., Яковлева Д. М., Алексеев В. В. Контактная литотрипсия под контролем пероральной холангиоскопии в лечении «трудного» холедохолитиаза у лиц пожилого возраста // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2020. Т. 15, № 2. С. 179–181 [Kabanov M. Yu., Sementsov K. V., Degtyarev D. B., Boyarinov D. Yu., Savchenkov D. K., Ladosha M. Yu., Yakovleva D. M., Alekseev V. V. Contact lithotripsy under peroral cholangioscopy control in the treatment of “difficult” choledocholithiasis in the elderly. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov*, 2020, Vol. 15, No. 2, pp. 179–181 (In Russ.)]. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.72.74.031.
53. Грибкова И. В., Завьялов А. А. CAR-T-клетки для лечения хронического имфолейкоза // *Клиническая онкогематология*. 2021. Т. 14, № 2. С. 225–230 [Gribkova I. V., Zavyalov A. A. CAR-T cells for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology*, 2021, Vol. 14, No. 2, pp. 225–230 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-225-230.
54. Majzner R. G., Mackall C. L. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med*, 2019, Vol. 25, No. 9, pp. 1341–1355. doi: 10.1038/s41591-019-0564-6.
55. Singh A. K., McGuirk J. P. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol*, 2020, Vol. 21, No. 3, pp. e168–e178. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30823-X.
56. Кувшинов А. Ю., Волошин С. В., Кузяева А. А. Современные концепции car-T-клеточной терапии // *Вестник гематологии*. 2019. Т. 15, № 2. С. 4–13 [Kuvshinov A. Yu., Voloshin S. V., Kuzyaeva A. A. Modern concepts of car T cell therapy. *Bulletin of hematology*, 2019, Vol. 15, No. 2, pp. 4–13 (In Russ.)].
57. Sterner R. S., Sterner M. R. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies, *Blood Cancer J*, 2021, Vol. 611, No. 4, pp. 69. doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.
58. Zhu X., Li Q. Mechanisms of CAR T cell exhaustion and current counteraction strategies. *Cancer Cell Biology*, 2022, Vol. 10, No. 10, pp. 1034257. doi: 10.3389/fcell.2022.1034257.
59. Chiossone L., Dumas P. Y., Vienne M., et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*, 2018, Vol. 18, No. 11, pp. 671–688. doi: 10.1038/s41577-018-0061-z.
60. Bulaon K. D., Khorattanakulchai N., Rattanasit K., et al. Antitumor effect of plant-produced anti-CTLA-4 monoclonal antibody in a murine model of colon cancer. *Front Plant Sci*, 2023, Vol. 14, No. 11, pp. 49455. doi: 10.3389/fpls.2023.1149455. eCollection2023.
61. Alsaab H. O., Saus S., Alzhrani R. PD-1 and PD-L1 Checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol*, 2017, Vol. 8, pp. 561. doi: 10.3389/fphar.2017.00561.
62. Wang J. W., Feng V. F., Liu J. H. CTLA-4 and PD-1 combined blockade therapy for malignant melanoma brain metastases: mechanisms, challenges, and prospects. *Front. Immunol*, 2025, Vol. 16, pp. 29879. doi: 10.3389/fimmu.2025.1629879.
63. Finn O. J. The dawn of vaccines for cancer prevention. *Nat Rev Immunol*, 2018, Vol. 18, No. 3, pp. 183–194. doi: 10.1038/nri.2017.140.
64. Sahin U., Tureci O. Personalized vaccines for cancer immuno-therapy. *Science*, 2018, Vol. 359(6382), pp. 1355–1360. doi: 10.1126/science.aar7112.
65. Wculek S. K., Cueto F. J., Mujal A. M., et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2020, Vol. 20, No. 1, pp. 7–24. doi: 10.1038/s41577-019-0210-z.
66. Горяев А. А., Савкина М. В., Обухов Ю. И. и др. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и специфические аспекты клинических исследований // *Биопрепараты, Профилактика, Диагностика, Лечение*. 2019. Т. 19, № 2. С. 72–80 [Goryaev A. A., Savkina M. V., Obukhov Yu. I., et al. DNA and RNA vaccines: current status, quality requirements and specific aspects of preclinical studies. *Biopreparations, Prevention, Diagnosis, Treatment*, 2019, Vol. 19, No. 2, pp. 72–80 (In Russ.)]. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80.
67. Vormehr M., Tureci O., Sahin U. Harnessing tumor mutations for truly individualized cancer vaccines. *Annu Rev Med*, 2019, Vol. 70, pp. 395–407. doi: 10.1146/annurev-med-042617-101816.
68. Хмара М. Е., Жукова Т. В., Гудков В. Г. Молекулярные аспекты вирусиндуцированного канцерогенеза и терапии новообразований // *Медицинские новости*. 2015. № 12. С. 14–17 [Khmara M. E., Zhukova T. V., Gudkov V. G. Molecular aspects of virus-induced carcinogenesis and neoplasm therapy. *Meditinskieskie novosti*, 2015, No. 12, pp. 14–17 (In Russ.)].
69. Fu Y., Tang R., Zhao X. Engineering cytokines for cancer immunotherapy: a systematic review. *Front Immunol*, 2023, Vol. 14, No. 12, pp. 18082. doi: 10.3389/fimmu.2023.1218082.

70. Kong W. Y., Soderholm A., Brooks A. J., et al. Harnessing cytokine immunocomplexes and cytokine fusion proteins for cancer Therapy: Mechanisms and clinical potential. *Cancer Treat Rev*, 2025, Vol. 136, pp. 102937. doi: 10.1016/j.ctrv.2025.102937.
71. Safaei S., Yari A., Pourbagherian O., et al. The role of cytokines in shaping the future of Cancer immunotherapy. *Cytokine*, 2025, Vol. 189, pp. 156888. doi: 10.1016/j.cyto.2025.156888.
72. Smestad J., Rieth J., Laux D., et al. The evolution, current landscape, and future prospects of oncolytic virotherapy in melanoma: talimogene laherparepvec and beyond. *Cells*, 2025, Vol. 14, pp. 1620. doi: 10.3390/cells14201620.
73. Bommareddy P. K., Shettigar M., Kaufman H. L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2018, Vol. 18, No. 8, pp. 498–513. doi: 10.1038/s41577-018-0014-6.
74. Лелявин К. Б., Дворниченко В. В. Внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ в комплексном лечении немышечно-скелетного инвазивного рака мочевого пузыря // *Сибирский медицинский журнал*. 2010. № 4. С. 5–8 [Lelyavin K. B., Dvornichenko V. V. Intravesical immunotherapy with BCG vaccine in complex treatment non-musculoskeletal invasive bladder. *Cancer Siberian Medical Journal*, 2010, No. 4, pp. 5–8 (In Russ.)].
75. Mayer K., Antin D. The graft versus leukemia effect: donor lymphocyte infusions and cellular therapy. *Front. Immunol*, 2024, Vol. 5, No. 15, pp. 1328858. doi: 10.3389/fimmu.2024.1328858.
76. Roy D., Gilmour C., Patnaik S., et al. Combinatorial blockade for cancer immunotherapy: targeting emerging immune checkpoint receptors. *Front. Immunol*, 2023, Vol. 4, No. 14, pp. 1264327. doi: 10.3389/fimmu.2023.1264327.
77. McDougal L. M., Baker F. L., Gustafson M. P., et al. Exercise-mobilized donor lymphocyte infusions enhanced with cytokine stimulation for the prevention and treatment of leukemic relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Front Immunol*, 2025, Vol. 16, p. 1563972. doi: 10.3389/fimmu.2025.1563972.
78. Wang Y., Shi H., Hu J. Targeting the PD-1/PD-L1 cancer immune evasion axis: challenges and emerging strategies. *Front in Pharmacol*, 2020, Vol. 11, No. 59, pp. 1188. doi: 10.3389/fphar.2020.591188.