

**Стратегия применения эффекторов противоопухолевого иммунитета в иммунотерапии злокачественных новообразований**

онкоиммунология

И. Ж. Шубина, М. В. Киселевский, Л. В. Демидов  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

По данным ряда клинических исследований применение иммунотерапии после хирургической резекции опухоли увеличивает безрецидивный период, в некоторых случаях наблюдается стабилизация процесса злокачественного роста опухоли или регрессия метастазов. Для адоптивной иммунотерапии используют получаемые *ex vivo* под воздействием различных агентов эффекторы врожденного и приобретенного иммунитета (натуральные киллеры, Т-лимфоциты, цитотоксические Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль Т-клетки, НКТ-клетки, дендритные клетки).

Цель работы. Изучение особенностей дифференцировки эффекторов противоопухолевого иммунитета под воздействием активационных факторов различной природы и экспериментальное обоснование новой стратегии применения адоптивной иммунотерапии злокачественных новообразований.

Методы исследования: проточная цитометрия, иммуномагнитная сепарация, иммуноцитохимия, МТТ-тест, иммуноферментный анализ.

В результате многопрофильного исследования разработана двух-стадийная методика экстракорпоральной генерации активированных натуральных киллерных клеток, которая позволяет получить стандартизованную по основным морфологическим, иммунофенотипическим и функциональным свойствам смешанную популяцию эффекторных иммунокомпетентных клеток. Были также охарактеризованы культуры активированных эффекторных клеток, генерируемые из различных источников (плевральный экссудат, селезенка после спленэктомии при радикальной операции рака желудка, паратуморальные участки печени). Показано, что под влиянием отечественных иммуномодулирующих препаратов различного механизма действия («Ронколейкин», «Дикарбамин», поликомпонентная вакцина «Иммуновак-ВП4», «Нейпоген», «Бивален», «Галавит») в культуре мононуклеарных лейкоцитов периферической крови человека происходит стимуляция эффекторов иммунитета, обладающих характеристикой смешанной популяции активированных натуральных киллерных клеток. Проведены пилотные клинические исследования по применению иммунотерапии с использованием экстракорпорально генерируемых активированных лимфоцитов, которые показали ее удовлетворительную переносимость и высокую эффективность при лечении метастатических плевритов. Использование дендритных клеток в экспериментальных исследованиях позволило установить минимальную прививочную дозу, при которой выявлен протективный противоопухолевый эффект при вакцинации дендритными клетками, пульсированными лизатом аутологичной опухоли; показано преимущество комбинированной иммунотерапии с применением активированных ИЛ-2 лимфоцитов и нагруженных опухолевым лизатом дендритных клеток.

Современная стратегия применения эффекторов противоопухолевого иммунитета подразумевает получение и контроль качества стандартной культуры активных иммунокомпетентных клеток; выявление чувствительных к иммунотерапии форм злокачественных новообразований; создание наиболее эффективного соотношения эффектор/мишень, которое достигается при локорегионарном воздействии или при максимальной опухолевой циторедукции; в результате иммунотерапевтического воздействия происходит активная стимуляция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета.