

кишечника наоборот уменьшается что, вероятно, связано с различным механизмом иммунного ответа и патогенезом данных злокачественных новообразований. Также можно сделать вывод о том, что высокий уровень иммунорегуляторных молекул MICA, лигандов NKG2D и увеличение их концентрации в сыворотке крови при метастазировании, а также повышение процента цитотоксических лимфоцитов и NKG2D<sup>+</sup>NK-клеток, у большинства больных ЗНАО может служить фактором неблагоприятного прогноза.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14-35-00105) и гранта Президента НШ-9069.2016.4.

### ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АКТИВИРОВАННЫМИ ЦИТОТОКСИЧЕСКИМИ ЛИМФОЦИТАМИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Абакушина Е.В.<sup>1</sup>, Пасова И.А.<sup>1</sup>, Козлов И.Г.<sup>2,3</sup>, Каприн А.Д.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ, Обнинск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ, Обнинск, Россия

Как известно, методы иммунотерапии, основанные на стимуляции лимфоцитов опухолевым антигеном, цитокинами, индукторами пролиферации и дифференцировки или сочетанием данных воздействий достаточно известны и хорошо себя зарекомендовали при лечении различных злокачественных новообразований. В данной работе представлен опыт применения адоптивной иммунотерапии (АИТ) аутологичными активированными цитотоксическими лимфоцитами у различных онкологических больных после комплексного лечения.

**Цель.** Оценка переносимости и эффективности АИТ у онкологических больных на различных этапах противоопухолевой терапии.

**Материалы и методы.** АИТ была проведена 82 онкологическим больным обоего пола с морфологически под-

твержденным диагнозом, подписавшим информированное согласие (табл.).

Для получения большого количества активированных лимфоцитов выделенные из периферической крови больного мононуклеарные клетки культивировали на протяжении 10-14 дней в питательной среде с добавлением IL-2 и IL-15 в CO<sub>2</sub> инкубаторе во влажной атмосфере при 37 °С. Введение клеток в количестве от 2 до 20 млн проводили каждые 2-3 дня. Далее АИТ продолжали клеточным продуктом по индивидуальной схеме. Исследование было одобрено этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

**Результаты.** В работе клинически доказана эффективность применения АИТ с использованием активированных аутологичных лимфоцитов среди которых доля НК-клеток составляла от 30 до 98%, а цитотоксических лимфоцитов более 70%. Побочных явлений выявлено не было. Появлении реактивных лимфоузлов является отражением процесса активации лимфоцитов *in vivo* во вторичных лимфоидных органах. Результаты исследования показали эффективный ответ на терапию у больных меланомой в 9,8% случаев, стабилизацию болезни у большей части пациентов в 58,8% случаев. У больных с ОЖКТ в 42,9% наблюдалась стабилизация процесса. У одной пациентки был зафиксирован частичный ответ. У больных раком легкого, РМЖ и РЛ диагностирована стабилизация процесса в 70% случаев. Таким образом, среди 82 онкологических больных объективный эффект достигнут у 7,3% больных, а стабилизация процесса зафиксирована более чем у половины испытуемых в 56,1% случаев. У пациентов без объективного ответа на АИТ отмечено увеличение продолжительности безрецидивного периода, контроль над опухолью достигнут у 46 пациентов (56,1%). Большинство больных отмечали уменьшение побочных эффектов от химиотерапии, которые ранее проявлялись наличием диспепсии, тошноты, рвоты, нарушением дефекации, депрессией и упадком сил.

**Заключение.** АИТ активированными аутологичными цитотоксическими лимфоцитами является безопасным методом лечения. Проведение АИТ у онкологических больных с неблагоприятным прогнозом наиболее эффективна при минимальном объеме опухолевой массы и при продолжительном (более 2-х месяцев) и непрерывном лечении без длительных перерывов в курсах АИТ. Положительные отзывы пациентов дают основание полагать, что АИТ активированными лимфоцитами может применяться для улучшения качества жизни онкологических больных.

ТАБЛИЦА (К ТЕЗИСАМ АБАКУШИНОЙ Е.В. И ДР.)

Нозология/ характеристика	Группа I	Группа II	Группа III			Всего
	Меланома	Опухоли ЖКТ	Рак молочной железы	Рак почки	Рак легкого	
Количество пациентов, чел. (%)	51 (62,2)	21 (25,6)	5 (6,1)	4 (4,9)	1 (1,2)	82 (100)
Средний возраст (интервал), лет	52±13 (26-82)	54±13 (25-79)	54±15 (36-79)	57±8 (48-66)	60	56±12 (26-82)
Наличие метастазов, чел. (%)	43 (84,3)	15 (71,4)	3 (60)	4 (100)	1 (100)	63 (75,9)
Количество курсов АИТ	107	40	12	5	3	170
Время наблюдения (интервал), мес.	11,8 (1-33)	13,9 (4-37)	12,7 (2-30)	21,5 (6-28)	12	14,4 (1-37)

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14-35-00105) и гранта Президента НШ-9069.2016.4.

## ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Авдеева Ж.И.<sup>1</sup>, Солдатов А.А.<sup>1</sup>, Киселевский М.В.<sup>2</sup>,  
Бондарев В.П.<sup>1</sup>, Меркулов В.А.

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Министерства  
здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им.  
Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,  
Москва, Россия

Онкологические заболевания в большинстве промышленно развитых стран занимают второе место по причинам летального исхода вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на значительные успехи клинической онкологии, многие вопросы лекарственной терапии остаются нерешенными. Используемые для химиотерапии препараты подавляют пролиферацию всех быстро делящихся клеток. В отличие от них препараты таргетной терапии воздействуют на конкретные молекулы, задействованные в механизмах канцерогенеза и роста опухолей. Для таргетной терапии в основном используются биотерапевтические препараты с иммуноотропной направленностью действия. Эффективность таких препаратов обеспечивается за счет формирования и стимуляции противоопухолевого иммунитета или за счет направленного действия, вызывающего подавление роста, гибель опухолевых клеток или нарушение васкуляризации опухолевой ткани. Современные достижения биотехнологии позволили разрабатывать лекарственные препараты моноклональных антител (МкАТ), обладающих направленным действием на опухолевые клетки, ростовые факторы или стимулирующих противоопухолевый иммунитет. При разработке препарата МкАТ с противоопухолевой активностью, прежде всего, проводят исследования по определению антигена (АГ), локализованного на поверхности опухолевой клетки, либо рецепторов, участвующих в передаче активационных сигналов. При этом следует учитывать следующее – АГ должен экспрессироваться преимущественно на опухолевых клетках, принимать важное участие в развитии опухоли и быть представленным на клетках наиболее часто встречающихся опухолей. Основные трудности при разработке противоопухолевых препаратов МкАТ связаны с гетерогенностью опухолевых АГ, «нежелательной» иммуногенностью МкАТ и способностью опухолей включать механизмы «ускользания» от противоопухолевого иммунитета. Вследствие генетической нестабильности в клетках опухолевой ткани происходят частые мутации, что сопровождается изменением поверхностных АГ и уровнем их экспрессии, в связи с этим препараты МкАТ могут терять клиническую эффективность. Для снижения «нежелательной» иммуногенности с целью повышения эффективности и снижения безопасности разрабатывают препараты МкАТ, структура которых приближена или полностью соответствует структуре иммуноглобулина (Ig) человека. Однако даже в этом случае нельзя в полной мере прогнозировать проявление иммуногенности МкАТ при клиническом применении. За счет продукции метаболитов, иммуносуппрессиру-

ющих цитокинов, хемокинов опухолевые клетки, а также клетки микроокружения опухоли способны блокировать развитие иммунного ответа на любом из его этапов, обеспечивая иммунотолерантность опухолей. Одним из механизмом, обеспечивающих недоступность клеток опухоли для воздействия цитотоксических Т-Лф, является потеря экспрессии молекул ГКГ, участвующих в формировании комплекса с опухолевым АГ, распознаваемым Т-Лф. Отсутствие экспрессии молекул ГКГ чаще наблюдается на клетках наиболее злокачественных опухолей. Опухолевые клетки могут экспрессировать молекулы Fas лиганда (известного как «фактор смерти») и вызывать ответный апоптоз иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих Fas молекулы, в частности, цитотоксических Т-Лф, нормальных киллеров и ДК. Клетки опухоли способны продуцировать вещества, подавляющие функциональную активность ДК, направляя дифференцировку Т-Лф по Th2-фенотипу, снижать количество клеток Th1-фенотипа, более необходимого с точки зрения формирования цитотоксических клеток; подавлять механизмы внутриклеточной передачи сигналов, что затрудняет активацию Т-клеток. Продукция опухолевыми клетками трансформирующего фактора роста (TGF-β) приводит и подавлению активности, как Т-Лф, так и АПК; синтез фактора ангиогенеза опухолей (FAO) стимулирует развитие сосудов и способствует инвазивному, росту опухолевой ткани; продукция IL-1β, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и GM-CSF стимулирует пролиферацию иммуносупрессивных миелоидных клеток. Синтез веществ, проявляющих иммуносупрессивную активность, ингибирующих функциональные свойства ДК, как АПК, а также определяющих путь дифференцировки Т-клеток, существенно влияет на развитие и реализацию противоопухолевого иммунного ответа. В основе механизма действия лекарственных препаратов МкАТ нового поколения лежит их способностью вызывать активацию цитотоксических Т-Лф, осуществляющих естественную иммунную защиту от опухолевых процессов, и воздействовать на механизмы подавляющие их активность. К таким препаратам относятся МкАТ, воздействующие на лиганды, подавляющие активность Т-Лф (лиганд-1 программируемой гибели клеток (PD-L1) и костимулирующие молекулы, такие как CTLA-4). Успешно применяются препараты МкАТ, специфичные к опухолеассоциированным АГ, ростовым факторам, конъюгированные препараты.

## СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Багина У.С.<sup>1</sup>, Игнатъев Ю.С.<sup>2</sup>, Волкова Т.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный  
университет», Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер»,  
Петрозаводск, Россия

Исследования последних лет показали, что рост большинства злокачественных опухолей сопровождается значительными нарушениями различных звеньев иммунного ответа организма. Традиционно роль иммунной системы в патогенезе онкологических заболеваний рассматривают в аспекте ее взаимодействия с опухолью, направленного на отторжение злокачественного новообразования, либо способствующего его росту и прогрессии. Главную роль