

© Коллектив авторов, 2024

Стахеева М.Н.¹, Богдашин И.В.², Тарабановская Н.А.¹,
Григорьев Е.Г.¹, Алексанян А.З.³

Клинический случай ингаляционного применения цитокинов у больной раком молочной железы с образованиями в легком неясного генеза

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 634050, г. Томск, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Клиника иммунопатологии «Мира», 644041, г. Омск, Российская Федерация

³ Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», 125047, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Цитокины могут быть эффективными инструментами для иммунотерапии опухолей, однако при привычных путях введения – внутривенной инфузии и внутримышечных или подкожных инъекциях (при системном введении) – небольшая часть введенных цитокинов может достигать клеток-мишеней в органах респираторной системы.

Цель работы – продемонстрировать возможность профилактики метастазов рака молочной железы (РМЖ) с помощью цитокиновых препаратов и представить алгоритм ведения пациента.

Материал и методы. Использован ингаляционный способ введения фармакопейных цитокинов (фактор некроза опухолей – тимозин альфа-1 рекомбинантный – Рефнот; интерферон гамма человеческий рекомбинантный – Ингарон; интерферон альфа-2b – Реаферон; интерлейкин 2 – Ронколейкин) для профилактики развития метастазов в легких у пациентки после мастэктомии по поводу РМЖ, находящейся на динамическом наблюдении, с подозрением на метастазы в легком.

Результаты. После трех проведенных курсов цитокинотерапии ранее отмечавшихся микроузлов по результатам ПЭТ-КТ не выявлено. Данных за свежие очаговые и инфильтративные изменения в легких тоже не зарегистрировано. Повышения температуры и других нежелательных явлений не наблюдалось.

Заключение. Ингаляционно вводимые лекарственные препараты цитокинов могут рассматриваться как инструмент целенаправленной и лучше переносимой комплексной превентивной противоопухолевой иммунотерапии у пациентов с подозрением на метастатические поражения органов дыхания.

Ключевые слова: рак молочной железы; гематогенное метастазирование; фактор некроза опухоли; тимазин; интерферон гамма; интерферон альфа; интерлейкины

Статья получена 05.05.2024. Принята в печать 05.06.2024.

Для цитирования: Стахеева М.Н., Богдашин И.В., Тарабановская Н.А., Григорьев Е.Г., Алексанян А.З. Клинический случай ингаляционного применения цитокинов у больной раком молочной железы с образованиями в легком неясного генеза. Иммунология. 2024; 45 (3): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-3-321-328>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Разработка концепции работы – Стахеева М.Н., Богдашин И.В.; обработка данных – Стахеева М.Н.; анализ данных – Стахеева М.Н., Богдашин И.В.; составление и структурирование черновика рукописи – Стахеева М.Н., Богдашин И.В.; клиническое наблюдение и описание – Богдашин И.В., Тарабановская Н.А., Григорьев Е.Г.; написание текста статьи – Стахеева М.Н.; окончательное утверждение публикуемой версии – Стахеева М.Н., Богдашин И.В., Алексанян А.З.

Для корреспонденции

Стахеева Марина Николаевна –
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной
онкологии и иммунологии,
ФГБНУ Томский НИМЦ РАН
Минобрнауки России,
Томск, Российская Федерация
Email: stakheyevam@oncology.tomsk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0601-2240>

Stakheyeva M.N.¹, Bogdashin I.V.², Tarabanovskaya N.A.¹, Grigoriev E.G.¹, Aleksanyan A.Z.³

A clinical case of inhaled cytokine use in a patient with breast cancer and lung tumors of unknown origin

¹ Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 634050, Tomsk, Russian Federation

² Clinic of Immunopathology «Mira» Ltd., 644041, Omsk, Russian Federation

³ «OncoCare Clinic 308» Ltd., 125047, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Cytokines can be an effective tool for immunotherapy of tumors, however, by the usual routes of administration – intravenous infusion and intramuscular or subcutaneous injections (systemic administration) – a small part of the injected cytokines can reach target cells in the organs of the respiratory system.

Aim – to demonstrate the possibility of prevention of breast cancer metastases using cytokine drugs and to present an algorithm for patient management.

Material and methods. An inhalation method of administration of pharmacopoeial cytokines (Refnot, Ingaron, Reaferon, Roncoleukin) was used to prevent the development of lung metastases in a patient with breast cancer who is under dynamic observation for suspected lung metastases.

Results. After 3 courses of cytokinotherapy, previously noted micro-nodes were not detected by PET-CT methods. Data for recent focal and infiltrative changes in the lungs were also not recorded. There was no increase in temperature or other adverse events.

Conclusion. Inhaled cytokine drugs can provide the approach of targeted and better tolerated comprehensive preventive antitumor immunotherapy in patients with possible respiratory metastases.

Keywords: breast cancer; hematogenous metastasis; tumor necrosis factor; thymosin; interferon gamma; interferon alpha; interleukins

Received 05.05.2024. Accepted 05.06.2024.

For citation: Stakheyeva M.N., Bogdashin I.V., Tarabanovskaya N.A., Grigoriev E.G., Aleksanyan A.Z. A clinical case of inhaled cytokine use in a patient with breast cancer and lung tumors of unknown origin. *Immunologiya*. 2024; 45 (3): 321–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-3-321-328> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

Author's contribution. Development of the concept of work – Stakheyeva M.N., Bogdashin I.V.; data processing – Stakheyeva M.N.; data analysis – Stakheyeva M.N., Bogdashin I.V.; drafting and structuring of the draft manuscript – Stakheyeva M.N., Bogdashin I.V.; clinical observation and description – Bogdashin I.V., Tarabanovskaya N.A., Grigoriev E.G.; writing the text of the article – Stakheyeva M.N.; final approval of the published version – Stakheyeva M.N., Bogdashin I.V., Aleksanyan A.Z.

Введение

Прогрессирование рака молочной железы (РМЖ) в форме гематогенного метастазирования – основная причина смертности от данного заболевания [1–3]. В настоящее время значительная часть диагностических и терапевтических мероприятий направлена на раннее выявление и профилактику гематогенных метастазов [2, 4–6]. Однако эти мероприятия не приводят к 100 % эффективности: метастазы развиваются в 30 % случаях [7, 8]. Более того, в ряде неопределенных случаев врачи предпринимают тактику наблюдения до достижения очевидной манифестации метастазов, избегая преждевременного и неправомерного применения циторедуктивных методов лечения.

Однако возможен другой, неагрессивный подход – использование противоопухолевых ресурсов собственной иммунной системы. В настоящее время терапевтические стратегии, основанные на использовании иммунологических механизмов, завоевали устойчивую позицию и являются «золотым стандартом» в лечении широкого ряда злокачественных опухолей [9].

Недавние исследования показывают, что подавление передачи сигналов интерферонов – важный механизм избегания противоопухолевого иммунитета при метастазировании рака. Соответственно, восстановление передачи сигналов интерферонов и выработка интерферонов в опухолевых клетках с высокой степенью метастазирования подавляет их способность

For correspondence

Marina N. Stakheyeva – MD, PhD,
Leader Researcher of the Laboratory
of Molecular Oncology and Immunology,
Tomsk NRC of RAS,
MSHE of Russia, Tomsk,
Russian Federation
Email: stakheyevam@oncology.tomsk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0601-2240>

образовывать метастазы. Это указывает на важную роль интерферон-индуцированной активации противоопухолевых иммунных реакций при подавлении метастазирования [10].

Описание клинического случая 45-летней женщины с диагностированным в 2020 г. первичным РМЖ справа (T2N0M0, люминальный В подтип, Her2neu+, BRCA-отрицательный) представлено как пример оценки состояния иммунной системы и последующей цитокинотерапии для предотвращения развития гематогенных метастазов.

Цель работы – продемонстрировать эффективность профилактики метастазов РМЖ с помощью цитокиновых препаратов и представить алгоритм ведения пациента.

Материал и методы

Описание истории болезни. Пациентка М., 45 лет, считает себя больной с октября 2020 г., когда самостоятельно обнаружила выделение коричневатой жидкости из правого соска. При обращении в Томский областной онкологический диспансер пациентке был диагностирован РМЖ справа, стадии ПА T2NxM0, люминальный В подтип, Her2neu+.

Иммуногистохимическое исследование от 23.10.20: ER – 8 баллов (положительная), PrR – 8 баллов (положительная), пролиферативная активность 26 %, с диффузным распределением Ki67-позитивных клеток. BRCA-отрицательный.

03.11.2020 выполнена радикальная мастэктомия по Маддену справа, уточнена стадия (T2N0M0).

Гистологическое исследование послеоперационного материала от 10.11.2020: на границе внутренних квадрантов ближе к центральному сегменту опухоль звездчатого вида, деревянистой плотности; в пределах взятого материала – инфильтрирующая протоковая карцинома молочной железы, G2; за пределами описанного – дольковая и протоковая гиперплазия ткани молочной железы с фокусами тяжелой дисплазии протокового эпителия и очагами мазоплазии; в лимфоузлах подмышечной клетчатки и подключичной клетчатки – фолликулярная гиперплазия, гистиоцитоз синусов, очаговый липоматоз паракортикальной зоны; по границам резекции, в сосудах и периневрально клеток опухоли не найдено. T2N0M0.

В соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO в послеоперационном периоде с 30.11.2020 по 04.03.2022 проведено 4 курса АС, 4 курса химиотаргетной терапии доцетаксел + трастузумаб, 17 курсов таргетной терапии трастузумабом в монорежиме. Выполнена медикаментозная овариальная супрессия аналогами лутеинизирующего рилизинг-гормона (гозерелин). Проведение 16-го курса таргетной терапии трастузумабом было отсрочено в связи с положительным тестом на COVID-19, далее лечение продолжено.

Консилиум врачей Томского областного онкологического диспансера принял решение о динамическом наблюдении. При этом пациентка испытывала субъективное ухудшение состояния (слабость, утомляе-

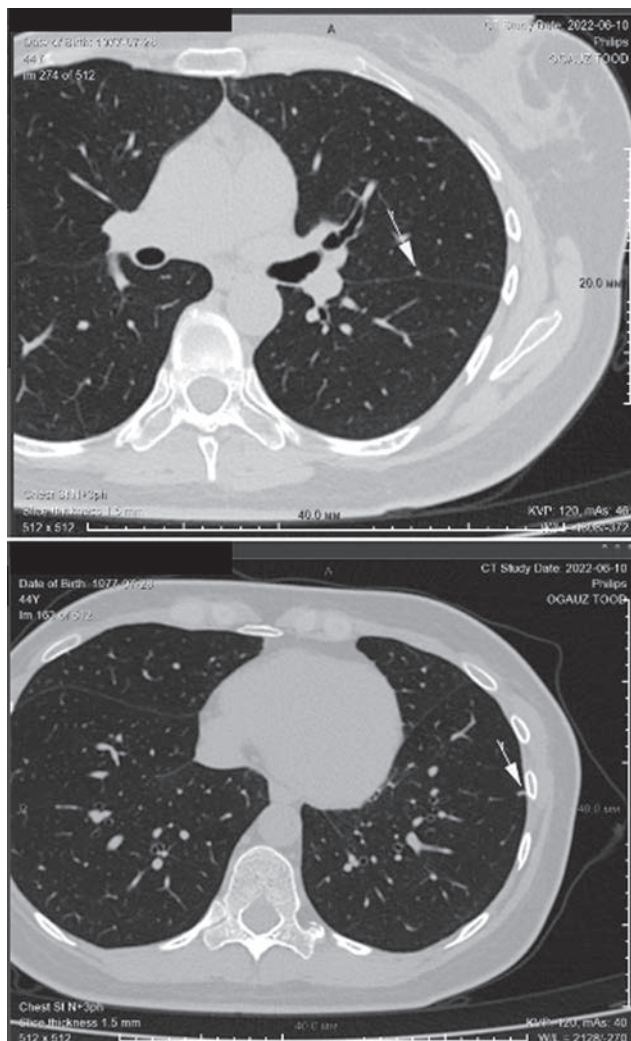


Рис. 1. Результат КТ-исследования до начала цитокинотерапии

мость, боль в груди), отмечала небольшую потерю веса. Пациентка самостоятельно обратилась в Научно-исследовательский институт онкологии в лабораторию молекулярной онкологии и иммунологии для оценки состояния иммунной системы и ее последующей коррекции для предотвращения развития гематогенных метастазов.

Пациентка подписала информированное согласие на получение терапии, не входящей в стандарты лечения, и на предоставление клинических данных для научной оценки и публикации, была ознакомлена с рисками и полной информацией, касающейся иммунотерапии и иммунодиагностики.

Инструментальные исследования. При проведении магнитно-резонансной томографии грудной мышцы (15.12.2020), позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ; 08.01.2021), ультразвукового исследования (УЗИ) молочной железы и лимфатических узлов (22.03.2021), УЗИ и рентгенографии органов грудной клетки (09.09.2021) признаков прогрессирования не выявлено. КТ органов грудной клетки,

Таблица 1. Показатели состояния иммунной системы у пациентки на момент обнаружения микроузлов в левом легком в июне 2022 г.

Показатель	Значение	Метод
CD3 ⁺ -клетки, %	70	Проточная цитометрия
CD4 ⁺ -клетки, %	39	Проточная цитометрия
CD8 ⁺ -клетки, %	27	Проточная цитометрия
CD16 ⁺ /CD56 ⁺ -клетки, %	18	Проточная цитометрия
CD19 ⁺ -клетки, %	12	Проточная цитометрия
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,46	Проточная цитометрия
IgM, г/л	0,57	Иммуноферментный анализ
IgA, г/л	1,6	Иммуноферментный анализ
IgG, г/л	6,9	Иммуноферментный анализ
НСТ спонтанный, %	12	Микроскопия
НСТ стимулированный, %	59	Микроскопия

Примечание. Здесь и в табл. 2 НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия.

выполненная 10.06.2022, выявила наличие мелких солидных узелков в левом легком (рис. 1). Увеличения внутригрудных лимфатических узлов, как и других признаков прогрессирования при УЗИ молочных желез и КТ области послеоперационного рубца, не выявлено.

Иммунологические исследования. Разработан оригинальный метод, позволяющий оценить интегральное состояние иммунной системы и на основании этого проводить стратификацию пациентов по риску прогрессирования заболевания или эффективности ответа на конвенциональную и иммунотерапию [11–13]. Метод основан на способе визуализации данных NovoSpark Corporation (Канада) [14].

Поскольку у пациентки отмечены микроузлы в легком с подозрением на метастазы (см. рис. 1), использовали модель, позволяющую оценить целесообразность применения цитокинотерапии в данном клиническом случае. Модель включала 11 показателей, наиболее доступных в клинической практике и отражающих состояние основных звеньев клеточного и гуморального иммунного ответа (иммунной системы) (табл. 1).

Модель представляет области благоприятного и неблагоприятного состояния иммунной системы у боль-

ных РМЖ, ранее полученные эмпирическим путем многолетних наблюдений за клиническим течением и ответом на терапию, относительно которых происходит классификация конкретного случая. Параметры иммунной системы, представленные в табл. 1, были определены установленными стандартами методами и обработаны программным продуктом NovoSpark Visualizer (NovoSpark Corp., Канада). Программа сгенерировала визуальный образ, характеризующий определенное расположение в пространстве многомерных данных. Результаты стратификации представлены на рис. 2.

Состояние иммунной системы пациентки характеризовалось как благоприятное для проведения иммунотерапевтических мероприятий. Данный факт был истолкован нами как ресурс для применения курса коррекции противоопухолевой активности иммунной системы с целью превентивного воздействия на микроузлы в левом легком.

Цитокинотерапия. Цитокиновые препараты обладают противоопухолевыми свойствами, реализующимися различными механизмами: блокировкой ангиогенеза, усилением цитотоксичности клеток естественных киллеров, а также прямым апоптотическим действием в отношении опухолевой ткани [15–23].

Для лечения пациентки применяли фармакопейные цитокиновые препараты Ронколейкин-2 (интерлейкин 2), Рефнот (фактор некроза опухолей – тимозин альфа-1 рекомбинантный), Ингарон (интерферон гамма человеческий рекомбинантный), Реаферон ЕС (интерферон альфа-2b). С целью снижения системной экспозиции и повышения концентрации препаратов непосредственно в месте введения препараты вводили ингаляционно.

В июне-августе 2022 г. пациентке было проведено 3 курса иммуноцитокотерапии по следующей схеме: 1-й день – Ронколейкин 500 000 ЕД ингаляционно (0,5 мл препарата растворить в 4 мл физраствора, ингалировать через небулайзер); 2-й день – Ингарон 500 000 ЕД ингаляционно (растворить в 4 мл физраствора, ингалировать через небулайзер); 3-й день – Реаферон 1 000 000 ЕД ингаляционно (содержимое

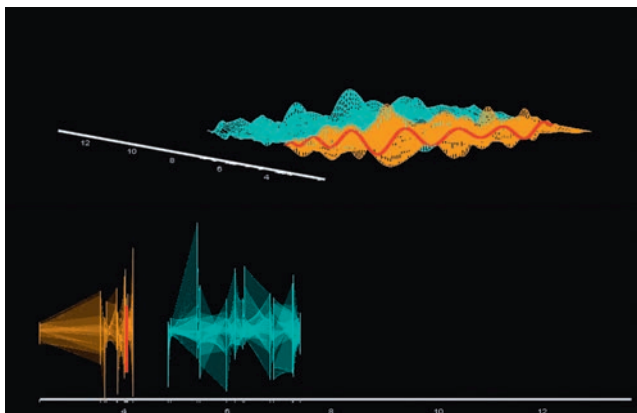


Рис. 2. Расположение образа интегрированного состояния иммунной системы у пациентки на момент обнаружения микроузлов в левом легком в июне 2022 г.

Таблица 2. Показатели состояния иммунной системы у пациентки после проведения цитокинотерапии (август 2022 г.)

Показатель	Значение	Метод
CD3 ⁺ -клетки, %	66	Проточная цитометрия
CD4 ⁺ -клетки, %	38	Проточная цитометрия
CD8 ⁺ -клетки, %	25	Проточная цитометрия
CD16 ⁺ /CD56 ⁺ -клетки, %	22	Проточная цитометрия
CD19 ⁺ -клетки, %	10	Проточная цитометрия
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	Проточная цитометрия
IgM, г/л	0,5	Иммуноферментный анализ
IgA, г/л	1,13	Иммуноферментный анализ
IgG, г/л	5,7	Иммуноферментный анализ
НСТ спонтанный, %	17	Микроскопия
НСТ стимулированный, %	50	Микроскопия

2 ампул по 500 тыс. ЕД растворить в 4 мл физраствора, ингалировать через небулайзер); 4-й день – Рефнот 100 000 ЕД ингаляционно (растворить в 4 мл физраствора, ингалировать через небулайзер); 5–7-й день – перерыв.

Результаты

Динамика иммунологического профиля

11 августа 2022 г. выполнена повторная оценка состояния иммунной системы. Показатели иммунного статуса и результат прогноза клинического течения представлены в табл. 2 и на рис. 3.

После проведения цитокинотерапии отмечено некоторое снижение относительного содержания зрелых CD3⁺-Т-лимфоцитов периферической крови, однако относительное содержание CD16⁺/56⁺-НК-клеток увеличилось. Наблюдалось снижение содержания иммуноглобулинов всех трех исследованных классов (IgG, IgA, IgM). Показатели спонтанной активности нейтрофилов, исследованные в тесте восстановления НСТ, выросли, но уровень функциональной активности при стимуляции нейтрофилов зимозаном снизился: 50 % после цитокинотерапии в сравнении с 59 % до начала терапии (см. табл. 1 и 2).

Однако, несмотря на некоторые изменения иммунного статуса пациентки, интегральное состояние иммунной системы по-прежнему характеризовалось как благоприятное для продолжения иммунотерапии.

Динамика изменений в легком

Состояние иммунной системы было подкреплено клиническим эффектом – уменьшением, а впоследствии полной элиминацией очагов в легком и заменой их на фиброзные образования.

Результаты спиральной КТ от 16.12.2022 г. (рис. 4), ПЭТ от 24.03.2023 и 05.06.2023 констатировали умеренно выраженные фиброзные изменения легких, плевроапикальные и плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон. Ранее отмечавшихся микроузлов не выявлено. Данных за свежие очаговые и инфильтративные изменения в легких не зарегистрировано. Пациентка продолжает лечение.

Оценка переносимости цитокинотерапии

Ингаляционное введение препаратов переносилось хорошо. Повышения температуры и других нежелательных явлений не наблюдалось.

Обсуждение

Метастазы могут элиминироваться посредством иммунной системы. Для этого иммунная система должна обладать необходимыми ресурсами. В настоящее время многими исследованиями проанализировано состояние иммунной системы для проведения эффективной противоопухолевой терапии, конвенциональной и иммунотерапии [24–28].

На наш взгляд, функциональная и морфологическая состоятельность иммунной системы является необходимым условием для успешной реализации противоопухолевой терапии и благоприятного клинического течения онкологического заболевания. Важное условие эффективного проведения иммунотерапии – наличие определенных пластических и функциональных ресурсов иммунной системы как единой интегральной гомеостатической системы организма, обеспечивающей возможность адаптации как к злокачественному росту, так и проводимому противоопухолевому лечению.

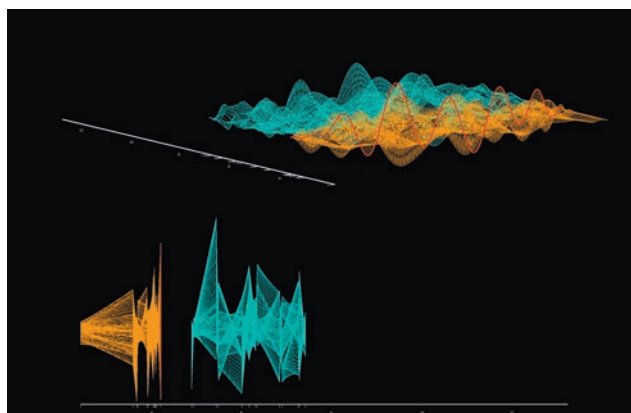


Рис. 3. Расположение образа интегрированного состояния иммунной системы у пациентки в сентябре 2022 г.

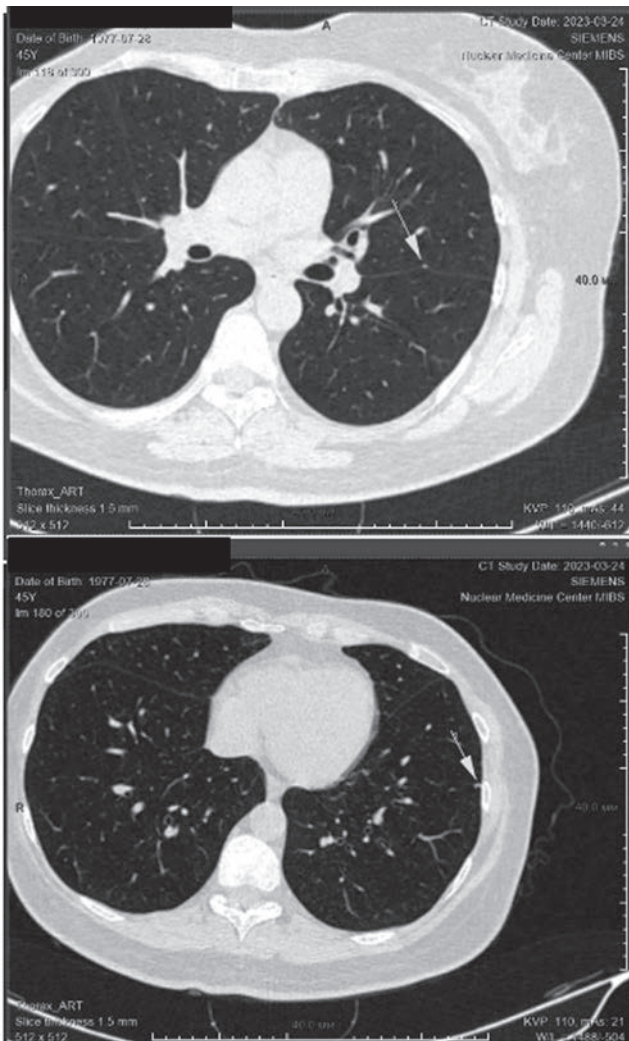


Рис. 4. Результат КТ-исследования через 3 мес цитокинотерапии

При этом, вероятно, осуществление противоопухолевой защиты (иммунного ответа на опухоль и метастазы, в частности) требует дополнительных корректирующих мер. Тогда наличие адаптационного ресурса, отражаемого как благоприятное интегральное состояние, позволяет успешно провести эту коррекцию.

Известно, что цитокины могут быть эффективными инструментами иммунотерапии опухолей, однако при при-

вычных путях введения – внутривенной инфузии и внутримышечных или подкожных инъекциях (при системном введении) – небольшая часть введенных цитокинов может достигать клеток-мишеней в легких и в других органах.

Показано, что легкие, хотя и представляют собой один из органов с самой большой эндотелиальной поверхностью в организме, поглощают и метаболизируют незначительный объем циркулирующих в крови интерферонов [29, 30]. Кроме того, их системное воздействие зачастую сопровождается побочными эффектами: лихорадкой, миалгией, астенией. В связи с этим мы использовали ингаляционный способ введения фармакопейных цитокиновых препаратов Ронколейкин-2 (интерлейкин 2), Рефнот (фактор некроза опухолей – тимозин альфа-1 рекомбинантный), Ингарон (интерферон гамма человеческий рекомбинантный), Реаферон ЕС (интерферон альфа-2b) с целью снижения системной экспозиции и повышения концентрации препаратов непосредственно в месте введения.

Современные методы диагностики (КТ, ПЭТ-КТ) позволяют обнаружить развитие метастатического процесса на самых ранних этапах. Однако для верификации диагноза требуются дополнительные инвазивные методы исследования, зачастую трудновыполнимые, в связи с небольшими размерами подозрительного очага, риском осложнений, состоянием пациента.

Вследствие этого врачи в таких случаях вынуждены придерживаться тактики динамического наблюдения, откладывая проведение активных лечебных интервенций и увеличивая риск прогрессирования. К тому же пациенты находятся в состоянии неопределенности и высокой тревожности. Имуноцитокотерапия может рассматриваться как инструмент профилактики развития патологических процессов у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Заключение

Ингаляционно вводимые цитокиновые лекарственные препараты могут обеспечить возможность целенаправленной и лучше переносимой комплексной превентивной противоопухолевой иммунотерапии у пациентов с подозрением на метастатическое поражение органов дыхания.

Литература/References

1. Chaffer C.L., Weinberg R.A. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*. 2011; 331: 1559–64. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1203543>
2. Medeiros B., Allan A.L. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung: Clinical and Experimental Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 2272. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms20092272>
3. Afifi A.M., Saad A.M., Al-Husseini M.J., Elmehraath A.O., Northfelt D.W., Sonbol M.B. Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis. *Cancer*. 2020; 126 (7): 1559–67. DOI: <http://doi.org/10.1002/cncr.32648>
4. Borin T.F., Angara K., Rashid M., Shankar A., Iskander A., Ara R., Jain M., Achyut B.R., Arbab A.S. Abstract 1043: CSF-1R inhibitor prevented pre-metastatic lung niches in metastatic mammary tumor. *Cancer Res.* 2017; 77: 1043. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms20092272>

5. Eisenblaetter M., Flores-Borja F., Lee J.J., Wefers C., Smith H., Hueting R., Cooper M.S., Blower P.J., Patel D., Rodríguez-Justo M., Milewicz H., Vogl T., Roth J., Tutt A., Schaeffter T., Ng T. Visualization of Tumor-Immune Interaction – Target-Specific Imaging of S100A8/A9 Reveals Pre-Metastatic Niche Establishment. *Theranostics*. 2017; 7: 2392–401. DOI: <http://doi.org/10.7150/thno.17138>
6. Lee S.H., Diamond M., Chadderton A., Liu H., Volgina A., Roman V., Weber M., He C., Stewart R., Hertel D., Liu P., Wu L., Oliver J., Yelleswaram S., Roberts A., Yao W., Hollis G., Huber R., Scherle P., Ruggeri B. Abstract 3929: The FAD-directed LSD1 specific inhibitor, INCB059872, inhibits cell migration and metastasis by suppressing premetastatic niche formation in a spontaneous metastasis mouse model. *Cancer Res.* 2018; 78 (13S): 3929. DOI: <http://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-3929>

7. Gennari A., Conte P., Rosso R., Orlandini C., Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-y period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005; 104 (8): 1742–50. DOI: <http://doi.org/10.1002/cncr.21359>

8. Jina L., Hanb B., Siegelb E., Cuic Y., Giulianob A., Cuib X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biol. Ther.* 2018; 19 (10): 858–68. DOI: <http://doi.org/10.1080/15384047.2018.1456599>

9. Adhikary S., Pathak S., Palani V., Acar A., Banerjee A., Al-Dewik N.I., Essa M.M., Mohammed S.G.A.A., Qoronfleh M.W. Current Technologies and Future Perspectives in Immunotherapy towards a Clinical Oncology Approach. *Biomed. 2024*; 12: 217. DOI: <http://doi.org/10.3390/biomedicines12010217>

10. Bidwell B.N., Slaney C.Y., Withana N.P., Forster S., Cao Y., Loi S., Andrews D., Mikeska T., Mangan N.E., Samarajiva S.A., de Weerd N.A., Gould J., Argani P., Möller A., Smyth M.J., Anderson R.L., Hertzog P.J., Parker B.S. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape. *Nat. Med.* 2012; 18: 1224–31. DOI: <http://doi.org/10.1186/bcr3620>

11. Stakheyeva M., Riabov V., Mitrofanova I., Litviakov N., Choyzonov E., Cherdyntseva N., Kzhyskowska J. Role of the Immune Component of Tumor Microenvironment in the Efficiency of Cancer Treatment: Perspectives for the Personalized Therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23 (32): 4807–26. DOI: <http://doi.org/10.2174/1381612823666170714161703>

12. Stakheyeva M., Eidenzon D., Slonimskaya E., Patysheva M., Bogdashin I., Kolegova E., Grigoriev E., Choyzonov E., Cherdyntseva N. Integral characteristic of the immune system state predicts breast cancer outcome. *Exp. Oncol.* 2019; 41 (1): 32–8. DOI: <http://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-1.12593>

13. Михайлова И.Н., Стахеева М.Н., Шубина Ш.Ж., Чкадуа Г.З., Борунова А.А., Зукон Р.А., Богдашин И.В., Чойнозов Е.Л., Чердынцева Н.В. Иммунная система вносит вклад в эффективность вакцинотерапии у больных метастатической меланомой. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22 (2): 43–55. DOI: <http://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-2-43-55> [Mikhaylova I.N., Stakheyeva M.N., Shubina I.Zh., Chkadua G.Z., Borunova A.A., Zukov R.A., Bogdashin I.V., Choyzonov E.L., Cherdyntseva N.V. The immune system contributes to the effectiveness of vaccine therapy in patients with metastatic melanoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22 (2): 43–55. DOI: <http://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-2-43-55>

14. Eldenzon D., Shamroni D., Volovodenco V. Method and system for multidimensional data visualization. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing. 2013: 45 p.

15. Sato N., Nariuchi H., Tsuruoka N., Nishihara T., Beitz J.G., Calabresi P., Frackelton Jr. A.R. Actions of TNF and IFN-gamma on angiogenesis in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95 (6 Suppl): 85–9. DOI: <http://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12874809>

16. Vaillant A.A.J., Qurie A. Interleukin. In: *StatPearls*. Updated August 22, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/> (дата обращения 04.03.2024)

17. Bergaondo P., Sanmamed M.F., Ochoa M.C., Etxeberria I., Aznar M.A., Pérez-Gracia J.L., Rodríguez-Ruiz M.E., Ponz-Sarvisé M., Castañón E., Melero I. Cytokines in clinical cancer immunotherapy.

Br. J. Cancer. 2019; 120 (1): 6–15. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41416-018-0328-y>

18. Negishi H., Taniguchi T., Yanai H. The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018; 10 (11): a028423. DOI: <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a028423>

19. Morris R.M., Mortimer T.O., O'Neill K.L. Cytokines: can cancer get the message? *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (9): 2178. DOI: <http://doi.org/10.3390/cancers14092178>

20. Qiu Y., Su M., Liu L., Tang Y., Pan Y., Sun J. Clinical application of cytokines in cancer immunotherapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021; 15: 2269–87. DOI: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S308578>

21. Xue D., Hsu E., Fu Y.X., Peng H. Next-generation cytokines for cancer immunotherapy. *Antib. Ther.* 2021; 4 (2): 123–33. DOI: <http://doi.org/10.1093/abt/tbab014>

22. Chen D., Tang T.X., Deng H., Yang X.P., Tang Z.H. Interleukin-7 biology and its effects on immune cells: mediator of generation, differentiation, survival, and homeostasis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 747324. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747324>

23. Lee A.J., Ashkar A.A. The dual nature of type I and type II interferons. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2061. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061>

24. Zitvogel L., Apetoh L., Ghiringhelli F., Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 59–73. DOI: <http://doi.org/10.1038/nri2216>

25. Saxton R.A., Glassman C.R., Garcia K.C. Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2023; 22 (1): 21–37. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41573-022-00557-6>

26. Erhart F., Buchroithner J., Reitermaier R., Fischhuber K., Klingensbrunner S., Sloma I., Hibsh D., Kozol R., Efroni S., Ricken G., Wöhler A., Haberler C., Hainfellner J., Kruppl G., Felzmann T., Dohnal A.M., Marosi C., Visus C. Immunological analysis of phase II glioblastoma dendritic cell vaccine (Audencel) trial: immune system characteristics influence outcome and Audencel up-regulates Th1-related immunovariabiles. *Acta Neuropathol. Commun.* 2018; 6 (1): 135. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40478-018-0621-2>

27. Lluésma S.M., Graciotti M., Chiang C.L., Kandalaf L.E. Does the Immunocompetent Status of Cancer Patients Have an Impact on Therapeutic DC Vaccination Strategies. *Vaccines*. 2018; 6 (4): 79. DOI: <http://doi.org/10.3390/vaccines6040079>

28. Leontovich A.A., Dronca R.S., Suman V.J., Ashdown M.L., Nevala W.K., Thompson M.A., Robinson A., Kottschade L.A., Kaur J.S., McWilliams R.R., Ivanov L.V., Croghan G.A., Markovic S.N. Fluctuation of systemic immunity in melanoma and implications for timing of therapy. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2012; 4 (3): 958–75. DOI: <http://doi.org/10.2741/E433>

29. Agu R.U., Ugwoke M.I., Armand M., Kinget R., Verbeke N. The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. *Respir. Res.* 2001; 2 (4): 198–209. DOI: <http://doi.org/10.1186/tr58>

30. Bocci V., Pessina G.P., Pacini A., Paulesu L., Muscettola M., Mogensen K.E. Pulmonary catabolism of interferons: alveolar absorption of 125I-labeled human interferon alpha is accompanied by partial loss of biological activity. *Antiviral. Res.* 1984; 4 (4): 211–20. DOI: [http://doi.org/10.1016/0166-3542\(84\)90019-6](http://doi.org/10.1016/0166-3542(84)90019-6)

Сведения об авторах

Стахеева Марина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярной онкологии и иммунологии, ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, Минобрнауки России, Томск, Российская Федерация
E-mail: stakheyevam@oncology.tomsk.ru
<http://orcid.org/0000-0003-0601-2240>

Богдашин Игорь Викторович – канд. мед. наук, врач-иммунолог, ООО «Клиника иммунопатологии «Мира», Омск, Российская Федерация
E-mail: boga12@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-4403-0928>

Authors' information

Marina N. Stakheyeva – MD, PhD, Leader Researcher of the Molecular Oncology and Immunology Lab., Tomsk NRMC RAS, MSHE of Russia, Tomsk, Russian Federation
E-mail: stakheyevam@oncology.tomsk.ru
<http://orcid.org/0000-0003-0601-2240>

Igor V. Bogdashin – PhD, Immunologist, Clinic of Immunopathology «Mira» Ltd., Omsk, Russian Federation
E-mail: boga12@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-4403-0928>

Наталья Анатольевна Тарабановская – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. общей онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, Минобрнауки России, Томск, Российская Федерация
E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0003-1630-4466>

Евгений Геннадьевич Григорьев – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики, ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, Минобрнауки России, Томск, Российская Федерация
E-mail: mrtomo@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-3187-3659>

Алексан Завенович Алексанян – д-р мед. наук, врач-онколог, ООО «ОКК 308», Москва, Российская Федерация
E-mail: aleksazaz@mail.ru
<http://orcid.org/0009-0006-0227-8956>

Natalia A. Tarabanovskaya – PhD, Researcher of the General Oncology Dept., Tomsk NRMC RAS, MSHE of Russia, Tomsk, Russian Federation
E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0003-1630-4466>

Evgeniy G. Grigoriev – PhD, Senior Researcher of the Radiation Diagnostics Dept., Tomsk NRMC RAS, MSHE of Russia, Tomsk, Russian Federation
E-mail: mrtomo@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-3187-3659>

Aleksan Z. Aleksanyan – MD, PhD, Oncologist, «ОСС 308» Ltd., Moscow, Russian Federation
E-mail: aleksazaz@mail.ru
<http://orcid.org/0009-0006-0227-8956>

Российская академия наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства



И.И. Мечников

Том 45
2024

3

Volume 45, Number 3, 2024

ИММУНОЛОГИЯ

Научно-практический рецензируемый журнал

Основан в 1980 г.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий,
рекомендованных Министерством науки и высшего образования Российской Федерации
для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук
Журнал индексируется в Scopus, Biological Abstracts, Chemical Abstracts,
Ulrich's International Periodicals Directory, International Nuclear Information System (INIS Atomindex),
Excerpta Medica, Russian Science Citation Index (на платформе Web of Science), eLibrary

Главный редактор
член-корреспондент РАН Хаитов Муса Рахимович



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»