

<https://doi.org/10.29296/24999490-2024-01>

ISSN 1728-2918
eISSN 2499-9490

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ 2024 МЕДИЦИНА

Т. 22 № 1 MOLEKULARNAYA
MEDITSINA

www.molmedjournal.ru
www.rusvrach.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Том 22, №1, 2024

ОБЗОР

Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Пальцев М.А.

Иммунное микроокружение при гепатоцеллюлярной карциноме: современные представления и роль блокады иммунных контрольных точек 3

Алиева А.М., Никитин И.Г., Валиев Р.К., Байкова И.Е., Котикова И.А.

Интерлейкин-11 и сердечно-сосудистая патология. 13

Хомякова Т.И., Бабаев М.А., Пономаренко Е.А., Хомяков Ю.Н.

Биомаркеры повреждения эндотелия и их роль в прогнозировании развития сепсиса и септического шока. 21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морозова Г.Д., Логвиненко А.А., Грабеллис А.Р.,**Николаев С.Е., Садыков А.Р., Юрасов В.В., Скальный А.В.**

Микроэлементы и развитие воспалительного процесса: предиктивные возможности 29

Кудряшов Г.Г., Змитриченко Ю.Г., Виноградова Т.И.,**Догонадзе М.З., Заболотных Н.В., Дьякова М.Е., Эсмедяева Д.С.,****Точильников Г.В., Нефедов А.О., Крылова Ю.С., Яблонский П.К.**

Эффективность и безопасность карбоплатин-содержащих схем противоопухолевой терапии на модели сочетанной патологии карциномы легкого и туберкулеза 35

Леонтьева Д.О., Зубарева А.С., Коровин А.Е.,**Гришин А.П., Товпеко Д.В., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П.**

Митохондриальные белки как биомаркеры риска развития профессиональных заболеваний у летчиков и космонавтов 43

Гветадзе Р.Ш., Ярыгин Н.В., Муслов С.А.,**Овчинников А.Ю., Арутюнов С.Д., Сухочев П.Ю.**

Биомеханические свойства тканей носа 52

Ясеняевская А.Л.

Оценка влияния нейропептидов семейства меланокортинов на стресс-ассоциированные изменения уровня кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона 60

Журнал представлен в международной реферативной базе Chemical Abstracts.

Входит в состав базы Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science.

Включен в перечень ВАК: 03.01.00 — физико-химическая биология,

03.03.00 — физиология, 14.03.00 — медико-биологические науки.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-50064 от 04.06.12

Редакция не имеет возможности возвращать рукописи

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Выпускающий редактор Е.А. Козловская

Корректор Л.В. Чучверя

Верстка Р.Р. Саргсян

Выход в свет 20.02.2024

Формат 60×90/8

Цена свободная

Отпечатано в ИП

«Кубатина Татьяна Александровна»,

127550, Москва, Дмитровское ш., д. 39, корп. 1

Адрес редакции и издателя:

117449, Москва,

ул. Большая Черемушнская, д. 2, корп. 4

E-mail: ks.med@mail.ru

E-mail: verstka@rusvrach.ru

Отдел подписки: 8-499-959-63-18

Web-site: www.molmedjournal.ru

www.rusvrach.ru

Подписной индекс по каталогу

«Подписные Издания» П7982

Главный редактор

М.А. Пальцев

академик РАН, Москва, Россия

Редколлегия журнала

ответственный секретарь

О.Ю. Зольникова д.м.н.,

Москва, Россия

К.В. Анохин академик РАН,

Москва, Россия

А.В. Васильев чл.-корр. РАН,

Москва, Россия

О.А. Голубничая профессор,

Бонн, Германия

А.Д. Дурнев чл.-корр. РАН,

Москва, Россия

А.В. Караулов академик РАН,

Москва, Россия

И.М. Кветной д.м.н., профессор,

С.-Петербург, Россия

В.И. Киселев чл.-корр. РАН,

Москва, Россия

Л.С. Коков академик РАН,

Москва, Россия

Д.А. Кудлай д.м.н., чл.-корр. РАН,

Москва, Россия

Н.Е. Кушлинский академик РАН,

Москва, Россия

С.В. Нетесов академик РАН,

Новосибирск, Россия

Е.М. Пальцева д.м.н., профессор РАН

Москва, Россия

В.О. Полякова д.б.н.,

профессор РАН,

С.-Петербург, Россия

В.О. Попов академик РАН,

Москва, Россия

Д.Ф. Свааб профессор,

Амстердам,

Нидерланды

Д.А. Сычев академик РАН,

Москва, Россия

Ж.-П. Тиммерманс профессор,

Антверпен, Бельгия

А.А. Тотолян академик РАН,

С.-Петербург, Россия

Редакционный совет

А.И. Арчаков академик РАН,

Москва, Россия

В.В. Бенберин д.м.н., профессор,

Астана, Казахстан

В.А. Быков академик РАН,

Москва, Россия

А.Н. Коновалов академик РАН,

Москва, Россия

В.А. Ткачук академик РАН,

Москва, Россия

Н.А. Яицкий академик РАН,

С.-Петербург, Россия

CONTENT

Volume 22, №1, 2024

REVIEWS

Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Paltzev M.A.

Immune microenvironment in hepatocellular carcinoma:

current concepts and the role of blockade of immune checkpoints. 3

Alieva A.M., Nikitin I.G., Valiev R.K., Baykova I.E., Kotikova I.A.

Interleukin-11 and cardiovascular pathology 13

Khomyakova T.I., Babaev M.A., Ponomarenko E.A., Khomyakov Yu.N.

Biomarkers of endothelial damage and their role

in predicting the development of sepsis and septic shock. 21

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Morozova G.D., Logvinenko A.A., Grabeklis A.R.,**Nikolaev S.E., Sadykov A.R., Yurasov V.V., Skalny A.V.**

Trace elements and the inflammatory process development:

predictive possibilities 29

Kudriashov G.G., Zmitrichenko Yu.G., Vinogradova T.I.,**Dogonadze M.Z., Zabolotnyh N.V., Dyakova M.E., Esmedlyayeva D.S.,****Tochilnikov G.V., Nefedov A.O., Krylova Yu.S., Yablonskii P.K.**

Effectiveness and safety of carboplatin-containing antitumor therapy regimens

in a model of coexistence of lung carcinoma and tuberculosis 35

Leontieva D.O., Zubareva A.S., Korovin A.E.,**Grishin A.P., Tovpeko D.V., Fedotkina T.V., Churilov L.P.**

Mitochondrial proteins as biomarkers

of occupational disease risk of pilots and astronauts. 43

Gvetadze R.S., Yargin N.V., Muslov S.A.,**Ovchinnikov A.Y., Arutyunov S.D., Sukhochev P.Y.**

Biomechanical properties of nasal tissues 52

Yaseniyavskaya A.L.

Evaluation of the effect of neuropeptides

of the melanocortin family on stress-associated changes

in the level of corticotropin-releasing hormone and corticosterone. 60

Presented in the International Database Chemical Abstracts. It is included in the database of the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform of Web of Science.**Included in the list of VAK journals: 03.01.00 — physico-chemical biology,****03.03.00 — physiology, 14.03.00 — medical and biological sciences.**

The journal is included in the Russian Science Citation Index.

The journal was registered by the Press Committee of the Russian Federation under №ФС77-50064

on June 04, 2012. Reproduction of materials elsewhere or duplication of the materials published in the journal,

in whole or in part, is not permitted without the written consent of the Russkiy Vrach (Russian Physician)

Publishing House. The editors have no opportunity of returning manuscripts. The editors provide no warranties

to the contents of advertisements

Production editor E.A. Kozlovskaya

Proof-reader L.V. Chuchvera

Maker-up R.R. Sargsyan

Signed for publication 20.02.2024

Format 60×90/8

Printed in the IE

«Kubatina Tatiana Aleksandrovna»:

39, Dmitrovskoe Sh., Build. 1, Moscow, 127550

Address of the editorial office and publisher2, Bolshaya Cheremushkinskaya St., building 4,
Moscow, 109559

E-mail: ks.med@mail.ru

E-mail: verstka@rusvrach.ru

Subscription department: 8-499-959-63-18

Web-site: www.molmedjournal.ru

www.rusvrach.ru

**«Podpisniye Izdaniya» catalogue
subscription index П7982****Editor-in-Chief****M.A. Paltsev**

PhD, MD, Acad. RAS, Moscow, Russia

Editorial board

Executive secretary

Oksana Yu. Zolnikova

PhD, MD, Sci.,

Moscow, Russia

Konstantin V. Anokhin

PhD, MD,

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Andrei V. Vasilev

PhD, D.Sci. (Biol),

Corr. Memb. of RAS,

Moscow, Russia

Olga A. Golubnitschaja

PhD, MD, Prof.,

Bonn, Germany

Andrei D. Durnev

PhD, D.Sci. (Biol),

Corr. Memb. of RAS,

Moscow, Russia

Alexandr V. Karaulov

PhD, MD, Sci.,

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Igor M. Kvetnoy

PhD, MD, Prof.,

Saint-Petersburg, Russia

Vsevolod I. Kiselev

PhD, D.Sci. (Biol),

Corr. Memb. of RAS,

Moscow, Russia

Leonid S. Kokov

PhD, MD, Corr.

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Dmitry A. Kudlay

PhD, MD, Sci.,

Corr. Memb. of RAS,

Moscow, Russia

Nikolai E. Kushlinskii

PhD, MD,

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Sergei V. Netesov

PhD, D.Sci. (Biol),

Acad. RAS,

Novosibirsk, Russia

Ekaterina M. Paltseva

PhD, MD, Prof RAS

Moscow, Russia

Viktoriya O. Polyakova

PhD, D.Sci. (Biol),

Prof. RAS,

Saint-Petersburg, Russia

Vladimir O. Popov

PhD, D.Sci. (Biol),

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Dmitrii A. Sychev

PhD, D.Sci. (Biol),

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Dick F. Swaab

PhD, MD, Prof.,

Amsterdam,

the Netherlands

Jean-Pierre Timmermans

PhD, Prof.,

Antwerpen, Belgium

Areg A. Totolyan

PhD, D.Sci. (Med),

Acad. RAS,

Saint-Petersburg, Russia

Editorial committee**Alexander I. Archakov**

PhD, D.Sci. (Biol),

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Vladimir V. Benberin

PhD, D.Sci. (Med),

Prof., Astana, Kazakhstan

Valerii A. Bykov

PhD, D.Sci. (Biol),

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Alexander N. Konovalov

PhD, D.Sci. (Med),

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Vsevolod A. Tkachuk

PhD, D.Sci. (Biol),

Acad. RAS,

Moscow, Russia

Nikolai A. Yaitsky

PhD, D.Sci. (Med),

Acad. RAS,

Saint-Petersburg, Russia

**Publishing House «Russkiy Vrach»****General Director V.A. Lyapichev**

Иммунное микроокружение при гепатоцеллюлярной карциноме: современные представления и роль блокады иммунных контрольных точек

Е.Л. Бугверова¹, О.Ю. Зольникова¹, М.А. Пальцев²

¹Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2;

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Российская Федерация, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бугверова Елена Леонидовна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (916) 526-62-45. E-mail: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-0700-9775

Зольникова Оксана Юрьевна — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доктор медицинских наук. Тел.: +7 (916) 391-60-56. E-mail: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-6701-789X

Пальцев Михаил Александрович — директор Центра иммунологии и молекулярной биомедицины биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (495) 939-10-00. E-mail: mpaltzev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5737-5706

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью печени. Специфичность иммунной микросреды органа ограничивает возможности традиционных терапевтических и хирургических подходов к лечению, поэтому одной из важнейших задач современной медицины является поиск новых терапевтических мишеней с прицелом на микроокружение опухоли. Внедрение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек расширяет иммунотерапевтические возможности борьбы с раком печени (РП).

Цель нашего обзора — обобщить имеющиеся данные об иммунном микроокружении печени при гепатоцеллюлярной карциноме и представить достижения в иммунотерапии РП с помощью блокады иммунных контрольных точек.

Материал и методы. Проведен анализ основных зарубежных и отечественных источников по базам данных PubMed/Medline, ClinicalTrials.gov за последние 5 лет.

Результаты. По заболеваемости и смертности гепатоцеллюлярная карцинома входит в перечень самых частых злокачественных новообразований в мире и прогнозы на ближайшие десятилетия неутешительны. Современные подходы к иммунотерапии с учетом микроокружения опухоли ассоциированы с лучшими показателями выживаемости и профилем безопасности, чем стандартная терапия.

Заключение. Эффективность ингибиторов контрольных точек в качестве монотерапии и комбинированных стратегий вселяет надежду на улучшение прогноза и качества жизни пациентов с неоперабельной ГЦК.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, микроокружение опухоли, блокада иммунных контрольных точек

IMMUNE MICROENVIRONMENT IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA: CURRENT CONCEPTS AND THE ROLE OF BLOCKADE OF IMMUNE CHECKPOINTS

E.L. Bueverova¹, O.Yu. Zolnikova¹, M.A. Paltzev²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya st., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1, Moscow, 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Bueverova Elena Leonidovna — Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Тел.: +7 (916) 526-62-45. E-mail: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-0700-9775

Zolnikova Oksana Yuryevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Тел.: +7 (916) 391-60-56. E-mail: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-6701-789X

Paltsev Mikhail Alexandrovich — Director, Center for Immunology and Molecular Biomedicine. Faculty of Biology. Moscow State University. Professor, Doctor of Medical Sciences. Tel.: +7 (495) 939-10-00. E-mail: mpaltzev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5737-5706

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver. The specificity of the immune microenvironment of an organ limits the possibilities of traditional therapeutic and surgical approaches to treatment, therefore one of the most important tasks of modern medicine is the search for new therapeutic targets targeting the tumor microenvironment. The introduction of checkpoint inhibitors into clinical practice expands immunotherapeutic options in the fight against liver cancer.

The purpose of our review is to summarize the available data on the liver immune microenvironment in hepatocellular carcinoma and to present advances in cancer immunotherapy using immune checkpoint blockade.

Material and methods. An analysis of the main foreign and domestic sources was carried out using the PubMed/Medline, ClinicalTrials.gov databases over the past 5 years.

Results. In terms of morbidity and mortality, hepatocellular carcinoma is included in the list of the most common malignant neoplasms in the world and the forecasts for the coming decades are disappointing. Modern approaches to immunotherapy, taking into account the tumor microenvironment, are associated with better survival rates and safety profiles than standard therapy.

Conclusion. The effectiveness of checkpoint inhibitors as monotherapy and combination strategies offers hope for improving the prognosis and quality of life of patients with unresectable HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma, tumor microenvironment, immune checkpoint blockade

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным типом первичного рака печени (РП) (около 85% случаев) и по статистике Всемирной базы данных по онкологической заболеваемости (Global Cancer Statistics, 2020) занимает 6-е место по новым случаям — 905 700 (4,7%), и 3-е место по смертности 830 200 (8,3%) среди самых частых злокачественных новообразований [1]. К 2040 г. предполагается увеличение числа новых случаев РП в год на 55,0% (диагноз может быть установлен у 1,4 млн человек) и смертности на 56,4% (в 2040 г. от ГЦК могут умереть 1,3 млн человек) [2]. Такие мрачные прогнозы диктуют необходимость активного выявления пациентов групп риска, поиска новых профилактических мер и расширения терапевтических возможностей.

Открытия в иммуноонкологии за последнее десятилетие расширили границы возможностей терапии рака [3, 4]. В обзоре мы обобщили современные представления о клеточном составе иммунного микроокружения при ГЦК и представим основные разработки в иммунотерапии, связанные с ингибиторами контрольных точек (ИКТ).

Особенности иммунной системы здоровой печени.

Печень считается одним из основных органов иммунной системы благодаря сочетанию уникальности анатомической структуры, особенности кровоснабжения, мощности врожденного иммунитета, высокого уровня иммунной толерантности в балансе с адаптивным иммунным ответом [5–7]. Анатомическая организация печени позволяет смешиваться двум источникам кровоснабжения (печеночная артерия и воротная вена), замедлять кровоток в синусоидах, обеспечивая длительность и постоянство контакта иммунной микросреды органа с разнообразными антигенами желудочно-кишечного тракта и сосудистого русла [8, 9]. Иммуномодулирующее свойство печени обеспечивается защитой и подавлением ги-

перактивного ответа на вредные стимулы благодаря обилию иммунных клеток, экспрессии большого количества разнообразных рецепторов, биосинтезу основных компонентов системы комплемента, цитокинов, хемокинов и т.д. [7, 10]. Нарушение регуляции этого равновесия препятствует иммунному надзору, способствуя канцерогенезу [11].

Клеточный состав иммунного микроокружения ГЦК. Высокая гетерогенность первичной злокачественной опухоли печени отражается на прогрессировании заболевания и лечении отдельного пациента и тесно связана с иммунным микроокружением, которое может играть двойную роль: с одной стороны, обеспечивать иммунный надзор, с другой стороны, уклоняться от него, способствуя инвазии и метастазированию [12]. Клеточный состав включает лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, ассоциированные с опухолью макрофаги, дендритные клетки, ассоциированные с опухолью нейтрофилы, миелоидные клетки-супрессоры, тучные клетки [13].

Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)) — клеточная популяция, изучение которой благодаря современным возможностям (иммуногистохимическое исследование, технология секвенирования) позволяет не только охарактеризовать опухолевый ландшафт, но и оценить прогноз в отношении общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости [14]. CD⁸⁺ Т-клетки считаются первичными противораковыми клетками в патогенезе РП, но их функция модулируется как врожденной иммунной системой, так и опухолевым микроокружением, обеспечивая их участие как в противоопухолевом ответе, так и в повреждении гепатоцитов в оставшейся паренхиме. Недавний мета-анализ Х. Ху и соавт. (n=3509) показал, что высокие уровни этого основного цитотоксического пула TILs коррелируют с улучшением ОВ и БРВ при ГЦК [15]. Изучая оцифрованный иммуногистохимический материал пациентов, перенесших резекцию пече-

ни по поводу ГЦК ($n=106$), исследователи пришли к выводу, что одним из независимых предикторов более длительного БРВ служит более высокая средняя плотность CD^{8+} в эпителиальном слое границы опухоль-строма [16]. В исследованиях на мышах было показано, что CD^{4+} Т-клетки осуществляют контроль над гепатоканцерогенезом путем секреции интерферона гамма (interferon gamma, $IFN-\gamma$) и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, $TNF-\alpha$) с последующим удалением стареющих гепатоцитов CXCR6-зависимым образом (C-X-C chemokine receptor type 6, C-X-C хемокиновый рецептор 6-го типа) [17]. Изучаются молекулярные механизмы вклада CD^{4+} Т-клеток в регуляцию дифференцировки CD^{8+} Т-клеток в условиях персистирующей вирусной инфекции, что имеет значение как для профилактики хронизации процесса, так и развития, и прогрессирования рака [18]. Инфильтрирующие опухоль регуляторные Т-клетки (regulatory T-cells, Tregs) способствуют прогрессированию ГЦК, стимулируя ангиогенез и снижая количество CD^{8+} Т-клеток, и считаются плохим прогностическим показателем [19].

Роль В-клеток в микроокружении ГЦК неоднозначна. Они осуществляют контроль за счет распознавания опухолеспецифических антигенов, выработки антител, функционирования антигенпрезентирующих клеток (АПК) или прямого уничтожения раковых клеток [20, 21]. Так, противоопухолевая функция В-клеток продемонстрирована в исследовании Z. Zhang и соавт. ($n=619$), позволившем с помощью флуоресцентной мультиплексированной последовательной иммуногистохимии определить 5 подмножеств В-клеток в опухолевой среде и оценить их прогностическую ценность. Оказалось, что с лучшей выживаемостью связана высокая плотность CD^{20+} В-клеток, нативных В-клеток (native B-cells, Bn) и В-клеток памяти с переключением изотипа CD^{27} (switched memory B-cells, $CD^{27} - Sw Bm$) [22]. Проопухолевая активность В-клеток реализуется через стимуляцию супрессорных клеток миелоидного происхождения и иммуносупрессивных Tregs, выработку проопухолевых цитокинов [20]. Основным дирижером иммунных клеток в формировании опухолевой микросреды выступают регуляторные В-клетки (regulatory B cells, Bregs), которые поддерживают распространение Tregs, ингибируют продукцию $IFN-\gamma$ и активность CD^{8+} цитолитических Т-клеток, тем самым подавляя противоопухолевый ответ и способствуя усиленному росту опухоли [21].

Выделение естественных киллеров (natural killer cells, NKs) в отдельный подтип популяции TILs связано с их способностью индуцировать гибель опухолевых клеток без предшествующей сенсibilизации [23]. По мере прогрессирования ГЦК активность NK-клеток снижается, что характеризуется снижением экспрессии цитотоксических факторов гранзима и перфорина, а также секреции связанных с уничтожением опухоли цитокинов $TNF-\alpha$ и $IFN-\gamma$ [24].

Кроме того, иммунный надзор над канцерогенезом ослабевает в силу функционального истощения CD^{96+} NK-клеток из-за высокой экспрессии интерлейкина (IL)-10 и трансформирующего фактора роста- β 1 (Transforming growth factor beta 1, $TGF-\beta$ 1). Пациенты с более высоким процентом накопления CD^{96+} NK-клеток в опухоли также демонстрируют более короткий период БРВ [25].

Специфические опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor associated macrophages, TAMs) играют одну из главных ролей в патогенезе, прогрессировании ГЦК и лекарственной устойчивости благодаря их взаимодействию с различными клеточными популяциями в микроокружении опухоли, а также процессу поляризации основных двух фенотипов (противоопухолевый M1 и проопухолевый M2) макрофагов, обеспечивающему модуляцию иммунного ответа [26]. TAMs фенотип M2 – это альтернативно активированные макрофаги, секретирующие большое количество цитокинов и хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, $TGF-\beta$, CCL18 (C-C Motif Chemokine Ligand 18) – C-C хемокиновый лиганд 18) и CCL20), что напрямую приводит к росту опухоли. Цитокины опухолевого происхождения, моноцитарный хемотаксический протеин 1/C-C мотив лиганд 2 хемокина (Monocyte chemoattractant protein-1/C-C motif chemokine ligand 2, MCP1/CCL2) и колониестимулирующий фактор-1 (Colony Stimulating Factor-1, CSF1), привлекают макрофаги периферической крови в ГЦК. Клеточный состав иммунной микросреды способствуют поляризации макрофагов до M2-подобного фенотипа, стимулируя развитие сосудистой сети опухоли, подавляя активность CD^{8+} Т-клеток и NK-клеток, приводя к росту ГЦК и метастазированию [27, 28].

Дендритные клетки (Dendritic cells, DCs) – профессиональные АПК иммунной системы, отвечающие за распознавание и презентацию связанных с опухолью антигенов, экспрессию костимулирующих молекул, секрецию цитокинов и активацию Т-клеток для борьбы со злокачественными клетками [29, 30]. В большинстве публикаций предыдущего десятилетия в основном рассматривались механизмы участия DCs в противоопухолевом иммунитете. Однако в недавних исследованиях все чаще стали выявлять их проопухолевую активность. Так, в работе P.M. Santos и соавт., внутриопухолевые плазмацитоидные DCs (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) оказались связаны с плохим прогнозом у пациентов с ГЦК после лечебной резекции. DCs, культивируемые в присутствии альфа-фетопротейна (АФП), проявили сниженную экспрессию регуляторных молекул SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein 1, белок-1, связывающий регуляторный элемент стерола) и PGC1- α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α , коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом). Исследователи сделали вывод, что АФП, полученный из опухоли, подавляет метаболизм жирных кислот и окислительное фосфорилирование в DCs, что блокирует их

способность выполнять антигенспецифические эффекторные функции [31]. Неблагоприятный прогноз пациентов с ГЦК, перенесших резекцию, описали и Z.J. Zhou и соавт., обосновывая полученные результаты иммунотолерогенной воспалительной микросредой опухоли с участием pDCs [32]. Инфильтрацию pDCs с формированием иммунного опухолевого микроокружения через активность Tregs и IL-17 связывают с прогрессированием ГЦК (инвазией и метастазированием) [33]. Опухоль стремится уклониться от иммунитета через индукцию незрелых и дисфункциональных DCs. Микроокружение ГЦК может непосредственно индуцировать незрелость DCs, секретируя IL-10, VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) и TGF- β . DCs могут запускать толерогенный ответ, экспрессируя лиганды контрольных точек, такие как CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок 4) или TIM-3 (T-cell immunoglobulin mucin-3, Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3), при одновременном подавлении стимулирующих сигналов, препятствуя цитотоксическому ответу Т-клеток через IL-10. Также опухолевые клетки могут уклоняться от контроля CD⁸⁺, экспрессируя лиганды иммунных контрольных точек, такие как PD-L1 (Programmed death-ligand 1, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели), и напрямую блокируя цитотоксические Т-клетки [34].

Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSCs) – гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток, при нормальных условиях претерпевающая дифференцировку в макрофаги, DCs или гранулоциты. Способность MDSCs проявлять иммуносупрессивную активность вносит свой вклад в рост и метастазирование ГЦК. Несмотря на то, что описаны многочисленные механизмы взаимодействия с микроокружением опухоли, роль MDSCs в прогнозе и возможности иммунотерапии обсуждаются [35]. Известно, MDSCs индуцируют дифференцировку и увеличение популяции Tregs, нарушают поляризацию макрофагов, DCs, блокируют эффекторные Т-клетки, снижают цитотоксичность NK-клеток. Реализации иммуносупрессии способствует участие таких факторов, как аргиназа, активные формы кислорода, выработка цитокинов (IL-19, TGF- β) [13, 36]. Уникальность MDSCs в опухолевой микросреде заключается в способности продуцировать галектины. Так, например, галектин-9 связывается с TIM-3 на Т-клетках и вызывает их апоптоз [37]. У пациентов с ГЦК обнаружена высокая экспрессия галектинов-1 и -3, достоверно связанная с ухудшением ОВ (галектин-1: отношение рисков (ОР)=1,94; 95% доверительный интервал (ДИ)=1,61–2,34; $p<0,001$; галектин-3: ОР=3,29; 95% ДИ=1,62–6,68; $p<0,001$) [38]. X. Zhang и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе (n=1002) показали, что повышенный уровень MDSCs был достоверно связан с ухудшени-

ем ОВ (ОР=2,36; 95% ДИ=1,70–3,29; $p<0,001$) и БРВ (ОР=2,72; 95% ДИ=1,70–4,35; $p<0,001$) [39].

Тучные клетки (mast cells, MCs) являются врожденными иммунными клетками, происходящими из CD34⁺/CD117⁺ гемопоэтических стволовых клеток. Доказано участие MCs в прогрессировании заболеваний печени, включая ГЦК, путем активации, последующей дегрануляции и высвобождения множества медиаторов, таких как биоактивные метаболиты (гистамин, триптаза и химаза), цитокины (TGF- β , TNF- α и IL-1 β), лейкотриены, интерлейкины [40, 41]. В микроокружении ГЦК MCs, с одной стороны, активно участвуют в элиминации опухолевых клеток (противоопухолевые медиаторы IL-1, IL-4, IL-6 и TNF- α), а с другой, способствуют их размножению (проопухолевые медиаторы FGF-2 (Fibroblast Growth Factor 2, фактор роста фибробластов 2), NGF (Nerve growth factor – фактор роста нервов), PDGF (Platelet-derived growth factor, фактор роста тромбоцитов), VEGF, IL-8 и IL-10). Одним из основных хемоаттрактантов, продуцируемых раковыми клетками, является фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF), благодаря которому MCs удерживаются в опухолевой микросреде [42]. Особое значение отводится регуляции экспрессии гистаминовых рецепторов (histamine receptors, HRs). В исследованиях показано, что высокая экспрессия H1- и H3- HRs связана с ростом ГЦК и метастазированием [43, 44].

Опухоль-ассоциированные нейтрофилы (tumor-associated neutrophils, TANs), подобно TAMs, обладают как противоопухолевой (N1-фенотип), так и проопухолевой активностью (N2-фенотип). Иммунная воспалительная микросреда ГЦК способствует образованию N2-TANs: TGF- β , основной иммуносупрессивный цитокин, высвобождается опухолевыми клетками и поляризует нейтрофилы до N2-фенотипа [45]. N2-TANs способствуют онкогенезу, инвазии и метастазированию, поддерживают ангиогенез и индуцируют подавление противоопухолевого иммунитета [46]. Различные исследования показали корреляцию инфильтрации TANs с неблагоприятным прогнозом при ГЦК [47, 48]. Особая роль в прогрессировании ГЦК отводится нейтрофильным внеклеточным ловушкам (NETs, neutrophil extracellular traps), которые опосредуют воспалительную реакцию опухолевого микроокружения, реализуют метастатический потенциал [49]. Прогностическая ценность показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR, Neutrophil-lymphocyte ratio) как мера баланса между проопухолевым воспалением, ассоциированным с нейтрофилами, и лимфоцитарно-зависимой противоопухолевой иммунной функцией, известна не только в отношении декомпенсированного цирроза, но и РП [50]. Систематический обзор и метаанализ S. Lin и соавт. (n=3862) выявил достоверную связь между высоким исходным NLR и плохим прогнозом у пациентов с ГЦК [51].

Таким образом, иммунное микроокружение при ГЦК представляет собой сложную динамичную си-

стему взаимодействия иммуносупрессивных клеток, иммунных эффекторных клеток, цитокинового окружения и внутреннего сигнального пути опухолевой клетки. Молекулы иммунных контрольных точек в условиях опухолевого микроокружения служат триггером иммуносупрессии и являются важными терапевтическими мишенями при ГЦК (рис. 1).

Иммунотерапия при ГЦК: роль блокады иммунных контрольных точек. ИКТ блокируют взаимодействия лиганд-рецептор, реактивируя истощенные Т-клетки, оказывая противоопухолевое действие [52]. Основными мишенями для этого класса препаратов служат две наиболее изученные контрольные точки иммунитета — PD-1/PD-L1 и CTLA4, а также TIM3 и белок гена активации лимфоцитов 3 (Lymphocyte-activation gene 3, LAG3) (рис. 2). [53]. Результаты метаанализа, включившего 1657 пациентов с неоперабельной ГЦК, показали преимущество иммунотерапии ИКТ над стандартной (сорафениб): иммунотерапия была ассоциирована с достоверным повышением ОВ (ОР=0,75; 95% ДИ=0,62–0,92; p=0,006) [54].

Антитела к PD-1/PD-L1. Белок запрограммированной клеточной гибели 1 (Programmed cell death 1, PD-1) в основном экспрессируется на активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках и NK-клетках, представляет собой трансмембранный белок I типа, принадлежащий к семейству рецепторов CD28 с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2, избыточная экспрессия которых способствует ингибированию Т- и В-клеток, индуцируя апоптоз CD8⁺ Т-клеток [55, 56]. PD-L1 сверхэкспрессируется на поверхности клеток ГЦК и связывается с PD-1, подавляя активность пролиферации и активации Т-клеток, индуцируя апоптоз, способствуя дифференцировке

Tregs. Таким образом, запускаются механизмы формирования иммуносупрессивного микроокружения,

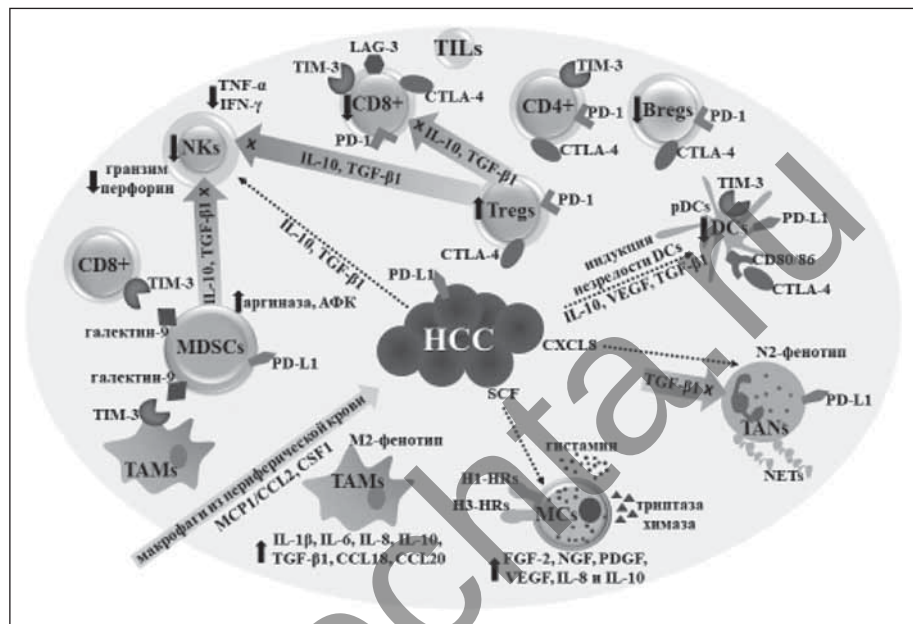


Рис. 1. Схематическое изображение клеточного состава, цитокинов, хемокинов и молекул иммунных контрольных точек микроокружения при прогрессирующей ГЦК

Fig. 1. Schematic representation of the cellular composition, cytokines, chemokines, and immune microenvironmental checkpoint molecules in progressive HCC

Примечание. HCC (hepatocellular carcinoma) – гепатоцеллюлярная карцинома; TILs (tumor-infiltrating lymphocytes) – лимфоциты, инфильтрирующие опухоль; CD (cluster designation) – кластер дифференцировки; Tregs (regulatory T-cells) – регуляторные Т-клетки; PD-1 (Programmed cell death-1) – белок запрограммированной клеточной гибели 1; PD-L1 (Programmed death-ligand-1) – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели); CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок 4; TIM-3 (T-cell immunoglobulin mucin-3) – Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3; LAG3 (Lymphocyte-activation gene 3) – белок гена активации лимфоцитов 3; Bregs (regulatory B cells) – регуляторные В-клетки; NKs (natural killer cells) – естественные киллеры; IFN- γ (interferon gamma) – интерферон гамма; TGF- β 1 (Transforming growth factor beta 1) – трансформирующий фактор роста бета 1; DCs (Dendritic cells) – дендритные клетки; pDCs (plasmacytoid dendritic cells) – внутриопухолевые плазмоцитоподобные DCs; VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов; TANs (tumor-associated neutrophils) – опухоль-ассоциированные нейтрофилы; NETs (neutrophil extracellular traps) – нейтрофильные внеклеточные ловушки; CXCL8 (C-X-C motif ligand 8) – IL-8; MCs (mast cells) – тучные клетки; HRs (histamine receptors) – гистаминовые рецепторы; FGF-2 (Fibroblast Growth Factor-2) – фактор роста фибробластов-2; NGF (Nerve growth factor) – фактор роста нервов; PDGF (Platelet-derived growth factor) – фактор роста тромбоцитов; SCF (stem cell factor) – фактор стволовых клеток; TAMs (tumor associated macrophages) – опухоль-ассоциированные макрофаги; CCL18 (C-C Motif Chemokine Ligand 18) – C-C хемокиновый лиганд 18; MCP1/CCL2 (Monocyte chemoattractant protein-1/C-C motif chemokine ligand-2) – моноцитарный хемотаксический протеин 1/C-C мотив лиганд-2 хемокина; CSF1 (Colony Stimulating Factor-1) – колониестимулирующий фактор-1; MDSCs (Myeloid Derived Suppressor Cells) – клетки-супрессоры миелоидного происхождения; АФК – активные формы кислорода.