

**Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Российский онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина»  
Министерства  
здравоохранения РФ,  
Москва**

## **ИММУННАЯ СИСТЕМА И РАК**

**З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова**

### **IMMUNITY AND CANCER**

**З.Г. Кадагидзе**

*Доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,  
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.  
Тел.: 8 (499) 324-94-74; 8903 149 29 74;  
E-mail: kad-zaira@yandex.ru  
SPIN-код 5799-8977*

**А.И. Черткова**

*Кандидат медицинских наук, лаборатория клинической  
иммунологии опухолей, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,  
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24  
SPIN-код 6083-2870*

**Z.G. Kadagidze**

*Doctor of Medicine, Professor,  
Laboratory of clinical tumor immunology,  
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin,  
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 24.  
Tel.: 8 (499) 324-94-74; 8903 149 29 74;  
E-mail: kad-zaira@yandex.ru*

**A.I. Chertkova**

*Candidate of Medicine,  
Laboratory of clinical tumor immunology,  
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin,  
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 24*

Взаимодействие иммунной системы со злокачественной опухолью представляет собой тонкий баланс между процессами иммунной активации и иммунной супрессии. Двойственный характер взаимодействия иммунной системы и опухоли в настоящее время рассматривается как динамический процесс иммуноредактирования. Важную роль в иммунном ответе на опухоль играют различные популяции клеток врожденного и адаптивного иммунитета: NK-, T-, NKT-клетки, макрофаги и дендритные клетки. Эти популяции являются гетерогенными и содержат в своем составе, как клетки с противоопухолевой активностью, так и регуляторные (супрессорные) клетки, способствующие опухолевой прогрессии. Обзор содержит краткую характеристику основных популяций иммунокомпетентных клеток, эффекторных и супрессорных, и их роль в противоопухолевом иммунном ответе.

**Ключевые слова:** *иммуноредактирование, T-клетки-эффекторы, регуляторные T-клетки, NK-клетки, NKT-клетки, макрофаги, миелоидные супрессорные клетки.*

Relationship between tumor and immune system is mediated by balance between immune activation and suppression. The dual character of interaction between immune system and tumors currently viewed as a dynamic process of cancer immunoediting.

A different population of cells of innate and adaptive immunity: NK-, T-, NKT-cells, macrophages and dendritic cells display a value for anti-tumor immune response. These are heterogenic populations of cells with immunosuppressive and anti-tumor activities. Herein, we characterize main population of immunocompetent cells, effectors and suppressors, as well as their role in the anti-tumor immune response.

**Keywords:** cancer immunoediting, T-effectors, regulatory T cells, NK cells, NKT cells, macrophages, myeloid-derived suppressor cells.

## Введение

Иммунология опухолей является одной из наиболее бурно развивающейся в последние годы областью онкологии. В то же время она является и наиболее сложной, так как решает проблемы многофакторного взаимодействия между организмом и опухолью, в частности между опухолевыми клетками и элементами системы иммунитета. Ключевой проблемой онкоиммунологии, как и иммунологии в целом, является понимание того, как иммунная система отличает «свое» от «чужого», обеспечивая защиту организма от патогенных микроорганизмов и чужеродных агентов, и как эти механизмы реализуются при возникновении опухоли и в процессе ее дальнейшего роста. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования утвердили концепцию иммунологического надзора за опухолевым ростом и ясно продемонстрировали, что иммунная система способна распознавать и разрушать клетки возникающих злокачественных опухолей [1]. Иммунная система при этом играет тройную роль. Во-первых, она может защищать хозяина от вирус-индуцированных опухолей, ограничивая или прекращая вирусную инфекцию. Во-вторых, своевременная элиминация патогенов и быстрое прекращение воспаления предупреждает образование воспалительного очага, благоприятного для развития опухоли. Наконец, иммунная система может идентифицировать и устранять опухолевые клетки, на основе распознавания опухолеспецифических антигенов на клетках конкретных тканей. Этот процесс идентификации трансформированных клеток и элиминации их прежде, чем сформируется опухоль, и называется иммунологическим надзором [1]. Роль иммунной системы в развитии злокачественных опухолей у человека подтверждается увеличением частоты их появления у больных первичными иммунодефицитами (ПИДЧ), а также у пациентов, подвергавшихся трансплантации различных органов и получавших иммунодепрессивную терапию, которая значительно ослабляет противоопухолевый иммунитет, что позволяет возникшим опухолевым клеткам пролиферировать [2, 3]. Engels и соавт. провели изучение клинических данных 175732 реципиентов, получивших в 1987–2008 годах пересадку различных органов (почек, печени, сердца и легких), и обнаружили у них значительное повышение риска развития 32 форм злокачественных новообразований. Так, риск развития рака печени был повышен более чем в 11 раз, саркомы Капоши

более чем в 60 раз, рака почки более чем в 4 раза. Злокачественные опухоли остаются значимой причиной преждевременной смерти больных ПИДЧ [3]. В то же время, иммунная система может способствовать опухолевой прогрессии. Двойственный характер взаимодействия иммунной системы и опухоли в настоящее время рассматривается как динамический процесс иммуноредактирования, состоящий из трех фаз: элиминации, равновесия и ускользания. В период элиминации клетки врожденного и адаптивного иммунитета разрушают возникающие клетки опухоли задолго до клинического проявления болезни. В фазе равновесия некоторые опухолевые клетки не разрушаются, и этап элиминации может перейти в фазу равновесия, в период которой иммунологические механизмы сдерживают дальнейшее развитие опухоли. Если опухоль «ускользает» от иммунологического распознавания и разрушения, она прогрессирует из фазы равновесия в фазу «ускользания» и становится клинически очевидной. Опухоль, в свою очередь, обладает различными механизмами, способными разрушать иммунологическую защиту. Таким образом, взаимодействие иммунной системы со злокачественной опухолью представляет собой тонкий баланс между процессами иммунной активации и иммунной супрессии [4].

## Антигены опухолевых клеток

Опухолевые клетки экспрессируют широкий спектр поверхностных антигенов, многие из которых являются мишенями клеток иммунной системы. В настоящее время их разделяют на три группы: опухолеспецифические (ОСА), опухолеассоциированные (ОАА) и онкофетальные антигены (ОФА) [5]. ОСА не экспрессируются на нормальных клетках и могут представлять собой или белки онкогенных вирусов, или белки, являющиеся результатом соматических мутаций, возникающих при появлении опухоли и в процессе ее роста. Некоторые из этих мутантных белков могут восприниматься иммунной системой, как чужеродные. Этот класс антигенов, скорее всего, менее чувствителен к механизмам иммунологической толерантности и может представлять удобную мишень для иммунологического контроля и иммунотерапии [5]. ОАА являются или дифференцировочными, или aberrantly экспрессированными нормальными белками, или белками, возникшими в результате посттрансляционной модификации. Так как ОАА

являются нормальными белками, их антигенность зависит или от аномальных уровней экспрессии, или от ситуаций, когда они могут обойти механизмы естественной иммунологической толерантности [5]. Третью категорию антигенов составляют ОФА, которые в норме экспрессируются в семенниках, яичниках плода и трофобластах. Нетипичная экспрессия этих антигенов на опухолевых клетках делает их привлекательной мишенью для иммунотерапии. Опухолевые антигены могут локализоваться на поверхности опухолевых клеток в комплексе с молекулами МНС I или II класса, и распознаваться спонтанно возникающими активированными CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-клетками. Такие спонтанно возникшие активированные Т-клетки, а также антитела к опухолевым антигенам часто обнаруживаются у пациентов с различными вариантами злокачественных опухолей - при меланоме, раке толстой кишки, лейкозах, раке молочной железы и других нозологических формах рака [6, 7]. Хорошо известно, что ремиссия при некоторых злокачественных опухолях может продолжаться до 10, а в некоторых случаях и до 20 лет, и в удержании опухолевых клеток в «дремлющем» состоянии без клинического проявления болезни в течение многих лет значительную роль играет эндогенный иммунный ответ на антигены опухолевых клеток [8].

### Клетки, участвующие в противоопухолевом иммунном ответе

Значительное число клинических исследований продемонстрировало достоверную зависимость между количеством определенных популяций иммунокомпетентных клеток в опухолевом микроокружении и периферической крови (ПК) и общей продолжительностью жизни и продолжительностью безрецидивного периода у пациентов со злокачественными новообразованиями [9]. Важную роль в противоопухолевом иммунном ответе играют различные популяции иммунных клеток врожденного и адаптивного иммунитета: NK-, Т-, NKT-клетки, дендритные клетки (ДК) и макрофаги (Мф). Все эти популяции являются гетерогенными и содержат в своем составе, как клетки с противоопухолевой активностью, так и регуляторные клетки [10].

Для развития эффективного противоопухолевого иммунного ответа необходимо в первую очередь распознавание опухоли иммунной системой. Для этого требуется привлечение антигенпредставляющих (АПК) клеток в опухолевое микроокружение, распознавание ими опухолевых антигенов и миграция в дренирующие лимфоузлы, и активация антигенспецифических Т-клеток. Активированные Т-клетки должны затем мигрировать в опухолевый узел под действием соответствующих хемокинов. В настоящее время накапливаются данные, которые показывают, что локальная функция Т-клеток регулируется раз-

личными миелоидными субпопуляциями, среди которых различают четыре основных типа клеток: опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ) 1 типа (М1Мф), ОАМ 2 типа (М2Мф), дендритные клетки (ДК) 1 типа (ДК1) и CD103<sup>+</sup> ДК 2 типа (ДК2). По данным различных авторов решающую роль в развитии эффективного противоопухолевого иммунного ответа играют CD8<sup>α</sup>CD103<sup>+</sup> ДК2 [11].

Значительную роль в защите организма от чужеродных агентов и поддержании тканевого гомеостаза играют Мф. Костномозговые моноцитарные предшественники, проникая в соответствующие ткани, дифференцируются в зрелые Мф и поляризуются в подтипы с различным фенотипом в зависимости от особенностей микроокружения. Мф в настоящее время упрощенно разделяют на два основных типа: классически активированные М1Мф и альтернативно активированные протуморогенные, М2Мф. М1Мф продуцируют провоспалительные цитокины (IL-6, IL-12, IL-23 и TNF-α), а также способны представлять опухолевые антигены. Они определяются в опухолевом узле, как правило, на ранних стадиях развития опухоли и их основными функциями являются стимуляция воспаления, фагоцитоз и противоопухолевая активность [12].

Главными эффекторными лимфоцитами врожденного иммунитета являются NK-клетки. Они обеспечивают защиту от вирусных инфекций и некоторых других патогенов на ранних стадиях иммунного ответа и участвуют в контроле опухолевого роста и метастазирования. Инфильтрация опухоли этими лимфоцитами во многих случаях коррелирует с благоприятным прогнозом заболевания [13]. Предполагается также, что NK-клетки способны распознавать и уничтожать стволовые опухолевые клетки. Эффекторная функция NK-клеток связана, главным образом, с их цитолитической активностью, однако, благодаря секретируемым ими цитокинам и хемокинам, они могут также усиливать воспалительный процесс и регулировать последующий Т-клеточный ответ, влияя не только на его силу, но и на качество [13]. В исследованиях нашей лаборатории было продемонстрировано, что у пациенток с местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ) процент CD3<sup>+</sup>D16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> NK-клеток в периферической крови до лечения коррелировал с распространенностью процесса. Только у больных с I стадией он статистически значимо превышал контрольные значения (22,7±1,9 и 16,7±1,3, соответственно P=0,025), а при II и III стадиях не отличался от нормы [14].

Основными клеткам-эффекторами адаптивного противоопухолевого иммунитета являются цитотоксические CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетки. Во многих клинических исследованиях инфильтрация опухоли CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами позитивно коррелировала с продолжительностью жизни пациентов [10]. При некоторых вариантах рака было обнаружено благоприятное

прогностическое значение и CD4<sup>+</sup> Т-хелперов [10]. Свидетельства о наличии у онкологических больных спонтанных, активированных в отношении опухолевых антигенов, CD8<sup>+</sup> Т-клеток, являются основанием для развития новых методов иммунотерапии опухолей, в частности таргетной терапии, направленной на блокаду контрольных точек иммунитета (immune checkpoint inhibition). Tumeh и соавт. представили доказательства того, что присутствие в опухоли CD8<sup>+</sup> Т-клеток у больных меланомой достоверно коррелирует с ответом на блокаду PD-1 [15].

В наших исследованиях мы обнаружили у пациентов с местно-распространенным трижды негативным РМЖ (ТН РМЖ) благоприятное прогностическое значение повышенного до лечения по сравнению с контролем количества CD3<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т-клеток периферической крови. У больных с повышенным количеством этих клеток отмечалось статистически значимое увеличение общей и безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования по сравнению с больными, имевшими до лечения сниженный уровень этих клеток [16]. Мы обнаружили также благоприятное прогностическое значение цитотоксических CD45<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у больных генерализованной меланомой, получавших лечение дендритноклеточной вакциной. Увеличение процента этих лимфоцитов в ПК коррелировало с клиническим эффектом лечения.

Уникальной популяцией Т-лимфоцитов являются NKT-клетки. Благодаря своей способности быстро продуцировать достаточные количества различных цитокинов (Th1, Th2, Th3 и/или Th17), они обеспечивают связь между врожденным и адаптивным звеньями иммунитета. Помимо Т-клеточного рецептора NKT-клетки экспрессируют некоторые маркеры NK-клеток и Т-клеток памяти. NKT-клетки участвуют в регуляции иммунных реакций при самых различных заболеваниях: аутоиммунных, аллергических, инфекционных и при злокачественных новообразованиях [17]. NKT-клетки распознают, как ауто- так и чужеродные, липидные/гликолипидные антигены, представляемые неклассической МНС-I – подобной молекулой CD1d [18]. В настоящее время установлено существование двух основных типов NKT-клеток: инвариантные (экспрессируют инвариантную  $\alpha$  цепь Т-клеточного рецептора V $\alpha$ 24) – NKT-клетки I типа (iNKT) и NKT-клетки, не экспрессирующие V $\alpha$ 24 – NKT клетки II типа [19]. NKT-клетки I типа в подавляющем большинстве случаев проявляют противоопухолевую активность, которая во многом зависит от их способности продуцировать IFN $\gamma$ . При этом они, как правило, играют роль стимуляторов активности других клеточных эффекторов, таких как NK- и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, хотя могут оказывать и прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки [20]. IFN $\gamma$ , продуцируемый iNKT- и NK-клетками, играет также важную роль в подавлении опухолевого ангиогенеза [21].

Несмотря на способность иммунной системы распознавать и разрушать опухолевые клетки, опухоль преодолевает защитные силы организма, растет и метастазирует. Это обусловлено существованием многочисленных негативных молекулярных и клеточных механизмов, которые препятствуют развитию эффективного противоопухолевого иммунного ответа и обеспечивают «ускользание» опухоли от иммунологического надзора. Teng и соавт. разделяют эти механизмы на три категории. (А) редукция иммунного распознавания и стимуляции иммунных клеток в результате снижения или потери экспрессии высоко иммуногенных антигенов, или нарушения механизмов представления антигенов, или отсутствия костимулирующих молекул [4]. (В) усиление активности механизмов резистентности к цитотоксическим эффекторам иммунитета (например, STAT3), или повышение экспрессии генов, ответственных за выживаемость клеток и генов факторов роста (например, *Bcl-2*, *Her2/neu*). (С) формирование иммуносупрессивного микроокружения опухоли в результате: (а) продукции цитокинов (например, VEGF, TGF- $\beta$ ) и метаболитических факторов (например, аденозин, PGE2), (б) индукции/привлечения клеточных супрессоров (например, регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, М2Мф), или (с) индукции адаптивной иммунной резистентности, путем взаимодействия соответствующих лигандов с ингибиторными рецепторами (например, CTLA-4, PD-1, Tim-3) клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета [4]. В последние два десятилетия, эти механизмы были объектом интенсивных исследований, направленных на разработку способов их преодоления или блокады.

## Регуляторные клетки

К настоящему времени накоплен огромный материал, свидетельствующий о том, что в регуляции аутоиммунных процессов, а также иммунного ответа на аллотрансплантаты, аллергены, инфекционные агенты и опухолевые клетки существенную роль играют определенные субпопуляции регуляторных CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup> Т-, а также NKT-клеток. Они используют разные механизмы регуляции и функционируют на разных стадиях иммунного ответа [22, 23]. В 1995 году Sakaguchi и соавт. идентифицировали популяцию CD4<sup>+</sup> Т-клеток, характеризующихся высокой постоянной экспрессией маркера CD25 (высоко-аффинного рецептора IL-2 – IL-2R $\alpha$ ) и защищающих экспериментальных животных от развития аутоиммунных заболеваний [24]. В дальнейшем было установлено, что важную роль в развитии и функционировании этих клеток играет транскрипционный фактор FOXP3 [25]. В настоящее время этот внутриклеточный маркер наряду с молекулой CD25 наиболее часто используется для определения популяции регуляторных CD4<sup>+</sup> Т-клеток

(Трег). Большинство FOXP3-экспрессирующих Трег генерируются в период развития Т-клеток в тимусе и являются стабильной популяцией, в то же время некоторые FOXP3<sup>+</sup> Т-клетки дифференцируются из наивных Т-клеток в периферических тканях, в частности, в опухолевом микроокружении [26, 27]. Регуляторные CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клетки играют значительную роль в обеспечении иммунологической аутоотолерантности и негативном контроле как патологических, так и физиологических иммунных реакций. Они могут подавлять пролиферативную и функциональную активность различных иммунокомпетентных клеток, включая CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки [28]. Для подавления функции Т-клеток-эффекторов регуляторные Т-клетки используют определенные механизмы, которые включают конкурентное связывание IL-2, CTLA-4-зависимый трогоцитоз CD80/86 на ДК, прямой цитолиз Т-эффекторов, продукцию ингибиторных цитокинов и малых молекул (IL-10, TGF-β и IL-35, аденозина) и некоторые другие [29]. При многих вариантах злокачественных опухолей повышение количества регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток в опухолевом узле и периферической крови коррелирует с прогрессированием заболевания. В случае ответа на противоопухолевую терапию количество этих клеток часто снижается до нормального уровня [30]. Однако в ряде исследований, например, при раке толстой кишки [31], сквамозоклеточной карциноме головы и шеи [32] и при некоторых других формах опухолей было обнаружено, что повышенное количество Трег в опухоли может являться благоприятным признаком и ассоциироваться с увеличением общей выживаемости и продолжительности безрецидивного периода [30]. По мнению ряда авторов, положительная роль Трег в этих случаях может быть связана с подавлением воспаления, которое при некоторых формах рака способствует прогрессированию заболевания. По-видимому, супрессорная функция Трег может регулироваться молекулярными и клеточными факторами микроокружения [27]. R.J. Deleeuw и соавт. провели анализ 58 исследований, включавших пациентов с 16 различными типами рака. Прогностическая значимость FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток варьировала от неблагоприятной до незначимой и неблагоприятной. На основании проведенного анализа авторы делают вывод о том, что удаление FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток в одних случаях может быть полезным (например, при раке печени), в то время как в других случаях не будет иметь эффекта, или будет вредоносным (например, при колоректальном раке) [30]. Таким образом, решение этой проблемы требует индивидуального подхода в каждой конкретной ситуации.

В наших исследованиях мы определяли связь между исходным количеством регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и динамикой его изменений с результатами химиотерапии у пациентов с ТН РМЖ. Мы обнаружили, что количество этих

клеток до лечения у больных в группе с высокой (3–4) степенью лечебного патоморфоза опухоли (ЛПО) было выше, чем у пациентов с низкой (1–2) степенью ЛПО. Химиотерапия привела к снижению количества этих клеток только у пациенток с высокой степенью ЛПО. Сходная динамика изменения количества Трег была обнаружена нами и при HER2<sup>+</sup> РМЖ. Количество этих клеток у пациенток с ЛПО 3–4 степени до лечения было выше в 3,26 раза, чем в группе с низкой степенью ЛПО. После соответствующего лечения (герцептин/лапатиниб+химиотерапия) количество Трег в группе с ЛПО 3–4 степени снижалось в 5 раз, а в группе с ЛПО 0–2 степени лишь в 2, 3 раза [33]. У больных ТН РМЖ двулетняя общая и безрецидивная выживаемость была выше в группе пациенток с повышенным по сравнению с контролем уровнем Трег до лечения, чем в группе больных с низкими значениями показателя: 100,0% по сравнению с 58,2% и 75,0%, соответственно. Таким образом, мы обнаружили, что у больных местнораспространенным ТН РМЖ повышенное до лечения количество Трег может являться положительным признаком. Можно предположить, что снижение количества этих клеток, главным образом, у эффективно леченых пациенток может быть связано как с влиянием химиотерапии на Трег, так и со значительным снижением опухолевой нагрузки [16]. Следует отметить, что прогностическое значение Трег при РМЖ в различных исследованиях варьировало, и было неблагоприятным, благоприятным или незначимым [30].

CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты являются основными клетками-эффекторами противоопухолевого иммунитета [34]. В то же время, описано несколько популяций регуляторных CD8<sup>+</sup> Т-клеток, способных подавлять пролиферативную и цитотоксическую активность Т-клеток-эффекторов. Впервые CD8<sup>+</sup> Т-супрессоры были описаны R.K.Gershon и K. Kondo [35]. В дальнейшем супрессорная активность CD8<sup>+</sup> Т-клеток была продемонстрирована при различных аутоиммунных заболеваниях экспериментальных животных и человека [36]. Описано несколько субпопуляций CD8<sup>+</sup> Трег. Они включают CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>IL10<sup>+</sup> Т-клетки [36]. Однако в настоящее время не ясно, совпадают ли эти клетки друг с другом, или это разные популяции. Особый интерес представляют CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> Т-клетки, не экспрессирующие основной костимуляторный рецептор CD28 [37], который необходим для полноценной активации наивных Т-лимфоцитов. В экспериментальных исследованиях Najafian и соавт. показали, что адоптивный перенос CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, но не CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-клеток подавлял аутоиммунный процесс у CD8-дефицитных мышей [38]. CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, но не CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-клетки подавляли продукцию IFN-γ (MOG)–специфическими CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами [39]. CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клетки являются гетерогенной популяцией и включают в себя как клетки-супрессоры, так и клетки-эффекторы. Это под-

тверждается продукцией ими и супрессорных (IL-10, IL-4, TGF- $\beta$ ) и эффекторных (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) цитокинов. [37]. Однако во многих экспериментальных и клинических исследованиях эта популяция характеризуется в основном как супрессорная [37, 40, 41, 42]. Filaci и соавт. исследовали опухолевые ткани, лимфоузлы и периферическую кровь 42 больных различными формами злокачественных опухолей (рак толстой кишки, желудка, легкого, поджелудочной железы, почки, яичников, щитовидной железы, молочной железы, простаты и другие). CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клетки были обнаружены во всех доступных образцах опухолевой ткани. Количество этих клеток было значительно выше, чем CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> лимфоцитов. Полученные из лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>, но не CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-клетки проявляли IL-10-зависимое подавление пролиферативной и цитотоксической активности Т-клеток. CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клетки, полученные из метастатических, но не из интактных регионарных лимфоузлов, также обладали супрессорной активностью. Авторы показали также, что только у онкологических больных CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клетки ПК проявляли супрессорную активность, в отличие от CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток здоровых доноров, которые супрессорной активностью не обладали. Инкубация CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток здоровых доноров в присутствии супернатантов опухолевых клеток индуцировала генерацию CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток-супрессоров. Этот феномен четко зависел от секреции опухолевыми клетками цитокинов IL-10 или GM-CSF. В то же время, инкубация в тех же условиях CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-клеток никогда не приводила к генерации супрессоров. Авторы обнаружили прямую зависимость между величиной супрессорной активности CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток и стадией заболевания и обратную – с продолжительностью жизни пациентов [37]. Присутствие и активность CD8<sup>+</sup> Т-супрессоров при злокачественных опухолях человека были продемонстрированы также и в исследованиях других авторов [40, 41, 42, 43]. Urbaniak-Kujda D. и соавт. [42] обнаружили повышение количества CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток в периферической крови больных с неходжкинской Т-клеточной лимфомой кожи по сравнению со здоровыми донорами. Отмечалась положительная корреляция между количеством этих клеток в периферической крови и опухолевых тканях со стадией заболевания и величиной кожного инфильтрата. Повышение количества CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток и соотношения CD28<sup>-</sup>/CD28<sup>+</sup> в составе CD8<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с контролем было продемонстрировано и у больных раком легкого [40, 44]. При различных патологических состояниях большое значение имеет также баланс между CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клетками [45, 46].

Проведенное в нашей лаборатории исследование показало, что повышение процента CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток ПК наблюдалось у 40% больных первично операбельным РМЖ. При этом у пациенток с I и II

стадиями количество этих клеток в составе CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов превышало контрольные значения, а у пациенток с III стадией не отличалось от нормы и до и после оперативного лечения. В наших исследованиях супрессорная активность этих клеток не определялась [14]. У больных местно-распространенным ТН РМЖ мы обнаружили различия в характере изменений количества CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-лимфоцитов в ПК и величины соотношения CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> в зависимости от клинического эффекта химиотерапии. В группе с высокой степенью ЛПО процент этих клеток после химиотерапии снижался, а величина соотношения CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> повышалась по сравнению с исходным уровнем. В то же время в группе с ЛПО 0–2 степени количество этих клеток практически не изменялось, а величина соотношения снижалась из-за снижения количества CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [16]. Полученные результаты свидетельствуют о связи изменений этих показателей с эффективностью проведенного лечения. Можно предположить, что снижение количества CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-клеток и повышение величины соотношения CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> является благоприятным признаком у больных местно-распространенным ТН РМЖ, получающих химиотерапию.

В настоящее время доказано, что НКТ-клетки могут, не только стимулировать, но и подавлять противоопухолевый иммунный ответ [19]. Предполагается, что супрессорную активность проявляют, главным образом, НКТ-клетки II типа [19]. В исследованиях нашей лаборатории мы обнаружили неблагоприятное прогностическое значение CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> НКТ-клеток у больных генерализованной меланомой, получавших лечение дендритноклеточной вакциной. Повышенное до лечения количество этих клеток коррелировало с отсутствием эффекта иммунотерапии. Процент CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> НКТ-клеток в ПК нарастал также в случае рецидива заболевания. В то же время, у больных первично операбельным РМЖ повышенное по сравнению с контролем количество CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> отмечалось лишь у пациенток на ранних (I и II) стадиях заболевания, а у больных с III стадией было в пределах нормы. По-видимому, повышение количества НКТ-клеток может быть как благоприятным, так и неблагоприятным признаком при разных нозологических вариантах рака и зависеть от распространенности заболевания [14].

В последнее время значительное число исследований посвящено миелоидным супрессорным клеткам (МСК), которые вносят значительный вклад в «ускользание» опухоли от иммунологического надзора [47]. МСК являются гетерогенной популяцией незрелых миелоидных клеток, происходящих из костного мозга. Различные факторы, продуцируемые клетками злокачественной опухоли, останавливают созревание этих клеток в дендритные клетки, гранулоциты и макрофаги, облегчают их поступление

в опухоль и накопление в опухолевом микроокружении. В настоящее время не вполне ясно, как походящиеся МСК трансформируются в агрессивные иммуносупрессивные клетки. Однако установлено, что при патологических состояниях повышается аккумуляция факторов роста (GM-CSF и VEGF), хемокинов (CXCL12 и CCL2) и цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, и TGF- $\beta$ ), которые активизируют экспансию МСК в костном мозге и увеличение количества этих клеток на периферии в очаге воспаления, в том числе в опухоли [48]. МСК индуцируют состояние локальной и системной иммунной супрессии, которая характеризуется продукцией активных форм кислорода (ROS), оксида азота (NO), аргиназы-1 и цитокинов IL-1, IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  [49]. Выделяют три основных типа МСК: промиелоцитарные, моноцитарные и гранулоцитарные. К сожалению, полного согласия в том, какие фенотипы МСК из 15 к настоящему времени оцененных в клинических исследованиях у онкологических больных, являются наиболее клинически значимы. Dias-Montero и соавт. выделяют три фенотипа МСК периферической крови, которые достоверно коррелировали с клиническим эффектом: промиелоцитарные Lin-1<sup>-low</sup>HLA-DR-CD33<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup>, моноцитарные HLA-DR<sup>-low</sup>CD14<sup>+</sup> и гранулоцитарные CD15<sup>+</sup>/CD33<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> Lin<sup>-low</sup> HLA-DR<sup>-low</sup>, CD14<sup>-low</sup> [47]. Лишь небольшое число клинических исследований посвящено определению внутриопухолевых МСК [47]. Повышенные уровни циркулирующих МСК обнаруживаются практически при всех вариантах злокачественных опухолей. Во многих случаях они прямо коррелируют с клинической стадией рака, усилением метастазирования и прогнозом заболевания. В настоящее время накапливаются данные о том, что МСК могут являться важным прогностическим фактором при иммунотерапии и даже предиктивным маркером клинического ответа на системную химиотерапию при многих солидных опухолях [47]. В экспериментальных и клинических исследованиях разрабатываются различные подходы к воздействию на МСК. Они включают в себя блокаду продукции и поступления факторов, продуцируемых опухолью, в костный мозг; подавление генерации МСК из костномозговых предшественников, предупреждение трафика миелоидных клеток в периферические лимфоидные органы и в опухолевый узел, блокаду иммуносупрессивных свойств МСК, стимуляцию дифференцировки МСК зрелые несупрессорные клетки [47].

Важнейшим компонентом опухолевого микроокружения являются опухолеассоциированные макрофаги. Более 80% иммуногистохимических исследований различных образцов опухолевых тканей человека показало, что повышенное количество ОАМ коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [50, 51]. В настоящее время общепринятым является мнение, что большинство ОАМ является М2Мф [52]. Инфильтрация опухоли моноцитами/макрофагами индуциру-

ется различными хемокинами, включая (CCL)2, CCL5, CCL7, и (CX3CL)1, а также цитокинами, такими как M-CSF, GM-CSF и VEGF, продуцируемыми опухолевыми клетками. Наиболее важными молекулами, обеспечивающими опухолевую инфильтрацию Мф, являются CCL2 и M-CSF [51]. M-CSF играет и решающую роль в дифференцировке моноцитов в М2Мф [51]. М2Мф подавляют воспаление и проявляют протуморогенную активность [50, 52, 53]. Они участвуют в стимуляции опухолевого роста, ангиогенезе, метастазировании, в иммунной супрессии и развитии резистентности к химиопрепаратам, продуцируя ангиогенные (VEGF, IL-8, bFGF, IL-1 $\beta$ , PDGF- $\beta$ ), иммуносупрессивные (IL-10, TGF- $\beta$ , PGE-2, IDO) и ростовые (PDGF, EGF, HGF, IL-6) факторы [52]. Для определения ОАМ используют или CD68 – маркер общий для М1 и М2Мф, или маркеры CD163 и CD204, которые во многих исследованиях рассматривают как маркеры М2Мф [51]. ОАМ являются новой привлекательной мишенью противоопухолевой терапии [50]. Основные направления анти-ОАМ терапии включают подавление привлечения Мф в опухоль, трансформирование М2Мф в М1Мф и подавление жизнеспособности М2Мф [12]. Введение анти-CSF1R антител (RG7155 – Emactuzumab) пациентам с диффузной формой гигантоклеточной опухоли приводило к значительному снижению количества CD68<sup>+</sup>/CD163<sup>+</sup> макрофагов и CSF-1R<sup>+</sup> клеток в опухолевой ткани. При этом у 74% пациентов наблюдался объективный клинический ответ на терапию [54].

Результаты опубликованных к настоящему времени многочисленных клинических исследований, посвященных исследованию роли различных популяций иммунокомпетентных клеток в противоопухолевом иммунитете, указывают на то, что клеточный состав микроокружения опухоли характеризуется высокой гетерогенностью. Он может включать в себя почти все иммунные клетки, включая CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> Т-клетки, NK- и NKT-клетки, различные популяции регуляторных Т-клеток, В-клетки, ДК, Мф и другие клеточные популяции. В то же время, он, очевидно, различен при опухолях разного типа и даже у пациентов с одной и той же нозологической формой опухоли, и может во многих случаях коррелировать с прогнозом заболевания и результатами лечения, в то время как в других случаях не имеет прогностического значения. В настоящее время, изучению прогностической значимости лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, уделяется огромное внимание. Senovilla и соавт. в своем обзоре приводят результаты различных клинических исследований, оценивающих прогностическое и предиктивное значение некоторых субпопуляций иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухолевый узел [9]. Они установили, что повышенная инфильтрация опухоли цитотоксическими CD8<sup>+</sup> Т-клетками, Th1 и Th17 Т-клетками, NK-и дендритными клетками и М1-макрофагами при некоторых вариантах рака является независимым благоприятным

прогностическим фактором. В то же время, высокие уровни CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток, Th2 CD4<sup>+</sup> Т-клеток, МСК и М2Мф, как правило, указывают на неблагоприятный прогноз заболевания [9].

Представленные данные указывают на необходимость определения иммунологических биомаркеров, коррелирующих с течением заболевания и клиническим эффектом терапии у каждого конкретного пациента, что поможет в разработке индивидуальных подходов к лечению онкологических больных

и разработке новых более эффективных методов противоопухолевой терапии. Очевидно, наиболее оптимальным является сочетание способов, непосредственно воздействующих на эффекторное звено иммунитета (например, вакциноterapia), с подавлением/блокадой супрессорного звена (например, воздействие на контрольные точки иммунитета), а также сочетание иммунотерапии и таргетной терапии с классическими методами лечения (химио-, радиотерапия и другие).

## Список литературы

1. Swann J.B., Smyth M.J. Immune surveillance of tumors // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117, No. 5. – P. 1137–1146.
2. Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K.E. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127, No. 6. – P. 1329–1341.
3. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. Jr. et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306, No. 17. – P. 1891–1901.
4. Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J. From mice to humans: developments in cancer immunoediting // *J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3338–3346.
5. Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy // *J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3413–3421.
6. Nagorsen D., Scheibenbogen C., Marincola F.M. et al. Natural T cell immunity against cancer // *Clin Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9, No. 12. – P. 4296–4303.
7. Schwartz-Albiez R. Naturally occurring antibodies directed against carbohydrate tumor antigens // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – Vol. 750. – P. 27–43.
8. Baxevas C.N., Perez S.A. Cancer dormancy: a regulatory role for endogenous immunity in establishing and maintaining the tumor dormant state // *Vaccines (Basel).* – 2015. – Vol. 3, No. 3. – P. 597–619.
9. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. *Oncoimmunology.* – 2012. – Vol. 1, No. 8. – P. 1323–1343.
10. Gutkin D.W., Shurin M.R. Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration // *Cancer Immunol Immunother.* – 2014. – Vol. 63, No. 1. – P. 45–57.
11. Broz M.L., Binnewies M., Boldajipour B. et al. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity // *Cancer Cell.* – 2014. – Vol. 26, No. 5. – P. 638–652.
12. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment // *Cancers (Basel).* – 2014. – Vol. 6, No. 3. – P. 1670–1690.
13. Moretta L., Pietra G., Montaldo E. et al. Human NK cells: from surface receptors to the therapy of leukemias and solid tumors // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 87.
14. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и соавт. Основные субпопуляции регуляторных лимфоцитов у больных злокачественной меланомой и раком молочной железы // *Иммунология.* – 2014. – Т. 35, № 2 – С. 64–67.
15. Tumeš P.C., Harview C.L., Yearley J.H. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance // *Nature.* – 2014. – Vol. 515, No. 7528. – P. 568–571.
16. Черткова А.И., Славина Е.Г., Окружнова М.А. и соавт. Эффекторные и регуляторные Т-лимфоциты периферической крови больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом: связь с клиническим эффектом химиотерапии // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 43–47.
17. Taniguchi M., Harada M., Dashtsoodol N., Kojo S. Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* – 2015. – Vol. 91, No. 7. – P. 292–304.
18. Birkholz A.M., Kronenberg M. Antigen specificity of invariant natural killer T-cells // *Biomed J.* – 2015. – Vol. 38, No. 6. – P. 470–483.
19. Terabe M., Berzofsky J.A. The role of NKT cells in tumor immunity // *Adv Cancer Res.* – 2008. – Vol. 101. – P. 277–348.
20. Altman J.B., Benavides A.D., Das R., Bassiri H. Antitumor responses of invariant natural killer T cells // *J Immunol Res.* – 2015. – Vol. 2015: 652875.



21. Hayakawa Y., Takeda K., Yagita H. et al. IFN- $\gamma$ -mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand,  $\alpha$ -galactosylceramide // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, No. 5. – P. 1728–1733.
22. Jiang H., Chess L. An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1198–1208.
23. Duben T., Duben R., Lanzavecchia A. et al. Functionally distinct subsets of human FOXP3+ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, No. 19. – P. 4430–4440.
24. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155, No. 3. – P. 1151–1164.
25. Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3 // *Nat Immunol.* – 2005. – Vol. 6, No. 4. – P. 331–337.
26. Liu V.C., Wong L.Y., Jang T. et al. Tumor evasion of the immune system by converting CD4+CD25- T cells into CD4+CD25+ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF- $\beta$  // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, No. 5. – P. 2883–2892.
27. Whiteside T.L. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? // *Cancer Immunol Immunother.* – 2014. – Vol. 63, No. 1. – P. 67–72.
28. Shevach E.M. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*. – 2009. – Vol. 30, No. 5. – P. 636–645.
29. Roychowdhuri R., Eil R.L., Restifo N.P. The interplay of effector and regulatory T cells in cancer // *Curr Opin Immunol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 101–111.
30. Deleew R.J., Kost S.E., Kakal J.A., Nelson B.H. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature // *Clin Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18, No. 11. – P. 3022–3029.
31. Ladoire S., Martin F., Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3+ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2011. – Vol. 60, No. 7. – P. 909–918.
32. Badoual C., Hans S., Rodriguez J. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4(+) T-cell subpopulations in head and neck cancers // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, No. 2. – P. 465–472.
33. Черткова А.И., Славина Е.Г., Ганьшина И.П. и соавт. Популяционный состав лимфоцитов периферической крови больных РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 в процессе таргетной терапии трастузумабом и лапатинибом // *Вестник Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина*. – 2014. – Т. 25, № 3–4. – С. 59–63.
34. Apetoh L., Smyth M.J., Drake C.G. et al. Consensus nomenclature for CD8+ T cell phenotypes in cancer // *Oncoimmunology*. – 2015. – Vol. 4, No. 4. – e998538.
35. Gershon R.K., Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes // *Immunology*. – 1970. – Vol. 18, No. 5. – P. 723–737.
36. Lu L., Cantor H. Generation and regulation of CD8+ regulatory T cells // *Cell Mol Immunol.* – 2008. – Vol. 5, No. 6. – P. 401–406.
37. Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. et al. CD8+ CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, No. 7. – P. 4323–4334.
38. Najafian N., Chitnis T., Salama A.D. et al. Regulatory functions of CD8+CD28- T cells in an autoimmune disease model // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, No. 7. – P. 1037–1048.
39. Xystrakis E., Dejean A.S., Bernard I. et al. Identification of a novel natural regulatory CD8 T-cell subset and analysis of its mechanism of regulation // *Blood*. – 2004. – Vol. 104, No. 10. – P. 3294–3301.
40. Karagöz B., Bilgi O., Günius M. et al. CD8+CD28- cells and CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients // *Med Oncol.* – 2010. – Vol. 27, No. 1. – P. 29–33.
41. Meloni F., Morosini M., Solari N. et al. Foxp3 expressing CD4+CD25+ and CD8+CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma // *Hum Immunol.* – 2006. – Vol. 67, No. 1–2. – P. 1–12.
42. Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Wołowicz D. et al. Increased percentage of CD8+CD28- suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2009. – Vol. 63. – P. 355–359.
43. Shen Y., Qu Q.X., Zhu Y.B., Zhang X.G. Analysis of CD8+CD28- T-suppressor cells in gastric cancer patients // *J. Immunoassay Immunochem.* – 2012. – Vol. 33, No. 2. – P. 149–155.
44. Chen C., Chen D., Zhang Y. et al. CD4+CD25+FOXP3+ and CD8+CD28- regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery // *Int. Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 18, No. 2. – P. 255–261.
45. Dai S.X., Wu G., Zou Y. et al. Balance of CD8+ CD28+ / CD8+ CD28- T lymphocytes is vital for patients with ulcerative colitis // *Dig Dis Sci.* – 2013. – Vol. 58, No. 1. – P. 88–96.
46. Li X., Kong H., Tian L. et al. Changes of costimulatory molecule CD28 on circulating CD8+ T cells correlate with disease pathogenesis of chronic hepatitis B // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014: Article ID 423181.
47. Diaz-Montero C.M., Finke J., Montero A.J. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and diagnostic implications // *Semin Oncol.* – 2014. – Vol. 41, No. 2. – P. 174–184.
48. Meirou Y., Kanterman J., Baniyash M. Paving the road to tumor development and spreading: myeloid-derived suppressor cells are ruling the fate // *Front Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 523.
49. Talmadge J.E., Gabrilovich D.I. History of myeloid-derived suppressor cells // *Nat Rev Cancer.* – 2013. – Vol. 13, No. 10. – P. 739–752.

50. Komohara Y., Fujiwara Y., Obnishi K., Takeya M. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2016. – Vol. 99, (Pt B). – P. 180–185.
51. Komohara Y., Jinushi M., Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors // *Cancer Sci.* – 2014. – Vol. 105, No. 1. – P. 1–8.
52. Vinogradov S., Warren G., Wei X. Macrophages associated with tumors as potential targets and therapeutic intermediates // *Nanomedicine (Lond).* – 2014. – Vol. 9, No. 5. – P. 695–707.
53. Achyut B.R., Arbab A.S. Myeloid cell signatures in tumor microenvironment predicts therapeutic response in cancer // *Onco Targets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 1047–1055.
54. Ries C.H., Cannarile M.A., Hoves S. et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy // *Cancer Cell.* – 2014. – Vol. 25, No. 6. – P. 846–859.

## References

1. Swann J.B., Smyth M.J. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007 May;117(5):1137-46. PMID:17476343.
2. Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K.E. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr 22; 127(6):1329-41. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.047. PMID:21514636.
3. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011 Nov 2;306(17):1891-1901. doi: 10.1001/jama.2011.1592. PMID:22045767.
4. Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J. From mice to humans: developments in cancer immunoeediting. *J Clin Invest.* 2015 Sep;125(9):3338-46. doi: 10.1172/JCI80004. PMID:26241053.
5. Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest.* 2015 Sep;125(9):3413-21. doi: 10.1172/JCI80008. PMID: 26258412.
6. Nagorsen D., Scheibenbogen C., Marincola F.M. et al. Natural T cell immunity against cancer. *Clin Cancer Res.* 2003 Oct 1;9(12):4296-303. PMID:14555498.
7. Schwartz-Albiez R. Naturally occurring antibodies directed against carbohydrate tumor antigens. *Adv Exp Med Biol.* 2012;750:27-43. doi: 10.1007/978-1-4614-3461-0\_3. PMID:22903664.
8. Baxevanis C.N., Perez S.A. Cancer Dormancy: A Regulatory role for endogenous immunity in establishing and maintaining the tumor dormant state. *Vaccines (Basel).* 2015 Jul 30;3(3):597-619. doi: 10.3390/vaccines3030597. PMID:26350597.
9. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. *Oncoimmunology.* 2012 Nov 1;1(8):1323-43. PMID: 23243596.
10. Gutkin D.W., Shurin M.R. Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 Jan; 63(1):45-57. doi: 10.1007/s00262-013-1480-0. PMID: 24100804.
11. Broz M.L., Binnewies M., Boldajipour B. et al. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T-cell immunity *Cancer Cell.* 2014 Nov 10;26(5):638-652. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.007.
12. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2014 Aug 13;6(3):1670-90. doi: 10.3390/cancers6031670. PMID:25125485.
13. Moretta L., Pietra G., Montaldo E. et al. Human NK cells: from surface receptors to the therapy of leukemias and solid tumors *Front Immunol.* 2014 Mar 7;5:87. doi: 10.3389/fimmu.2014.00087 PMID:24639677.
14. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabolina T.N. et al. The main subpopulation regulatory lymphocytes in patients with malignant melanoma and breast cancer. *Immunology.* 2014;35(2):64-67 (In Russ).
15. Tumei P.C., Harview C.L., Yearley J.H. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014 Nov 27;515(7528):568-571. doi: 10.1038/nature13954. PMID:25428505.
16. Chertkova A.I., Slavina E.G., Okruzhnova M.A. et al. Peripheral blood effector and regulatory T-lymphocytes of breast cancer patients with triple-negative phenotype: relation to the clinical effect of chemotherapy. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal.* 2016;12(2):43-47.
17. Taniguchi M., Harada M., Dashtsoodol N., Kojo S. Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2015;91(7):292-304. doi: 10.2183/pjab.91.292. PMID:26194854.
18. Birkholz A.M., Kronenberg M. Antigen specificity of invariant natural killer T-cells. *Biomed J.* 2015 Dec;38(6):470-83. doi: 10.1016/j.bj.2016.01.003. PMID:27013447.
19. Terabe M., Berzofsky J.A. The role of NKT cells in tumor immunity. *Adv Cancer Res.* 2008;101:277-348. doi: 10.1016/S0065-230X(08)00408-9. PMID:19055947.
20. Altman J.B., Benavides A.D., Das R., Bassiri H. Antitumor responses of invariant natural killer T cells. *J Immunol Res.* 2015;2015:652875. doi: 10.1155/2015/652875. PMID:26543874.
21. Hayakawa Y., Takeda K., Yagita H. et al. IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alpha-galactosylceramide. *Blood.* 2002 Sep 1;100(5):1728-33. PMID:12176894.

22. Jiang H., Chess L. An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest.* 2004 Nov;114(9):1198-208. PMID:15520848.
23. Duben T., Duben R., Lanzavecchia A. et al. Functionally distinct subsets of human FOXP3+ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells. *Blood.* 2012 May 10;119(19):4430-40. doi: 10.1182/blood-2011-11-392324. PMID:22438251.
24. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995 Aug 1;155(3):1151-64. PMID:7636184.
25. Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol.* 2005 Apr; 6(4):331-7. PMID:15785758.
26. Liu V.C., Wong L.Y., Jang T. et al. Tumor evasion of the immune system by converting CD4+CD25- T cells into CD4+CD25+ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF-beta. *J Immunol.* 2007 Mar 1;178(5):2883-92. PMID:17312132
27. Whiteside T.L. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? *Cancer Immunol Immunother.* 2014 Jan;63(1):67-72. doi: 10.1007/s00262-013-1490-y. PMID:24213679.
28. Shevach E.M. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity.* 2009 May;30(5):636-45. doi: 10.1016/j.immuni.2009.04.010. PMID:19464986.
29. Roychowdhuri R., Eil R.L., Restifo N.P. The interplay of effector and regulatory T cells in cancer. *Curr Opin Immunol.* 2015 Apr;33:101-11. doi: 10.1016/j.coi.2015.02.003. PMID: 25728990.
30. Deleew R.J., Kost S.E., Kakal J.A., Nelson B.H. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. *Clin Cancer Res.* 2012 Jun 1;18(11):3022-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3216. PMID:22510350.
31. Ladoire S., Martin F., Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3+ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2011 Jul;60(7):909-18. doi: 10.1007/s00262-011-1046-y. PMID:21644034.
32. Badoual C., Hans S., Rodriguez J. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. *Clin Cancer Res.* 2006 Jan 15;12(2):465-72. PMID:16428488.
33. Chertkova A.I., Slavina E.G., Gan'shina I.P. et al. The population of peripheral blood lymphocytes of patients with breast cancer with overexpression of HER-2 in the targeted therapy trastuzumab and lapatinib. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* 2014;25(3-4):59-63. (In Russ).
34. Apetob L., Smyth M.J., Drake C.G. et al. Consensus nomenclature for CD8+ T cell phenotypes in cancer. *Oncoimmunology.* 2015 Feb 25;4(4):e998538. eCollection 2015 PMID:26137416.
35. Gershon R.K., Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology.* 1970 May;18(5):723-37. PMID:4911896.
36. Lu L., Cantor H. Generation and regulation of CD8+ regulatory T cells // *Cell Mol Immunol.* 2008 Dec;5(6):401-6. doi: 10.1038/cmi.2008.50. PMID:19118505.
37. Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. et al. CD8+ CD28-T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers *J Immunol.* 2007 Oct 1;179(7):4323-34. PMID:17878327.
38. Najafian N., Chitnis T., Salama A.D. et al. Regulatory functions of CD8+CD28-T cells in an autoimmune disease model. *J Clin Invest.* 2003 Oct;112(7):1037-48. PMID:14523041.
39. Xystrakis E., Dejean A.S., Bernard I. et al. Identification of a novel natural regulatory CD8 T-cell subset and analysis of its mechanism of regulation. *Blood.* 2004 Nov 15;104(10):3294-301. PMID:15271801.
40. Karagöz B., Bilgi O., Gümüs M. et al. CD8+CD28- cells and CD4+CD25+ regulatory T-cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients. *Med Oncol.* 2010 Mar;27(1):29-33. doi: 10.1007/s12032-008-9165-9. PMID:19148592.
41. Meloni F., Morosini M., Solari N. et al. Foxp3 expressing CD4+ CD25+ and CD8+CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma. *Hum Immunol.* 2006 Jan-Feb;67(1-2):1-12. PMID:16698419.
42. Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Wołowicz D. et al. Increased percentage of CD8+CD28- suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2009 Jul 21;63:355-9. PMID:19644152.
43. Shen Y., Qu Q.X., Zhu Y.B. et al. Analysis of CD8+CD28- T-suppressor cells in gastric cancer patients. *J Immunoassay Immunochem.* 2012;33(2):149-55. doi: 10.1080/15321819.2011.609575. PMID:22471605.
44. Chen C., Chen D., Zhang Y. et al. Changes of CD4+CD25+FOXP3+ and CD8+CD28- regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery. *Int.Immunopharmacol.* 2014 Feb;18(2):255-61. doi: 10.1016/j.intimp.2013.12.004 PMID:24345703.
45. Dai S.X., Wu G., Zou Y. et al. Balance of CD8+ CD28+ / CD8+ CD28- T lymphocytes is vital for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2013 Jan;58(1):88-96. doi: 10.1007/s10620-012-2327-9. PMID:22851040.
46. Li X., Kong H., Tian L., Zhu Q. et al. Changes of costimulatory molecule CD28 on circulating CD8+ T cells correlate with disease pathogenesis of chronic hepatitis B. *Biomed Res Int.* 2014;2014:423181. doi: 10.1155/2014/423181. PMID:25013781.

47. *Diaz-Montero C.M., Finke J., Montero A.J.* Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications. *Semin Oncol.* 2014 Apr;41(2):174-84. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.02.003. PMID: 24787291.

48. *Meirow Y., Kanterman J., Baniyasb M.* Paving the road to tumor development and spreading: myeloid-derived suppressor cells are ruling the fate. *Front Immunol.* 2015 Oct 12;6:523. doi: 10.3389/fimmu.2015.00523. PMID:26528286.

49. *Talmadge J.E., Gabrilovich D.* History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer.* 2013 Oct;13(10):739-52. doi: 10.1038/nrc3581. PMID:24060865.

50. *Komobara Y., Fujiwara Y., Ohnishi K., Takeya M.* Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Apr 1;99 (Pt B):180-185. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.009. PMID:26621196.

51. *Komobara Y., Jinushi M., Takeya M.* Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors *Cancer Sci.* 2014 Jan;105(1):1-8. doi: 10.1111/cas.12314. PMID:24168081.

52. *Vinogradov S., Warren G., Wei X.* Macrophages associated with tumors as potential targets and therapeutic intermediates. *Nanomedicine (Lond).* 2014 Apr;9(5):695-707. doi: 10.2217/nnm.14.13 PMID:24827844.

53. *Achyut B.R., Arbab A.S.* Myeloid cell signatures in tumor microenvironment predicts therapeutic response in cancer. *Onco Targets Ther.* 2016 Mar 1;9:1047-55. doi: 10.2147/OTT.S102907. eCollection 2016. PMID:27042097.

54. *Ries C.H., Cannarile M.A., Hoves S. et al.* Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell.* 2014 Jun 16;25(6):846-59. doi: 10.1016/j.ccr.2014.05.016. PMID:24898549.