

ОАО «ИЗДАТЕЛЬСТВО  
"МЕДИЦИНА"»



**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

Москва,  
ул. Скотопрогонная, д. 29/1,  
подъезд 15  
Зав. редакцией  
**Галина Ивановна ГАВРИКОВА**  
8 (495) 670-65-44

E-mail: [immunol@idm.msk.ru](mailto:immunol@idm.msk.ru)  
[www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

**Почтовый адрес:**

115088, Москва,  
Новоостاپовская ул.,  
д. 5, стр. 14

ЛР № 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Сведения о статьях, публикуемых в журнале "Иммунология", помещаются в Excerpta Medica; Biological Abstracts; Chemical Abstracts; INIS Atomindex (International Nuclear Information System); Ulrich's International Periodicals Directory.

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ**

Тел. 8 (495) 678-64-84

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Редактор **Е. П. Мороз**

Художественный редактор  
**М. Б. Белякова**

Технический редактор **Л. В. Зюкина**  
Корректор **М. В. Козлова**  
Верстка **Е. М. Архипова**

Сдано в набор 17.01.2017.  
Подписано в печать 09.02.2017.  
Формат 60 × 88 1/8.  
Печать офсетная.  
Печ. л. 9,00.  
Усл. печ. л. 8,82.  
Уч.-изд. л. 9,5.  
Заказ 016.

Отпечатано в ООО "Подольская Периодика", 142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Подписка через интернет:  
[www.aks.ru?](http://www.aks.ru?) [www.pressa-rr.ru](http://www.pressa-rr.ru)

**Индексы по каталогу «Роспечать»:**  
Индекс 71492 – для индивидуальных подписчиков  
Индекс 71493 – для предприятий и организаций

**Индексы по каталогу «Пресса России»:**  
27877 – для индивидуальных подписчиков  
27878 – для предприятий и организаций

ISSN 0206-4952. Иммунология. 2017.  
Т. 38. № 1.1–72.

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА



*И.И. Мечников*

# ИММУНОЛОГИЯ

Двухмесячный научно-практический журнал

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1980 г.

*Журнал входит в рекомендуемый ВАК перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук*

Том 38

1

2017

ЯНВАРЬ–ФЕВРАЛЬ

**Главный редактор академик РАН Р.М. ХАИТОВ**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Ч. АКДИС, профессор, доктор мед. наук, Давос, Швейцария, С. ДЖОНСТОН, профессор, доктор мед. наук, Лондон, Великобритания, А. МУРАРО, профессор, доктор мед. наук, Падуа, Италия, И. АГАЧЕ, профессор, доктор мед. наук, Брасов, Румыния, Л.П. АЛЕКСЕЕВ, член-корр. РАН, профессор, доктор мед. наук, Р.И. АТАУЛ-ЛАХАНОВ, профессор, доктор мед. наук, Ф.Ю. ГАРИБ, профессор, доктор мед. наук (научный редактор), Г.О. ГУДИМА, профессор, доктор биол. наук, И.С. ГУЩИН, член-корр. РАН, профессор, доктор мед. наук, Н.И. ИЛЬИНА, профессор, доктор мед. наук, З.Г. КАДАГИДЗЕ, профессор, доктор мед. наук, Э.В. КАРАМОВ, профессор, доктор биол. наук, А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, доктор мед. наук, профессор, Н.В. МЕДУНИЦЫН, академик РАН, доктор мед. наук, Р.В. ПЕТРОВ, академик РАН, Б.В. ПИНЕГИН (зам. главного редактора), профессор, доктор мед. наук, Ю.П. РЕЗНИКОВ, профессор, доктор мед. наук, А.С. СИМБИРЦЕВ, профессор, доктор мед. наук, А.В. ФИЛАТОВ, профессор, доктор биол. наук, И.С. ФРЕЙДЛИН, член-корр. РАН, доктор мед. наук, М.Р. ХАИТОВ, член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ (Санкт-Петербург), В.А. КОЗЛОВ (Новосибирск), Л.В. ЛУСС (Москва), А.Н. МАЯНСКИЙ (Нижний Новгород), М.З. САИДОВ (Махачкала), Р.И. СЕПИАШВИЛИ (Москва), Л.П. СИЗЯКИНА (Ростов-на-Дону), Н.Ю. СОТНИКОВА (Иваново), И. А. ТУЗАНКИНА (Екатеринбург), В. А. ЧЕРЕШНЕВ (Екатеринбург)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ:

Т.У. АРИПОВА (Ташкент, Узбекистан), С.С. ГАМБАРОВ (Ереван, Армения), М. П. ПОТАПНЕВ (Минск, Беларусь)

## REFERENCES

1. Berezin K.A. Histochemical features of development of pathological process at chronic forms of periodontitis. *Parodontologiya*. 2014; 19(3): 63—7. (in Russian)
2. Dedova L.N., Lapitskaya A.V. The fast-progressing periodontitis: methods of treatment (part 2). *Stomatolog*. 2014; 12(1): 11—6. (in Russian)
3. Afanasyev S.S., Aleshkin V.A., Voropayeva E.A., Afanasyev M.S., Slobodenyuk V.V., Karaulov A.V. Microbiocenoses of open cavities and mukozalny immunity. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; (2): 6—11. (in Russian)
4. Zharkova O.A. Immunological and microbiological aspects of chronic periodontitis. *Vestnik VGMU*. 2006; 5(3): 1—11. (in Russian)
5. Lunev M.A., Loktionov A.L., Konoplya A.I. Correction of disorders of system of a complement at the system and local level at odontogen osteomyelitis of maxillofacial area. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2013; (1): 37. (in Russian)
6. Uspenskaya M.N., Konoplya A.I., Loktionov A.L. Correction of immunometabolic disorders at a chronic generalized periodontal disease with use Gepon, Gipoksen and Fosfogliv Forte. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2012; 11(4): 908—13. (in Russian)
7. Konoplya A.I., Gavriluk V.P., Kostin S.V. Violations of immune status and lipid peroxidation at the poured out @аппендикулярном peritonitis for children. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye»*. 2010; (1): 34—9. (in Russian)
8. Loktionov A.L., Konoplya A.I., Evsegneeveva I.V. Acute pancreatitis as clinic and immunological problem (review of literature). *Fiziologiya i patologiya immunooy sistemy. Immunofarmakogenetika*. 2013; 17(11): 3—17. (in Russian)
9. Shulginova A.A. Chronic ischemia of a brain: immunometabolic disorders, correction. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17(4): 382. (in Russian)
10. Sukovatykh B.S., Konoplya A.I., Blinkov Yu. Yu. Mechanisms of development of abdominal sepsis. *Annaly khirurgii*. 2015; (2): 5—10. (in Russian)
11. Zinkin V.Yu., Godkov V.G. Method of estimation of oxygen metabolism of neutrocytes of man. *Klin. i lab. diagn.* 2004; (2): 27—31. (in Russian)
12. Kostina I.N. Surgical treatment of chronic periodontitis with use of the material «Kollapan». *Khirurgicheskaya stomatologiya*. 2011; (1): 35—9. (in Russian)
13. Konoplya A.I., Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Gavriluk V.P., Mavrin M.Yu. Cronical prostatitis, adenoma of a prostate gland and immunity: disorders and correction. *Urologiya*. 2013; (4): 99—103. (in Russian)
14. Loktionov A.L., Konoplya A.I., Lunev M.A., Karaulov A.V. Immune and oxidatic disorders in pathogenesis of inflammatory diseases of a parodont. *Immunologiya*. 2015; 36(5): 319—28. (in Russian)

Поступила 07.07.16  
Принята в печать 16.08.16

## ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-006.04-085.37

Нуриев Р.И.<sup>1</sup>, Караулов А.В.<sup>1</sup>, Киселевский М.В.<sup>2</sup>

### НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва

В XXI в. получили развитие новейшие подходы к лечению пациентов с онкологическими заболеваниями. Внедренные в клинику таргетные препараты и методы иммунотерапии показали высокие уровни эффективности в отношении ряда злокачественных новообразований. Дальнейшее развитие получила адоптивная клеточная терапия, значительно расширившая возможности иммунологического воздействия на опухоли. Применение препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки, позволило повысить показатели общей выживаемости пациентов более чем в два раза по сравнению с химиотерапией. Однако, несмотря на достигнутые успехи, все еще остается множество нерешенных проблем. Одна из них — отсутствие удовлетворительных прогностических критериев потенциальной эффективности иммунотерапии. Мы все еще не научились устанавливать с достаточной долей достоверности, какие из пациентов получают пользу от лечения иммунотаргетными препаратами, а какие — нет. Довольно низкие уровни ответа на проводимые линии терапии заставляют уделять значительное внимание методам комбинации существующих стратегий лечения. В этой статье приведен обзор некоторых современных иммунотерапевтических подходов к лечению пациентов со злокачественными новообразованиями и способов комбинации этих методик, а также разобраны потенциальные прогностические факторы для назначения иммунотерапии.

**Ключевые слова:** иммунотерапия; адоптивная клеточная терапия; цитотоксический Т-лимфоцит ассоциированный антиген (CTLA-4); протеин запрограммированной клеточной смерти (PD-1); обзор.

**Для корреспонденции:** Нуриев Ринат Ильшатович, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, E-mail: Rinat1nuriev@gmail.com

**Для цитирования:** Нуриев Р.И., Караулов А.В., Киселевский М.В. Новые стратегии лечения пациентов с онкологическими заболеваниями: иммунотерапевтический подход. Иммунология. 2017; 38(1): 39-48. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-39-48

Nuriev R.I.<sup>1</sup>, Karaulov A.V.<sup>1</sup>, Kisielevski M.V.<sup>2</sup>

#### NOVEL TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH CANCER: IMMUNOTHERAPEUTIC APPROACH

<sup>1</sup>«I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>«N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», 115478, Moscow, Russian Federation

In XXI century, new promising strategies for treating patients with cancer have been developed. The clinical use of targeted agents and immunotherapy has demonstrated high levels of efficacy against the number of malignancies. Further development of adoptive cell therapy has significantly increased immunological approaches to treatment. Administration of the immune checkpoint inhibitor class drugs has allowed to increase the overall survival rates more than twofold in comparison with chemotherapy. Despite the progress made, there are several unsolved problems. For example, no reliable predictors of efficacy of immunotherapy have yet been identified. We still don't know how to determine reliably which patient can derive clinical benefit from immune targeted agents. Relatively low levels of response force us to pay attention to the combination of existing therapy lines. This article reviews the current immunotherapeutic approaches and combinative methods for treating oncologic patients, also giving some information about the potential predictive factors for immunotherapy appointment.

**Key words:** immunotherapy; adoptive cell therapy; cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4); programmed cell death protein 1 (PD-1); review.

**For citation:** Nuriev R.I., Karaulov A.V., Kisielevski M.V. Novel treatment strategies for patients with cancer: immunotherapeutic approach. *Immunologiya*. 2017; 38(1): 39-48. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-39-48

**For correspondence:** Nuriev Rinat Ilshatovich, student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Trubetskaya st, 8. E-mail: Rinat1nuriev@gmail.com

#### Information about authors:

Nuriev R.I., <http://orcid.org/0000-0002-0134-2630>

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 17.06.16

Accepted 16.08.16

## Введение

В последние десятилетия первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями неуклонно растет [1]. Лечение большинства онкологических заболеваний зависит от стадии, на которой они диагностированы. Для ранних резектабельных стадий солидных опухолей общепринятый метод — хирургическое удаление вместе с регионарными лимфатическими узлами. На более поздних стадиях показаны таргетная, радио-, иммуно- и химиотерапия [2].

Множество проведенных исследований по изучению молекулярного патогенеза новообразований открыло значительное разнообразие механизмов их развития. Однако основные иницирующие звенья — это мутации ДНК, приводящие к активации онкогенов либо к инактивации супрессорных генов, или к амплификации целых частей хромосом. Эти мутации оказывают влияние на внутриклеточные сигнальные пути, служащие важными посредниками в развитии злокачественной трансформации. Однако даже столь детальное изучение молекулярных аспектов развития новообразований не смогло объяснить некоторые особенности опухолей, например генетическую и фенотипическую гетерогенность. Проблема полиморфизма различных популяций клеток одного и того же новообразования оставалась необъясненной вплоть до возникновения концепции стволовой клетки опухоли (СКО). Согласно данной модели СКО, представляют собой гетерогенную популяцию клеток, обладающих способностью иницировать рост опухоли и характеризующихся чрезвычайно высокой терапевтической устойчивостью [3]. Эта популяция составляет лишь небольшую часть всей опухолевой массы, однако, по результатам последних исследований, именно вовлечение СКО в наибольшей степени определяет успех терапевтического воздействия [4, 5].

Важную роль в регуляции процессов развития злокачественных новообразований играет иммунная система. Имунокомпетентные клетки организма получают информацию о наличии чужеродного антигена посредством антиген-презентирующих клеток (АПК). При этом обязательно участие не только антиген-распознающих рецепторов (например,

TCR), но и взаимодействие костимулирующих молекул В7 с рецептором CD28 на поверхности иммунита. Вместе с тем существуют механизмы, инактивирующие иммунные клетки. Таковыми служат сигналы, передаваемые через CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4) при взаимодействии с В7 на поверхности АПК. Другим механизмом регуляции активности выступают рецепторы запрограммированной клеточной смерти PD-1, способные инактивировать клетки иммунной системы при взаимодействии со своими лигандами PD-L на поверхности опухолевых клеток [6—8].

До появления нынешних таргетных препаратов химиотерапия оставалась ведущей тактикой лечения поздних неоперабельных стадий онкологических заболеваний. Однако эффективность применения химиотерапевтических препаратов значительно варьирует не только среди различных видов опухолей, но и в зависимости от фенотипа одного и того же новообразования, что, вероятно, связано с различиями в присутствии СКО [9]. Если добавить к этому еще и кратковременность эффекта и большое разнообразие тяжелых побочных явлений, то становится ясной столь острая необходимость поиска новых методов терапии онкологических пациентов.

Революционной идеей в онкологии стало привлечение в терапевтический арсенал способов иммунологического воздействия. За достаточно короткий период времени иммунотерапия превратилась из идеи в новый эффективный метод борьбы со злокачественными новообразованиями. Вероятно, ее столь быстрому развитию способствовали биологическая целесообразность и нацеленность метода, а также ее универсальность — иммунотерапия воздействует на все клетки опухолевой ткани, включая популяцию СКО.

**Адоптивная терапия.** Одно из главных направлений иммунотерапии на сегодняшний день — адоптивная клеточная терапия, использующая методы переноса в организм пациента *ex vivo* активированных иммунных эффекторов. Впервые метод адоптивного переноса иммунцитов был предложен в 1985 г. Rosenberg S. для экспериментального лечения пациентов с метастатическими формами рака [10]. С тех пор