

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

© Е.А. Дементьева, О.П. Гурина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Ключевой проблемой иммунологии остается понимание механизмов эффективной защиты организма от различных патогенов с одновременным подавлением иммунного ответа на аутоантигены. Патогенез неопластических патологических процессов включает в себя нарушения механизмов нормального клеточного роста и клеточной пролиферации. Противоопухолевый иммунный ответ – это комплекс событий, в который вовлечено множество различных типов клеток. Но, несмотря на способность иммунной системы распознавать и отвечать на различные опухоль-ассоциированные антигены, неопластический процесс преодолевает защитные силы организма, растет и метастазирует. Для раковых клеток характерна независимость от антитрополиферативных сигналов, аутокринная стимуляция роста, нарушения в системе индукции апоптоза и контроля стабильности генома. В результате накопления генетических и эпигенетических изменений опухолевые клетки значительно отличаются от нормальных по спектру и уровню экспрессии генов, вовлеченных в процесс трансформации, накоплению мутаций в ключевых генах-промоторах и супрессорах онкогенеза. Это создает возможность для их распознавания клетками иммунной системы. Изучение изменений в соотношении и функционировании различных звеньев иммунитета при развитии экспериментального неопластического процесса позволяет выявить механизмы взаимодействия в системе «злокачественная опухоль – иммунная система», оценить закономерности взаимодействия с другими органами и тканями, создать теоретические патогенетически обоснованные предпосылки для разработки противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: иммунный статус; субпопуляции лимфоцитов; неопластический процесс; перевиваемая опухоль.

IMMUNOLOGICAL CHANGES ACCOMPANYING THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL NEOPLASTIC PROCESS

© Е.А. Дементьева, О.П. Гурина

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The key immunology problem remains the understanding of the mechanisms for the effective protection of the body against various pathogens with simultaneous suppression of the immune response to autoantigens. The pathogenesis of neoplastic pathological processes includes violations of the mechanisms of normal cell growth and cell proliferation. Antitumor immune response is a complex event, involving many different cell types. But despite the ability of the immune system to recognize and respond to a variety of tumor-associated antigens, the neoplastic process overcomes the protective forces of the organism, grows and spreads. For cancer cells characterized by independence from antiproliferative signals, autocrine stimulation of growth disturbances in the system, induction of apoptosis and control of genome stability. As a result of accumulation of genetic and epigenetic changes in tumor cells differ significantly from the normal range and the level of expression of genes involved in the transformation process, the accumulation of mutations in key genes promoters and suppressors of tumorigenesis. This creates the opportunity for recognition by cells of the immune system. The study of changes in value and operation of the various elements of the immune system in the development of experimental neoplastic process allows you to identify the mechanisms of interaction in the system «malignant tumor – immune system», to assess patterns of interaction with other organs and tissues, to create a theoretical pathogenetically reasonable premise for the development of anticancer therapy.

Key words: immune status; subpopulations of lymphocytes; the neoplastic process; transplantable tumor.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевой проблемой иммунологии остается понимание механизмов эффективной защиты организма от различных патогенов с одновременным подавлением иммунного ответа на аутоантигены [7, 10, 32]. Патогенез неопластических патологических

процессов включает в себя нарушения механизмов нормального клеточного роста и клеточной пролиферации. Для раковых клеток характерна независимость от антитрополиферативных сигналов, аутокринная стимуляция роста, нарушения в системе индукции апоптоза и контроля стабильности генома.

В результате накопления генетических и эпигенетических изменений опухолевые клетки значительно отличаются от нормальных по спектру и уровню экспрессии генов, вовлеченных в процесс трансформации, накоплению мутаций в ключевых генах-промоторах и супрессорах онкогенеза. Это создает возможность для их распознавания клетками иммунной системы [7, 14, 20, 32].

Немаловажное значение в опухолевом росте и прогрессии играют факторы микроокружения опухолевых клеток [17, 76]. Нарушенный тканевой гомеостаз способствует трансформации нормальных клоногенных стволовых клеток в злокачественную опухоль [7, 32, 36]. Экспериментальные данные позволяют определить факторы метаболического микроокружения клеток (в том числе, гипоксию), как пусковой момент формирования злокачественного фенотипа опухоли. Установлено, что гипоксия является необходимым условием возникновения, стабильности, прогрессии, диссеминации неоплазии [29, 62].

Противоопухолевый иммунный ответ — это комплекс событий, в который вовлечено множество различных типов клеток. Но, несмотря на способность иммунной системы распознавать и отвечать на различные опухоль-ассоциированные антигены, неопластический процесс преодолевает защитные силы организма, растет и метастазирует [7, 10, 32].

Согласно данным научной литературы развитие экспериментального онкологического процесса сопровождается изменениями со стороны как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОДЕФИЦИТА НА РАЗВИТИЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Моделирование злокачественных новообразований на лабораторных животных позволяет определить основные патофизиологические аспекты развития онкопатологии. Наиболее часто используемыми являются перевиваемые опухоли. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что перевиваемая неоплазия способствует не только локальным изменениям, но также обуславливает развитие каскада физиологических реакций, затрагивающих функционирование практически всех систем организма [58, 65, 76].

Участие иммунной системы в развитии неопластического процесса возможно доказать, моделируя состояние иммунодефицита у лабораторных животных путем проведения спленэктомии.

Спленэктомия приводит к выраженному угнетению гуморального и клеточного звеньев иммунной системы в следствие акцидентальной инволюции

тимуса [41]. У прооперированных крыс отмечаются резкое снижение CD3+CD4+-лимфоцитов, дисбаланс между Т-хеллерами 1 и 2 классов, снижение концентраций TNF, ИЛ-1, ИЛ-2, а-интерферона, изменения в гуморальном звене иммунитета [7, 24, 32, 69]. Последующие индукция или перевивание опухолевых линий позволяет оценить влияние иммунодефицита на развитие неоплазии. Так, было установлено, что приобретенный иммунодефицит у крыс-самцов с индуцированными опухолями желудочно-кишечного тракта способствует развитию синхронных неоплазий различного гистогенеза, с агрессивным морфологическим фенотипом опухолей и раннему появлению отдаленных метастазов [13]. Опухоли толстой кишки у крыс, индуцированные введением 1,2-диметилгидроздина, после удаления селезенки характеризовались гиперэкспрессией mt p53, ранним появлением отдаленных метастазов, а также появлением синхронных опухолей пищевода на фоне массивного вирусного поражения [19]. Для опухолей крыс с вторичным иммунодефицитом описана более высокая экспрессия маркеров ангиогенеза [24, 26].

На фоне спленэктомии у экспериментальных животных с индуцированной злокачественной опухолью толстой кишки описано угнетение тимопозза. Удаление селезенки сопровождается активацией пучковой зоны надпочечников, что приводит к повышению в крови уровня глюкокортикоидов, которые угнетают продукцию клеток костным мозгом. Предшественники тимопозза при этом в тимусе не поступают, что сопровождается значительным угнетением клеточной пролиферации, уменьшением числа тимоцитов [18].

Описана двойственная роль тимуса при развитии онкопатологии: с одной стороны тимус продуцирует опухолеподдерживающие факторы, а с другой — является продуцентом противоопухолевых клеток-эффекторов иммунного надзора [15].

При росте опухоли в организме животных или человека происходит инволюция тимуса, обуславливающая проявление иммунодефицита [15, 16]. У мышей с перевиваемыми опухолями масса тимуса резко снижается в течение нескольких недель. У человека при сохранении массы железы наблюдается уменьшение площади островков лимфоидной ткани, а также их клеточности. Поздние этапы роста опухоли сопровождаются опустошением Т-зависимых зон отдаленных лимфоузлов параллельно с лимфопенией в крови. Предполагается, что инволюция тимуса может быть обусловлена действием глюкокортикоидных гормонов, цитокинов TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-4, TGF- β , VEGF [16, 21].

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Главным событием в развитии иммунного ответа является презентация антигена. Происходит взаимодействие между Т-клеточным рецептором (TCR) и комплексом «молекула МНС-антиген опухолевой клетки». Молекулы МНС являются интегральными мембранными гликопротеидами и экспрессируются на поверхности клеток. Выделяют молекулы МНС I и II классов. Эти молекулы, нековалентно связанные в комплекс с антигенными пептидами, служат лигандами для Т-клеток. Т-клетки через экспрессированные на их поверхности TCR узнают комплексы «молекула МНС-антиген». МНС I класса выполняют функцию рецепторов для CD8+-лимфоцитов, а молекулы МНС II — для CD4+-лимфоцитов [3, 7, 32].

Антиген представляют CD4+-лимфоцитам антигенпрезентирующие клетки (АПК). К АПК относятся моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, клетки Лангерганса и дендритные клетки. Дендритные клетки происходят из стволовых костномозговых предшественников и в присутствии цитокинов вызревают до зрелых форм. Они обладают способностью представлять антиген CD4+-лимфоцитам в комплексе с МНС II класса. В процессе индукции Т-клеточного иммунного ответа участвуют и другие поверхностные молекулы, представленные как на Т-лимфоцитах, так и на АПК или клетках-мишениях, выступающие при взаимодействии пары рецептор — лиганд.

Для стимуляции продукции ИЛ-2 и пролиферации неприморванных CD4+- и CD8+-лимфоцитов, клеток памяти не достаточно активации только TCR. Для инициации иммунного ответа необходимой является также экспрессия на Т-клетках антигена CD28, который взаимодействует с лигандом B7/BB1. Активация CD28 сопровождается индукцией рецептора CTLA-4. Усиливают сигналы следующие рецепторно-лигандные пары: LFA-1—ICAM-1, -2, -3; CD2—LFA-3; CD5—CD72 [3, 7, 32].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК НА РАННЕМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ

На ранних стадиях развития онкологии опухоль и иммунная система решают противоположные задачи. Для защиты от опухоли организм повышает активность противоопухолевых защитных механизмов, которая проявляется в увеличении количества и функциональности различных субпопуляций лимфоцитов. Но одновременно с этим начавшая рост опухоль продуцирует факторы, стимулирующие пролиферацию клеток-супрессоров иммунной системы [11, 32].

В модуляции противоопухолевого иммунного надзора, особенно на раннем этапе развития неоплазии, важную роль играют Т-хелперы (CD3+CD4+-лимфоциты), NK-клетки, гамма/дельта (γδ) Т-лимфоциты, NKT-популяция клеток, Т регуляторные (Трег) — лимфоциты, а также ряд цитокиновых молекул [11, 13, 20, 27, 49, 58]. Низкий уровень в крови CD16+, CD3+, CD4+ лимфоцитов считают одним из патофизиологических механизмов нарушения элиминации малигнизированных клеток из организма [8].

NK-лимфоциты способны распознавать и лизировать опухолевые клетки при первичном контакте без предварительной сенсибилизации, даже в отсутствии воспалительных сигналов [23, 31, 43]. Взаимодействие с неоплазией происходит за счет рецепторов, распознавающих молекулы МНС I класса. Эти рецепторы формируются на NK-клетках при ассоциации молекул CD94 с молекулами CD159, относящихся к семейству NKG2 [38, 55]. NK-зависимый лизис опухолевых клеток приводит к выделению большого количества опухолевых белков, которые презентируют Т-хелперам на своей поверхности дендритные клетки [20]. Т-хелперы секретируют цитокины, оказывающие воздействие на цитотоксические Т-лимфоциты, антиген-презентирующие клетки и непосредственно на опухолевые клетки, а также поддерживают CD8+-клон клеток-памяти [49]. Повышение цитолитической, а также миграционной активности NK-клеток возможна под действием белка теплового шока Hsp70, локальное внутриопухолевое введение которого в экспериментальных исследованиях способствует задержке опухолевого роста [33]. Кроме того, NK-клетки, согласно данным, полученным на экспериментальных моделях, являются ранним источником γ-интерферона в месте развития неоплазии [28].

Многократный лизис клеток-мишеней натуральными киллерами осуществляется благодаря экспрессии на их поверхности α-цепей CD8. Соединение CD8α цепей в гомодимер индуцирует быстрое повышение концентрации внутриклеточного кальция, что защищает клетки от апоптоза [34, 45]. Апоптоз NK-лимфоцитов инициируется при связывании CD8 с растворимой формой МНС I класса [70].

В ряде случаев высокий уровень NK-клеток в крови не коррелирует с его концентрацией в строме неоплазии, необходимой для противоопухолевого действия. Нарушение миграции лимфоцитов из кровеносных сосудов в ткань может быть обусловлено низкой экспрессией поверхностного маркера CD62L, являющегося L-селектином и отвечающего за роллинг и миграцию клеток [22].

Способность к активации противоопухолевого иммунного ответа была описана у минорной субпопуляции лимфоцитов — NKT-клеток [13, 37].

Неоднозначное функционирование NKT-лимфоцитов позволило предположить о наличии двух подмножеств этих клеток: 1 и 2 тип. В эксперименте установлено, что 1 и 2 типы NKT-клеток обладают способностью к взаимной регуляции друг друга [64].

1 тип NKT-лимфоцитов (или iNKT-инвариантные NKT-клетки) имеет инвариантный TCR. Эти клетки способны к продукции цитокинов в течение нескольких часов после начала иммунного ответа, являются источником раннего ИЛ-4 для инициации Th2 ответа. Кроме того, 1 тип NKT-клеток секретирует γ -интерферон и ИЛ-13 [64]. На функциональную активность iNKT-клеток оказывают влияние присутствие цитокинов, активация других субпопуляций лимфоцитов, характер их взаимодействия с клетками, презентирующими комплекс CD1d/липид [37, 75, 77, 79]. В ряде исследований показано, что эти клетки проявляют противоопухолевую активность, стимулируя NK и CD8+-лимфоциты [37, 39, 53, 54]. У онкологических больных с различной нозологией отмечается низкий уровень NKT-лимфоцитов 1 типа. Согласно данным, полученным на экспериментальных моделях опухолевого роста, презентация опухолевых антигенов с одновременной активацией iNKT-клеток усиливает индукцию антиген-специфических CD8+ Т-лимфоцитов, а также NK-клеток [13, 47, 72]. Исследования, проведенные на мышах, лишенных iNKT, показывают их большую чувствительность к химически индуцированному канцерогенезу, по сравнению с интактными мышами. Адоптивный перенос мышам iNKT-лимфоцитов восстанавливает защиту от роста саркомы [13, 41]. Различные экспериментальные модели позволили продемонстрировать также антиметастатическую активность iNKT-клеток, зависящую от активации ими NK-лимфоцитов [13, 39, 69]. Исследования *in vitro* показали способность iNKT-клеток к прямому цитотоксическому действию в отношении опухолевых клеток [13].

2 тип NKT-лимфоцитов имеют иной TCR, не использующий инвариантную комбинацию. Эти лимфоциты отвечают на другие антигены, презентируемые посредством CD1d. Установлено, что NKT-клетки 2 типа подавляют iNKT-лимфоциты на фоне повышенных уровней ИЛ-13, TGF-бета, CD11b+Gr1+миелоидных супрессорных клеток [13, 61, 74]. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что достоверное увеличение количества метастазов происходит при введении мышам сульфатида — стимулятора NKT-клеток 2 типа [13].

Эксперименты на мышах, мутантных по β -TCR или δ -TCR, показали значительный вклад $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в противоопухолевый иммунный надзор. В отсутствии $\gamma\delta$ T-клеток опухоли развивались в 3,7 раза чаще, по сравнению с нормальными мышами [58]. Описано значительное увеличение количества этих клеток у пациентов с лимфомой [28].

В ряде экспериментальных работ доказывается опухолестимулирующая роль эффекторов гуморального иммунитета. Показано, что В-лимфоциты ответственны за развитие воспаления в премалигнизованный коже, а их отсутствие приводит к значительному снижению частоты развивающихся карцином [35, 42].

Многочисленные эксперименты доказывают также значительный вклад Трег лимфоцитов в развитие противоопухолевого иммунного ответа. Применение моноклональных антител против Трег лимфоцитов с последующей иммунизацией мышей позволило продемонстрировать, что толерантность иммунной системы к развивающейся неоплазии поддерживается именно за счет клона естественных Трег [14, 19, 27]. Однако клинические исследования показывают, что при большинстве злокачественных опухолей увеличение популяции Трег более характерно для распространенных форм заболевания [14, 62].

В экспериментах на мышах с различными типами опухолей показано, что ингибиция популяции Трег благотворно влияет на активацию противоопухолевого иммунного ответа. Но при этом удаление Трег лимфоцитов на длительный срок сопровождается развитием аутоиммунных процессов и снижением количества активированных лимфоцитов, в том числе неспецифических противоопухолевых CD4+ и CD8+ Т-клеток [10, 27, 62]. В отсутствии продукции Трег лимфоцитов мыши погибают в течение первых 3 недель жизни от тяжелых лимфопролиферативных нарушений [5, 6, 14].

Трег продуцируются тимусом как функционально зрелая популяция, сохраняющая стабильную функцию на периферии. Наиболее характерным диагностическим маркером Трег является ген FOXP3, который, связываясь с ДНК, действует как репрессор транскрипции и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов [10, 27]. Трег-клетки способны к распознаванию аутоантигенов, опухоле-ассоциированных антигенов и аллогенных трансплантантных антигенов. Экспериментальные работы позволили подтвердить, что развитие и распространение Трег регулируется ИЛ-2, а функционирование Трег обусловлено влиянием TGF-бета [62]. Так отсутствие у мышей генов ИЛ-2 или ней-

трализация циркулирующего ИЛ-2 моноклональными антителами приводит к развитию летальных лимфопролиферативных изменений вследствие селективного снижения или полного отсутствия популяции Трег [14, 52].

Ограничивают пролиферацию неопластических клеток, а также неоангиогенез на начальных этапах опухолевого роста цитокины ИЛ-1 бета, ИЛ-6, TGF-бета [63].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК НА ЭТАПЕ ПРОГРЕССИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Развитие опухоли сопровождается принципиальными искажениями механизмов контроля пролиферации и дифференцировки клеток [2]. Как правило, распознавание опухолевых клеток иммунной системой не приводит к их эффективной элиминации, вследствие индукции толерантности к опухоль-ассоциированным антигенам и существования собственных опухолевых механизмов снижения распознавания [3, 20].

Толерантность проявляется преимущественно на уровне Т-клеток и не затрагивает В-лимфоциты. Опухоль ускользает от иммунологического надзора вследствие отсутствия распознавания опухолевых клеток Т-лимфоцитами из-за неадекватной презентации антигенов, недостаточного расщепления или нарушенной внутриклеточной транспортировки антигенов, отсутствия экспрессии β -2-микроглобулина. Недостаточная экспрессия обеспечивающих адгезию Т-лимфоцитов к опухолевым клеткам лигандов (ICAM-1, LFA-1, B7) также приводит к опухолевой толерантности [57]. Слишком быстрое размножение опухолевых клеток может блокировать действие иммунной системы, направленное на их разрушение [2, 3, 25, 26].

Участие CD8+- или CD4+-лимфоцитов в эффекторной фазе противоопухолевого иммунного ответа отличается в экспериментах на различных опухолевых линиях [56, 59, 68, 78]. Описано формирование пула анергичных опухоль-специфичных CD8+- и CD4+-клеток, которое может быть связано с подавляющим действием популяции Трег лимфоцитов, которые оказывают супрессирующее антиген-неспецифическое действие на CD8+- и CD4+-клетки путем секреции иммунносупрессорных цитокинов [30, 51, 57].

Экспериментальные исследования показывают, что активация иммунной системы может приводить как к элиминации опухолевых клеток, так и к ускорению роста трансформированных клеток, снижению их иммуногенности, индуцировать канцерогенез вследствие создания благоприятной провоспалительной среды из-за локальной генерации

провоспалительных цитокинов и хемокинов [35, 48, 66]. Дисбаланс цитокинов в месте опухолевого роста приводит к хронизации воспаления и постоянной локальной продукции клетками иммунной системы факторов reparации тканей, которые способствуют прогрессивному росту опухоли, ее инвазии и метастазированию [42].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показывают увеличение в периферической крови, региональных лимфоузлах, а также инфильтрация ими стромы опухоли клона Трег при распространенной форме злокачественных опухолей легкого, поджелудочной, молочной желез, кишечника [22, 30, 33]. Опухолевая прогрессия сопровождается накоплением субпопуляции адаптивных Трег лимфоцитов, которые подавляют противоопухолевую активность иммунной системы [19].

Отдельную роль в противоопухолевом иммунном надзоре отводят интраэпителиальным лимфоцитам. В ряде экспериментальных работ описана способность интраэпителиальных лимфоцитов к подавлению трансформированных клеток [43, 57].

Лизис опухолевых клеток может осуществляться и фагоцитирующими клетками. Так, в эксперименте показано, что нейтрофилы способны лизировать неопластические клетки при условии длительной инкубации и высокого соотношения эффекторных клеток и клеток-мишеней [11]. Исследование функциональной активности фагоцитов в организме мышей с перевиваемыми опухолями отражает повышение относительного количества нейтрофилов на фоне снижения их спонтанной активности [14].

На этапе метастазирования опухоли важную роль в прогрессии патологического процесса играют матриксы металлопротеиназы, участвующие в преобразовании внеклеточного матрикса. Подавление функции макрофагов на модели с трансплантированной аденокарциномой легких Льюис вызвало антиметастатический эффект на стадии диссеминации неоплазии [19].

Характерным проявлением иммуносупрессии, ассоциированной с онкологией, является задержка созревания и дифференцировки дендритных клеток [9]. Дисфункция дендритных клеток является одним из механизмов индукции толерантности клеток иммунной системы к опухоль-ассоциированным антигенам. Экспериментальные исследования выявили, что причиной нарушения созревания дендритных клеток может являться изменение цитокинового микроокружения, связанного с ростом неоплазии. Так отмечается супрессия дифференцировки АПК в присутствии ИЛ-10 [8].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ РЕГРЕСС НЕОПЛАЗИИ

В проведенных исследованиях на различных линиях опухолевых клеток (фибросаркома, Ras-трансформированные фибробласти, карцинома кишечника, плазмацитома) выявлено, что угнетение роста опухоли вследствие ее аваскуляризации происходит при инфильтрации стромы опухоли цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами под воздействием γ -интерферона [78].

CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты могут напрямую убивать опухолевые клетки различными путями: перфорин/гранзим-зависимый лизис, индукция апоптоза, антителоопосредованный киллинг, Fas ligand цитолитическому путям. Установлено, что для разрушения опухоли требуется именно прямое распознавание неопластических клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами [49, 56, 59, 78]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о благоприятном прогнозе развития онкологической патологии при инфильтрации стромы опухоли CD8+ Т-лимфоцитами [16, 30].

Неклассический CD4+ Т-клеточный клон с фенотипом CD3+CD4+ $\alpha\beta$ +CD161-CD16-NKG2D- был обнаружен при стимуляции периферических кровяных Т-клеток с дендритными клетками в присутствии α -интерферона у пациента с почечно-клеточной карциномой. Было установлено, что этот клон способен распознавать аутологичные и самые аллореактивные линии почечной клеточной карциномы посредством высвобождения γ -интерферона, а также лизирует их, способен к высвобождению гранзима и перфорина. При этом опухолевое распознавание данным клоном клеток в отличие от классических Т-лимфоцитов не блокировалось антителами к молекулам HLA I и II классов, но значительно уменьшалось при воздействии антител к TCR $\alpha\beta$.

γ -интерферон — эффектор элиминации опухолевых клеток [49]. Многие экспериментальные работы отмечают способность γ -интерферона подавлять опухолевый ангиогенез [44, 46, 71, 73]. γ -интерферон подавляет пролиферацию эндотелиоцитов, потенцирует продукцию CXCL-хемокина IP-19, вызывающего ингибцию дифференцировки эндотелиальных клеток на стадии морфогенеза. Кроме того, описана его способность снижать авидность эндотелиоцитов, ингибировать синтез коллагена, активировать проапоптотенные свойства TNF- α [1]. Также обнаружены прямое антипролиферативное и проапоптотическое действие на опухолевые клетки γ -интерферона. Участие данного цитокина в противоопухолевом иммунном надзоре обусловлено активацией им NK-клеток, цитотоксических

Т-лимфоцитов и макрофагов. Он повышает экспрессию антигенов МНС I и II классов на поверхности опухолевых клеток [12]. В экспериментах на мышах показано, что только после подавления опухолевого неоангиогенеза γ -интерфероном возможно проявление цитотоксичности CD8+лимфоцитами в отношении малигнизированных клеток с последующим отторжением опухоли [12, 58].

$\alpha\beta$ -интерфероны подавляют рост опухоли, вследствие ингибирования ангиогенеза. Они способствуют снижению миграции, пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток, угнетению синтеза матриксметаллопротеиназ, необходимых на первых этапах ангиогенеза [67]. α -интерферон способен к угнетению синтеза ИЛ-8, участвующего в неоангиогенезе [1]. Описана способность α -интерферона повышать цитотоксичность противоопухолевых химиопрепараторов [12].

ИЛ-12 и ИЛ-18 ингибируют неоангиогенез посредством стимуляции синтеза и секреции γ -интерферона [40, 60].

Экспериментальные исследования подтверждают торможение роста опухолей под влиянием ИЛ-25. Инъекция ИЛ-25 лабораторным животным сопровождается гиперэозинофилией в крови и строме опухоли [4, 36]. Влияние ИЛ-25 на злокачественную трансформацию может быть обусловлено его способностью снижать экспрессию Ras-онкогена, который контролирует жизнеспособность и пролиферацию клеток, в результате чего происходит дисрегуляция апоптоза и угнетение ангиогенеза в строме опухоли [50].

Изучение изменений в соотношении и функционировании различных звеньев иммунитета при развитии экспериментального неопластического процесса позволяет выявить механизмы взаимодействия в системе «злокачественная опухоль — иммунная система», оценить закономерности взаимодействия с другими органами и тканями, создать теоретические патогенетически обоснованные предпосылки для разработки противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза. Медицинская иммунология. 2003; 5 (5–6): 493–506.
2. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (1): 8–19.
3. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. Практическая онкология. 2003; 4 (3): 127–130.

4. Бережная Н.М. Интерлейкин 25 (IL-17E): виновник аллергии и противник рака. Цитокины и воспаление. 2010; 9 (3): 3–14.
5. Васильев А.Г. Регуляторные эффекты тканеспецифических антиядерных антител в норме и патологии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург; 2000.
6. Васильев А.Г. Регуляторные эффекты тканеспецифических антиядерных антител в норме и патологии. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург; 2000.
7. Васильев А.Г., Чурилов Л.П. Иммунология и иммунопатология. Руководство по иммунологии и иммунопатологии. Санкт-Петербург, 2006.
8. Зяблов Е.В., Селезнева Т.Д. Сравнительная оценка иммунного статуса при раке щитовидной железы и первично-множественном синхронном раке щитовидной и молочной желез. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013; 3 (2): 223.
9. Инжеваткин Е.В. Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха. Метод. разработка. Красноярск: Красноярский Государственный Университет. 2004.
10. Кадагидзе З.Г. Новые подходы к регуляции противоопухолевого иммунитета. Маммология. 2007; 1: 10–12.
11. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Заботина Т.Н., Черткова А.И., Короткова О.В., Борунова А.А. Иммунофенотипический профиль лимфоцитов крови у онкологических больных. Российский биотерапевтический журнал. 2013; 2 (12): 38.
12. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И. Интерферон-гамма в онкологии. Фарматека. 2013; 17: 46–49.
13. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. НК-клетки и противоопухолевый иммунитет. Российский биотерапевтический журнал. 2001; 3 (10): 9–15.
14. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. Иммунорегуляторные CD25+CD4+T-клетки. Российский биотерапевтический журнал. 2006; 2 (5): 13–20.
15. Киселева Е.П. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте. Успехи современной биологии. 2004; 124 (6): 589–601.
16. Кострова О.Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития adenокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке. Фундаментальные исследования. 2013; 3: 321–324.
17. Лебединская О.В., Кабановская И.Н., Ахматова Н.К., Лебединская Е.А., Лазарева А.В., Киселевский М.В. Натуральные киллеры Т-клетки ликоцитарных инфильтратов печени больных с опухолевым процессом и вирусным гепатитом. Медицинская иммунология. 2010; 12 (1–2): 29–40.
18. Москвичев Е.В. Иммуногистохимическая характеристика тимуса при экспериментальном канцерогенезе на фоне спленэктомии. Фундаментальные исследования. 2013; (3): 346–350.
19. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Стоменская И.С. Экспериментальный канцерогенез в условиях приобретенного иммунодефицита. Морфологические ведомости. 2009; 3–4: 72–74.
20. Мушенкова Н.В. Возможности иммунного контроля опухолей. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2006; 2: 3–15.
21. Олейник Е.А., Васильев А.Г., Кравцова А.А. Определение уровня тестостерона у женщин-спортсменок. Морфология. 2008; 134 (5): 85.
22. Перфильева Ю.В., Абдолла Н., Кустова Е.А., Уразалиева Н.Т., Баишева С.Х., Аубакирова А.Т., Беляев Н.Н., Закирьянова Г.К. Экспрессия маркеров адгезии CD62L, CD44, CXCR4 на NK-клетках при онкологических заболеваниях. Цитокины и воспаление. 2012; 11 (1): 86–90.
23. Пичугина Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при некоторых патологиях (обзор литературы). Москва: ЗАО БиоХимМак. 2006.
24. Стручко Г.Ю. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей ЖКТ на фоне иммунной недостаточности. Вестник Чувашского университета. 2011; 3: 450–455.
25. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А., Беспалов В.Г., Панченко А.В., Муразов Я.Г. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 148–153.
26. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия p-388 у мышей линии cdf₁ как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158 (10): 500–502.
27. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции. Медицинская иммунология. 2005; 7 (4): 347–354.
28. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия. 2008.
29. Хайцев Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г., Кравцова А.А., Малютина Н.Л. Влияние предварительной

- тренировки к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при ионизирующем облучении. *Педиатр.* 2012; 3 (2): 37–39.
30. Хоробрых М.Н., Загоскина Т.П., Шардаков В.И и др. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим лимфолейкозом, получающих терапию алемтузумабом. *Медицинская иммунология.* 2010; 12 (4–5): 447–452.
31. Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1999; 6: 25–31.
32. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы. Учебное пособие. Санкт-Петербург, Фолиант. 2014; 664.
33. Шевцов М.А., Гужова И.В., Маргулис Б.А. Гипотеза противопухолевого действия белка теплового шока Hsp70. Цитокины и воспаление. 2013; 12 (1): 38–44.
34. Addison E.G., North J., Bakhsh I. Ligation of CD8alpha on human natural killer cells prevents activation-induced apoptosis and enhances cytolytic activity. *Immunology.* 2005; 116 (3): 354–361.
35. Albers A.E. Immune responses to p53 in patients with cancer: enrichment in tetramer+ p53 peptid-specific T cells and regulatory T cells at tumor site. *Cancer Immunol. Immunother.* 2005; 54: 1072–1081.
36. Benatar T., Cao M.Y., Lee Y. Virulizin induces production of IL-17E to enhance antitumor activity by recruitment of eosinophils to tumor. *Cancer Immunol. Immunother.* 2008; 57 (12): 1757–1769.
37. Berzofsky J.A., Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity. *Curr. Mol. Med.* 2009; 9: 667–672.
38. Carretero M., Cantoni C., Belloin T. The CD94 and NKG2-A C-type lectins covalently assemble to form a natural killer cell inhibitory receptor for HLA class I molecules. *Eur.J. Immunol.* 1997; 27 (2): 563–567.
39. Coquet J.M., Kuparissoudis K., Pellici D.G. et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *Immunol.* 2007; 178: 2827–2834.
40. Couhiglin C., Salhany K., Wysocka M. Interleukin-12 and interleukin-18 synergistically induce murine tumor regression which involves inhibition of angiogenesis. *Clin. Invest.* 1998; 101: 1441–1452.
41. Crowe N.Y., Smyth M.J., Godfrey D.I. A critical role for natural killer T cells in immunosurveillance of methylcholanthrene-induced sarcomas. *J. Exp. Med.* 2002; 196: 119–127.
42. De Visser K.E. De novo cancerogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell.* 2005; 7: 411–423.
43. Dunn G.P. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 722–729.
44. Dunn G.P. Immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004; 21: 137–148.
45. Ginaldi L., Farahat N., Matutes E. Differential expression of T cell antigens in normal peripheral blood lymphocytes: a quantitative analysis by flow cytometry. *Clin. Pathol.* 1996; 49 (7): 539–544.
46. Hayakava Y., Takeda K., Yagita H. IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alfa-galactosylceramide. *Blood.* 2002; 100: 1728–1733.
47. Hermans I.F., Silk J.D., Gileadi U. NKT cells enhance CD4+ and CD8+ T cell responses to soluble antigen in vivo through direct interaction with dendritic cells. *Immunol.* 2003; 171: 5140–5147.
48. Husein M.R. Tumor-infiltrating lymphocytes and melanoma tumorigenesis: an insight. *Br.J. Dermatol.* 2005; 153: 18–21.
49. Janeway C. *Immunobiology.* USA: Garland Publishing. 2001.
50. Ji H., Moritz R.L., Kim Y.S. Analysis of Ras-induced oncogenic transformation of NIH-3T3 cells using differential-display 2-DE proteomics. *Electrophoresis.* 2007; 28 (12): 1997–2008.
51. Karre K. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature.* 1986; 319: 675–678.
52. Lutsiak M.E., Semnani R.T., De Pascalis R. Inhibition of CD4+25+T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood.* 2005; 105: 2862–2868.
53. Molling J.W., Moreno M., de Groot J. Chronically stimulated mouse invariant NKT cell lines have a preserved capacity to enhance protection against experimental tumor metastases. *Immunol. Lett.* 2008; 118: 36–43.
54. Moreno M., Molling J.W., von Mensdorff-Pouilly S. IFN-gamma-producing human invariant NKT cells promote tumor-associated antigen-specific cytotoxic T cell responses. *Immunol.* 2008; 181: 2446–2454.
55. Moretta A., Bottino C., Vitale M. Receptors for HLA class-I molecules in human natural killer cells. *Annu. Rev. Immunol.* 1996; 14: 619–648.
56. Mumberg D. CD4+ T cells eliminate MHC class II-negative cancer cells in vivo by indirect effects of IFN-gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1999; 96: 8633–8638.
57. Pordoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Ann. Rev. Immunol.* 2003; 21: 807–839.
58. Qin Z. A critical requirement of interferon gamma-mediated angiostasis for tumor rejection by CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2003; 63: 4095–4100.
59. Qin Z. CD4+ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent

- on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity*. 2000; 12: 677–686.
60. Renhai C., Farenbo J., Kurimoto M. Interleukin-18 acts as an angiogenesis and tumor suppressor. *Faseb J.* 1999; 13: 2195–2202.
61. Renukaradhya G.J., Khvan M.A., Vieira M. Type I NKT cells protect (and type II NKT cells suppress) the host's innate antitumor immune response to a B-cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111: 5637–5645.
62. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunology*. 2005; 6: 345–352.
63. Sargiannidou I., Zhou J., Tuszyński G. The role of thrombospondin-1 in tumor progression. *Exp. Biol. Med.* 2001; 226 (8): 726–733.
64. Seino K., Taniguchi M. Functionally distinct NKT cell subsets and subtypes. *J. Exp. Med.* 2005; 202: 1623–1626.
65. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A., Krasnogorsky I., Vasiliev A., Latté K.P. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food*. 2009; 12 (5): 1173–1176.
66. Siegel C.T. Enhanced growth of primary tumors in cancer-prone mice after immunization against the mutant region of an inherited oncoprotein. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1945–1956.
67. Slaton J., Perrotte P., Inoue K. Interferon- α -mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin. Canc. Res.* 1999; 5: 2726–2734.
68. Smyth M.J. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int. Immunol.* 2001; 13: 459–463.
69. Smyth M.J., Wallace M.E., Nutt S.L. et al. Sequential activation of NKT cells and NK cells provides effective innate immunotherapy of cancer. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1973–1985.
70. Spaggiari G.M., Contini P., Arvigo M. HLA class I molecules induce natural killer cell apoptosis through the engagement of CD8: evidence for a negative regulation exerted by members of the inhibitory receptor superfamily. *Blood*. 2002; 99 (5): 1706–1714.
71. Street S.E. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood*. 2001; 97: 192–197.
72. Swan J., Crowe N.Y., Hayakawa Y. Regulation of antitumor immunity by CD1b-restricted NKT cells. *Immunol. Cell Biol.* 2004; 82: 323–331.
73. Taniguchi T.A. Weak signal of strong responses: interferon alfa/beta revisited. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2: 378–386.
74. Terabe M., Matsui S., Park J.M. Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism brought with CD1d-restricted T cells block cytotoxic T-lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: Abrogation prevents tumor recurrence. *Exp. Med.* 2003; 198: 1741–1752.
75. Van der Vliet H.J.J., Wang R., Yeu S.C. Circulating myeloid dendritic cells of advanced cancer patients result in reduced activation and a biased cytokine profile in invariant NKT cells. *Immunol.* 2008; 180: 7287–7293.
76. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabeshinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tynnyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khatsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015; 14 (1, 1): 46–55.
77. Webb T.J., Giuntoli R.L., Rogers O. Ascites specific inhibition of CD1d-mediated activation of NKT cells. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7652–7658.
78. Winter H. Tumor regression after adoptive transfer of effector T cells is independent of perforin or Fas ligand (APO-1L/CD95L). *J. Immunol.* 1999; 163: 4462–4472.
79. Zheng X., Zhang H., Yin L. Modulation of NKT cell development by B7-CD28 interaction: an expanding horizon for costimulation. *PLoS ONE*. 2008; 3 (7): e2703.

REFERENCES

1. Amchislavskiy E.I., Sokolov D.I., Starikova E.A., Freydlin I.S. *Tsitokinovyy kontrol' protessa angiogeneza* [Cytokine control of the process of angiogenesis]. Meditsinskaya immunologiya. 2003; 5 (5–6): 493–506. (in Russian).
2. Antonov V.G., Kozlov V.K. *Patogenez onkologicheskikh zabolеваний: immunnaya i biokhimicheskie fenomeny i mekhanizmy* [The pathogenesis of cancer: immune and biochemical phenomena and mechanisms]. Tsitokiny i vospalenie. 2004; 3 (1): 8–19. (in Russian).
3. Baryshnikov A.Yu. *Vzaimootnoshenie opukholi i imunnaya sistemy organizma* [The relationship of the tumor and the immune system]. Prakticheskaya onkologiya. 2003; 4 (3): 127–130. (in Russian).
4. Berezhnaya N.M. *Interleykin 25 (IL-17E): vinovnik allergii i protivnik raka* [Interleukin 25 (IL-17E): the culprit of the Allergy and the enemy of cancer]. Tsitokiny i vospalenie. 2010; 9 (3): 3–14. (in Russian).
5. Vasil'yev A.G. *Regulyatorynye effekty tkanespetsificheskikh antiyadernykh antitel v norme i patologii* [Regulatory effects of tissue-specific antinuclear antibodies in norm and pathology]. Avtoreferat disseratsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. Sankt-Peterburg; 2000. (in Russian).

6. Vasil'yev A.G. Regulyatornye effekty tkanespetsificheskikh antiyadernykh antitel v norme i patologii [Regulatory effects of tissue-specific antinuclear antibodies in norm and pathology]. Dissertation na soisikanie uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. Severo-Zapadnyy gosudarstvennyy meditsinskii universitet im. I.I. Mechnikova. Sankt-Peterburg; 2000. (in Russian).
7. Vasil'yev A.G., Churilov L.P. Immunologiya i immunopatologiya [Immunology and immunopathology]. Rukovodstvo po immunologii i immunopatologii. Sankt-Peterburg, 2006. (in Russian).
8. Zyablov E.V., Selezneva T.D. Sravnitel'naya otsenka immunnogo statusa pri rake shchitovidnoy zhelez i pervichno-mnozhestvennom sinkhronnom rake shchitovidnoy i molochnoy zhelez [Comparative evaluation of the immune status with thyroid cancer and multiple primary synchronous cancer of thyroid and dairy glands]. Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy. 2013; 3 (2): 223. (in Russian).
9. Inzhevatin E.V. Praktikum po eksperimental'noy onkologii na primere astsitsnoy kartsinomy Erlikha [Workshop on experimental Oncology at the example of ascitic Ehrlich carcinoma]. Metod. razrabotka. Krasnoyarsk: Krasnoyarskiy Gosudarstvennyy Universitet. 2004. (in Russian).
10. Kadagidze Z.G. Novye podkhody k reguljatsii protivoopukholevogo immuniteta [New approaches to the regulation of antitumor immunity]. Mammologiya. 2007; 1: 10–12. (in Russian).
11. Kadagidze Z.G., Slavina E.G., Zabotina T.N., Chertkova A.I., Korotkova O.V., Borunova A.A. Immunofenotypicheskiy profil' limfotsitov krovi u onkologicheskikh bol'nykh [Immunophenotypic profile of blood lymphocytes in cancer patients]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2013; 2 (12): 38. (in Russian).
12. Kadagidze Z.G., Slavina E.G., Chertkova A.I. Interferon-gamma v onkologii [Interferon-gamma in Oncology]. Farmateka. 2013; 17: 46–49. (in Russian).
13. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Slavina E.G. NKT-kletki i protivoopukholevyy immunitet [NKT-cells and antitumor immunity]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2001; 3 (10): 9–15. (in Russian).
14. Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Slavina E.G. Immuno-regulyatornye CD25+CD4+T-kletki [Immunoregulatory CD25+CD4+T-cells]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2006; 2 (5): 13–20. (in Russian).
15. Kiseleva E.P. Mekhanizmy involyutsii timusa pri opukholevom roste [Mechanisms of immunosenescence in tumor growth]. Uspekhi sovremennoy biologii. 2004; 124 (6): 589–601. (in Russian).
16. Kostrova O.Yu. Aktsidental'naya involyutsiya timusa krys na fone razvitiya adenokartsinomy tolstoy kishki, vyzvannoy vvedeniem kantserogena v razlichnoy dozirovke [Accidental murmurs involution of the thymus of rats on the background of the development of adenocarcinoma of the colon, caused by the introduction of the carcinogen in various dosage]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013; 3: 321–324. (in Russian).
17. Lebedinskaya O.V., Kabanovskaya I.N., Akhmatova N.K., Lebedinskaya E.A., Lazareva A.V., Kiselevskiy M.V. Natural'nye killery T-kletki lykotsitarnykh infil'tratov pecheni bol'nykh s opukholevym protsessom i virusnym hepatitom [Natural killer T-cells leikocitarnyi infiltrates of patients with liver cancer and viral hepatitis]. Meditsinskaya immunologiya. 2010; 12 (1–2): 29–40. (in Russian).
18. Moskvichev E.V. Immunogistokhimicheskaya kharakteristika thymusaprieksperimental'nom kantserogeneze na fone splenektomii [Immunohistochemical characterization of the thymus in experimental carcinogenesis in the background splenectomy]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013; 3 (3): 346–350. (in Russian).
19. Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Stomenskaya I.S. Eksperimental'nyy kantserogenez v usloviyakh priobretennogo immunodefitsita [Experimental carcinogenesis in conditions of acquired immune deficiency]. Morfologicheskie vedomosti. 2009; 3–4: 72–74. (in Russian).
20. Moshenkova N.V. Vozmozhnosti immunnogo kontrolya opukholey [The possibility of immune control of tumors]. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2006; 2: 3–15. (in Russian).
21. Oleynik E.A., Vasil'yev A.G., Kravtsova A.A. Opredelenie urovnya testosterona u zhenshchin-sportsmenok [Determining the level of testosterone in female athletes]. Morfologiya. 2008; 134 (5): 85. (in Russian).
22. Perfil'yeva Yu.V., Abdolla N., Kustova E.A., Urazlieva N.T., Baisheva S.Kh., Aubakirova A.T., Belyaev N.N., Zakir'yanova G.K. Ekspressiya markerov adgezii CD62L, CD44, CXCR4 na NK-kletkakh pri onkologicheskikh zabolевaniyakh [The expression of adhesion markers CD62L, CD44, CXCR4 in NK-cells in cancer]. Tsitokiny i vospalenie. 2012; 11 (1): 86–90. (in Russian).
23. Pichugina L.V. Izmenenie fenotipa limfotsitov pri nekotorykh patologiyakh (obzor literature) [The change in the phenotype of lymphocytes in some pathologies (literature review)]. Moskva: ZAO BioKhim-Mak. 2006. (in Russian).
24. Struchko G.Yu. Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika opukholey ZhKT na fone immunnoy nedostatochnosti [Morphological and immunohistochemical characteristics of the tumors of the digestive tract on the background of immune deficiency]. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2011; 3: 450–455. (in Russian).
25. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Dement'yeva E.A., Bespalov V.G., Panchenko A.V., Murazov Ya.G.

- Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitiu eksperimental'nykh opukholey razlichnogo histologicheskogo tipa [Comparative characteristics of disorders of the plasma component of the hemostatic system in rats during the development of experimental tumors of different histological type]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2011; 1: 148–153. (in Russian).
26. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova E.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'yev A.G., Anisimov V.N. Leykemiya r-388 u myshey linii cdf1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii [Leukemia p-388 in mice of the cdf1 as the test system, the tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulable]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2014; 158 (10): 500–502. (in Russian).
27. Freydlin I.S. Regulyatornye T-kletki: proiskhozhdenie i funktsii [Regulatory T cells: origin and function]. Meditsinskaya immunologiya. 2005; 7 (4): 347–354. (in Russian).
28. Khaydukov S.V., Zurochka A.V. Voprosy sovremennoy protokhnoy tsitometrii. Klinicheskoye primenie [Issues of modern flow cytometry. Clinical application]. Chelyabinsk: Chelyabinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya. 2008. (in Russian).
29. Khaytsev N.V., Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kravtsova A.A., Malyutina N.L. Vliyanie predvaritel'noy treningovki k gipoksi na uroven' napryazheniya kisloroda v opukholi pri ioniziruyushchem obluchenii [The influence of pre-training to hypoxia at the level of oxygen tension in the tumor with ionizing radiation]. Pediatr. 2012; 3 (2): 37–39. (in Russian).
30. Khorobrykh M.N., Zagorskina T.P., Shardakov V.I. i dr. Immunnnyy i tsitokinovyy status u bol'nykh khronicheskim limfoleykozom, poluchayushchikh terapiyu alemtuzumabom [Immune and cytokine status in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving treatment with alemtuzumab]. Meditsinskaya immunologiya. 2010; 12 (4–5): 447–452. (in Russian).
31. Cheredeev A.N., Gorlina N.K., Kozlov I.G. CD-markery v praktike kliniko-diagnosticheskikh laboratori [CD markers in the practice of clinical diagnostic laboratories]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1999; 6: 25–31. (in Russian).
32. Churilov L.P., Vasil'yev A.G. Patofiziologiya imunnnoy sistemy [Pathophysiology of the immune system]. Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg, Foliант. 2014; 664. (in Russian).
33. Shevtsov M.A., Guzhova I.V., Margulis B.A. Gipoteza protivoopukhlevogo deystviya belka teplovogo shoka Hsp70. Tsitokiny i vospalenie [Hypothesis antitumor activity of heat shock protein Hsp70. Cytokines and inflammation]. 2013; 12 (1): 38–44.
34. Addison E.G., North J., Bakhsh I. Ligation of CD8alpha on human natural killer cells prevents activation-induced apoptosis and enhances cytolytic activity. Immunology. 2005; 116 (3): 354–361.
35. Albers A.E. Immune responses to p53 in patients with cancer: enrichment in tetramer+ p53 peptid-specific T cells and regulatory T cells at tumor site. Cancer Immunol. Immunother. 2005; 54: 1072–1081.
36. Benatar T., Cao M.Y., Lee Y. Virulizin induces production of IL-17E to enhance antitumor activity by recruitment of eosinophils to tumor. Cancer Immunol. Immunother. 2008; 57 (12): 1757–1769.
37. Berzofsky J.A., Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity. Curr. Mol. Med. 2009; 9: 667–672.
38. Carretero M., Cantoni C., Belloin T. The CD94 and NKG2-A C-type lectins covalently assemble to form a natural killer cell inhibitory receptor for HLA class I molecules. Eur.J. Immunol. 1997; 27 (2): 563–567.
39. Coquet J.M., Kuparissoudis K., Pellici D.G. et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. Immunol. 2007; 178: 2827–2834.
40. Couhghlin C., Salhany K., Wysocka M. Interleukin-12 and interleukin-18 synergistically induce murine tumor regression which involves inhibition of angiogenesis. Clin. Invest. 1998; 101: 1441–1452.
41. Crowe N.Y., Smyth M.J., Godfrey D.I. A critical role for natural killer T cells in immunosurveillance of methylcholanthrene-induced sarcomas. J. Exp. Med. 2002; 196: 119–127.
42. De Visser K.E. De novo cancerogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. Cancer Cell. 2005; 7: 411–423.
43. Dunn G.P. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. Nat. Immunol. 2005; 6: 722–729.
44. Dunn G.P. Immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004; 21: 137–148.
45. Ginaldi L., Farahat N., Matutes E. Differential expression of T cell antigens in normal peripheral blood lymphocytes: a quantitative analysis by flow cytometry. Clin. Pathol. 1996; 49 (7): 539–544.
46. Hayakava Y., Takeda K., Yagita H. IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alfa-galactosylceramide. Blood. 2002; 100: 1728–1733.
47. Hermans I.F., Silk J.D., Gileadi U. NKT cells enhance CD4+ and CD8+ T cell responses to soluble antigen in vivo through direct interaction with dendritic cells. Immunol. 2003; 171: 5140–5147.
48. Husein M.R. Tumor-infiltrating lymphocytes and melanoma tumorigenesis: an insight. Br.J. Dermatol. 2005; 153: 18–21.

49. Janeway C. Immunobiology. USA: Garland Publishing. 2001.
50. Ji H., Moritz R.L., Kim Y.S. Analysis of Ras-induced oncogenic transformation of NIH-3T3 cells using differential-display 2-DE proteomics. *Electrophoresis*. 2007; 28 (12): 1997–2008.
51. Karre K. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature*. 1986; 319: 675–678.
52. Lutsiak M.E., Semnani R.T., De Pascalis R. Inhibition of CD4+25+T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood*. 2005; 105: 2862–2868.
53. Molling J.W., Moreno M., de Groot J. Chronically stimulated mouse invariant NKT cell lines have a preserved capacity to enhance protection against experimental tumor metastases. *Immunol. Lett.* 2008; 118: 36–43.
54. Moreno M., Molling J.W., von Mensdorff-Pouilly S. IFN-gamma-producing human invariant NKT cells promote tumor-associated antigen-specific cytotoxic T cell responses. *Immunol.* 2008; 181: 2446–2454.
55. Moretta A., Bottino C., Vitale M. Receptors for HLA class-I molecules in human natural killer cells. *Annu. Rev. Immunol.* 1996; 14: 619–648.
56. Mumberg D. CD4+ T cells eliminate MHC class II-negative cancer cells in vivo by indirect effects of IFN-gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1999; 96: 8633–8638.
57. Pordoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Ann. Rev. Immunol.* 2003; 21: 807–839.
58. Qin Z. A critical requirement of interferon gamma-mediated angiostasis for tumor rejection by CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2003; 63: 4095–4100.
59. Qin Z. CD4+ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity*. 2000; 12: 677–686.
60. Renhai C., Farenbo J., Kurimoto M. Interleukin-18 acts as an angiogenesis and tumor suppressor. *Faseb J.* 1999; 13: 2195–2202.
61. Renukaradhya G.J., Khvan M.A., Vieira M. Type I NKT cells protect (and type II NKT cells suppress) the host's innate antitumor immune response to a B-cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111: 5637–5645.
62. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunology*. 2005; 6: 345–352.
63. Sargiannidou I., Zhou J., Tuszyński G. The role of thrombospondin-1 in tumor progression. *Exp. Biol. Med.* 2001; 226 (8): 726–733.
64. Seino K., Taniguchi M. Functionally distinct NKT cell subsets and subtypes. *J. Exp. Med.* 2005; 202: 1623–1626.
65. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A., Krasnogorsky I., Vasiliev A., Latté K.P. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food*. 2009; 12 (5): 1173–1176.
66. Siegel C.T. Enhanced growth of primary tumors in cancer-prone mice after immunization against the mutant region of an inherited oncoprotein. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1945–1956.
67. Slaton J., Perrotte P., Inoue K. Interferon- α -mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin. Canc. Res.* 1999; 5: 2726–2734.
68. Smyth M.J. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int. Immunol.* 2001; 13: 459–463.
69. Smyth M.J., Wallace M.E., Nutt S.L. et al. Sequential activation of NKT cells and NK cells provides effective innate immunotherapy of cancer. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1973–1985.
70. Spaggiari G.M., Contini P., Arvigo M. HLA class I molecules induce natural killer cell apoptosis through the engagement of CD8: evidence for a negative regulation exerted by members of the inhibitory receptor superfamily. *Blood*. 2002; 99 (5): 1706–1714.
71. Street S.E. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood*. 2001; 97: 192–197.
72. Swan J., Crowe N.Y., Hayakawa Y. Regulation of antitumor immunity by CD1b-restricted NKT cells. *Immunol. Cell Biol.* 2004; 82: 323–331.
73. Taniguchi T.A. Weak signal of strong responses: interferon alfa/beta revisited. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2: 378–386.
74. Terabe M., Matsui S., Park J.M. Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T-lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: Abrogation prevents tumor recurrence. *Exp. Med.* 2003; 198: 1741–1752.
75. Van der Vliet H.J.J., Wang R., Yeu S.C. Circulating myeloid dendritic cells of advanced cancer patients result in reduced activation and a biased cytokine profile in invariant NKT cells. *Immunol.* 2008; 180: 7287–7293.
76. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabrezhinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tyn-dyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015; 14 (1, 1): 46–55.

77. Webb T.J., Giuntoli R.L., Rogers O. Ascites specific inhibition of CD1d-mediated activation of NKT cells. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7652–7658.
78. Winter H. Tumor regression after adoptive transfer of effector T cells is independent of perforin or Fas ligand (APO-1L/CD95L). *J. Immunol.* 1999; 163: 4462–4472.
79. Zheng X., Zhang H., Yin L. Modulation of NKT cell development by B7-CD28 interaction: an expanding horizon for costimulation. *PLoS ONE.* 2008; 3 (7): e2703.

◆ Информация об авторах

Дементьева Елена Александровна – младший научный сотрудник, научно-исследовательский центр. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Гурина Ольга Петровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский центр. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Dementeva Elena Aleksandrovna – Junior researcher, Research center. St. Petersburg State Pediatric Medical University 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: zorra2@yandex.ru.

Gurina Olga Petrovna – MD, PhD, Senior researcher. St. Petersburg State Pediatric Medical University 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: ol.gurina@yandex.ru.