

## Патофизиологические и клинические вопросы клеточной иммунотерапии рака пищеварительного тракта. Критический взгляд

*Хлусова М.Ю., Хлусов И.А., Антипов С.А., Дамбаев Г.Ц.*

### Pathophysiological and clinical problems of cellular immunotherapy of digestive system cancer. Critical review

*Khlusova M. Yu., Khlusov I. A., Antipov S. A., Dambayev G. Ts.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Хлусова М.Ю., Хлусов И.А., Антипов С.А., Дамбаев Г.Ц.

Обзор посвящен применяющимся в клинике в последние 20–25 лет методам биоиммунотерапии онкологической патологии и в большей степени принципам клеточной иммунотерапии злокачественных эпителиальных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Хирургический метод считается золотым стандартом терапии рака пищеварительного тракта. Режимы биоиммунотерапии рака ЖКТ не достигли достаточной клинической эффективности. В связи с этим анализируются новые патофизиологические подходы биотерапии рака пищеварительного тракта, основанные в том числе на оригинальных разработках российских ученых.

**Ключевые слова:** онкопатология, биотерапия, иммунотерапия, оригинальные разработки.

The review is devoted to the methods of bioimmunotherapy of oncological pathology used in the clinic for the recent 20–25 years and, to the higher extent, the principles of cellular immunotherapy of cancerous epithelial tumors of the digestive system. The surgical method is recognized as a «gold standard» in the therapy of the digestive system cancer. Bioimmunotherapy of the digestive system cancer has not achieved the sufficient clinical efficiency. In this connection, new pathophysiological approaches to biotherapy of the digestive system cancer based, in particular, on original results of Russian scientists are analyzed.

**Key words:** oncopathology, biotherapy, immunotherapy, original methods.

УДК 616.3-006.6-092.18:615.37

В связи с разнообразием механизмов неоплазии существуют различные подходы к противоопухолевой терапии. Одним из наиболее старых методов лечения злокачественных опухолей является биотерапия — лечение рака путем активизации естественных защитных механизмов или введения естественных полимерных молекул (цитокинов, факторов роста) и антигенов [7]. Биотерапия состоит главным образом из иммунотерапии [7, 8].

Согласно мнению В.Т. де Вита и соавт., с 80–90-х гг. XX в. разрабатываются следующие биотерапевтические подходы к системному и

регионарному лечению онкологических заболеваний: применение эритропоэтина и колоние-стимулирующих факторов (КСФ); использование интерлейкинов (ИЛ-2, -4, -6, -12); применение цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО), интерфероны (ИФН)- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ ) в моно- и комбинированном вариантах; адоптивная клеточная (иммунная) терапия; терапия моноклональными антителами; вакцинотерапия (адъюванты, цельные клетки, онколизаты, опухолевые антигены); генотерапия (генетически модифицированные стволовые клетки или лимфоциты, гены самоуничтожения, прямой перенос генов, антисмыс-

ловые олигодезоксирибонуклеотиды, генетическая модификация опухолей); другие методы биотерапии (иммуномодуляторы, индукторы интерферона, левамизол, индукторы клеточной дифференцировки, тамоксифен, тимозин, липосомальные системы доставки лекарств) [3].

Основной точкой приложения методов биотерапии при опухолевых заболеваниях является иммунная система. В связи с этим В.М. Моисеенко в 1998 г. выделил две группы методов [7]. Первая группа – методы, направленные на активизацию естественного противоопухолевого иммунитета (активная иммунотерапия): неспецифическая иммунотерапия – наиболее раннее и крупное направление (в том числе индукция активного воспаления; неспецифическая вакцинация; местное и системное использование иммуномодуляторов, например БЦЖ, цитокинов и ростовых факторов, левамизола (декариса), высоких доз антиэстрогенов); специфическая иммунотерапия (вакциноterapia); генная терапия. Вторая группа – методы пассивной иммунотерапии (в основном назначение моноклональных антител).

Согласно данным Р. Correale и соавт., пассивная противоопухолевая стратегия включает назначение моноклональных антител и адоптивную иммунотерапию, активная техника связана с вакциноterapiaей [22].

Многообразие биологических методов лечения онкологических заболеваний, разрабатываемых в последние 20–25 лет и уже применяющихся в клинике, рассматривается в настоящем обзоре на основе данных, представленных в монографиях и передовых статьях, применительно в большей степени к злокачественным эпителиальным новообразованиям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Следует подчеркнуть, что методы биотерапии опухолевых заболеваний пищеварительного тракта недостаточно разработаны, до настоящего времени незначительное число разработок дошло до клинических приложений.

Исторически это связано с тем, что хирургический метод и в настоящее время считается золотым стандартом лечения рака пищевари-

тельного тракта. Тем не менее неудовлетворенность врачей результатами лечения [18, 23] обуславливает актуальность и перспективность поиска новых направлений противоопухолевой терапии. Другой причиной недостаточного использования методов биотерапии опухолевых заболеваний пищеварительного тракта выступает вторичный иммунодефицит, характерный для онкологических пациентов, включая страдающих раком ЖКТ [19]. Он обусловлен снижением морфофункциональной активности Т-лимфоцитов, естественных киллеров (ЕК), системы мононуклеарных фагоцитов, лимфокинактивированных киллерных (ЛАК) клеток и других элементов, отвечающих за развитие противоопухолевой защиты.

Основными механизмами иммунодефицита при опухолевой патологии [8] являются: 1) недостаточная иммуногенность опухолевого антигена; 2) способность опухоли вызывать местную или системную иммунодепрессию со снижением активности клеточного иммунитета; 3) нарушение механизмов презентации антигенов Т-лимфоцитам от антигенпрезентирующих клеток. Кроме того, большинство существующих в настоящее время методов лечения онкологических заболеваний (облучение, химиотерапия, массивные оперативные вмешательства) также индуцируют клеточную иммуносупрессию [5].

В связи с этим, начиная с сообщения I. Yron и соавт. [56], получила доклиническое развитие адоптивная клеточная терапия (АКТ) рака – одна из форм пассивной иммунизации больного посредством переноса клеток, обладающих многосторонним противоопухолевым эффектом, включающим: 1) прямое уничтожение клеток-мишеней; 2) опосредованное влияние, во-первых, через секрецию тумороцидных молекул и, во-вторых, выделение субстанций, активирующих обновление (рекрутинг) иммунокомпетентных клеток организма. В основе метода лежит представление о том, что злокачественные клетки несут поверхностные антигены, отличные от нормальных детерминант, которые могут распознаваться клетками иммунной системы [13].

Согласно положениям АКТ, аутологичные или сингенные иммунокомпетентные клетки ак-

тивируются *ex vivo* и возвращаются в организм хозяина часто в сочетании с другими терапевтическими агентами. При этом выделяют следующие направления [13]: 1) неспецифические ЛАК-клетки, обладающие широким спектром активности, действуют против как аутологичных, так и аллогенных опухолей, несовместимых по главному комплексу гистосовместимости (ГКГС); 2) специфические клетки против аутологичных и ГКГС-совместимых аллогенных опухолей: а) сенсibilизированные *in vitro* (СИВ) лимфоциты; б) инфильтрирующие опухоль лимфоциты (ИОЛ) (табл. 1).

Экспериментальные данные, полученные на мышах, показали, что *in vivo* ИОЛ обладают более высокой и иммунологически специфичной противоопухолевой активностью по сравнению с ЛАК-клетками и СИВ-лимфоцитами. Этот факт позволил приступить к их клиническим исследованиям. ИОЛ из неоплазм практически любого гистологического строения можно получить простым способом, культивируя суспензии опухолевых клеток из первичного узла или метастазов в присутствии ИЛ-2 [50]. При этом ИОЛ фенотипически принадлежали к  $CD8^+$ - и  $CD4^+$ -эффекторам. Тем не менее только в отдельных случаях обнаруживалась специфичность действия ИОЛ по отношению к аутологичной опухоли толстой кишки [52]. Большинство культур этих клеток, за исключением выделенных из меланом, лизировали разнообразные опухоли-мишени и нормальные клетки подобно ЛАК-клеткам [13].

Проведенные в 1980-х гг. исследования показали, что введение больших доз ( $10^8$ – $10^{11}$ ) лимфоцитов, активированных *in vitro*, безопасно для онкологических пациентов, сопровождается незначительными побочными эффектами [11]. Этот факт позволил проводить клинические испытания, эффективные в основном при меланоме. В отношении других опухолей, особенно

ЖКТ, существуют только разрозненные сведения. Некоторые ранние результаты ЛАК-терапии колоректального рака (КРР) и рака толстой кишки (РТК) представлены в табл. 2.

Согласно рекомендациям ВОЗ, полным эффектом терапии считается исчезновение всех поражений, клиническая ремиссия; частичным – более чем на 50% уменьшение всех или отдельных опухолей, отсутствие прогрессирования других очагов. Минимальная необходимая продолжительность лечебного эффекта должна составлять 4 нед [18]. Так, применение комбинированной схемы лечения ЛАК-клетками с непрерывной инфузией ИЛ-2 у 30 пациентов с колоректальным раком только в 17% случаев позволило добиться полного или частичного эффекта длительностью 6–11 мес [11].

В крови больных, пролеченных ЛАК, стимулированных ИЛ-2, обнаруживается повышенное число  $CD3$ -негативных цитолитических клеток, что может быть связано с рекрутингом иммунокомпетентных клеток организма. Однако корреляционные связи между эффективностью иммунотерапии, числом трансплантированных клеток, лабораторными показателями, возрастом, полом и состоянием жизнедеятельности больных не установлены [12].

При системном назначении ЛАК-клеток не удалось выявить их специфической миграции в опухолевую ткань. В связи с этим предпринимались перспективные попытки регионарного введения активированных лимфоцитов для повышения их концентрации в опухоли. Так, инфузия ЛАК-клеток в печеночную артерию при метастазах в печень способствует увеличению числа больных, реагирующих на терапию [12]. Однако для однозначного заключения требуется проведение сравнительных исследований с общепринятым введением клеток, результаты которого представлены в табл. 2.

Таблица 1

Лимфоциты человека, применяемые в адоптивной иммунотерапии злокачественных опухолей (по С.Л. Топейлиен [12])

Показатель	Тип клеток		
	ЛАК-клетки	СИВ-клетки	ИОЛ
Источник клеток	Лимфоциты крови и лимфоидных органов	Лимфоциты крови и лимфоциты лимфоузлов	Опухолевая ткань

Условия культивирования

**Хлусова М.Ю., Хлусов И.А., Антипов С.А., Дамбаев Г.Ц. Патифизиологические... вопросы клеточной иммунотерапии рака...**

Стимуляция опухоли	Не требуется	Повторный фидинг клетками инактивированной аутологичной опухоли или ее антигенами	Клетки опухоли присутствуют в культуре, повторная стимуляция не требуется
ИЛ-2	Высокие дозы	Низкие дозы	Высокие дозы
Клетки-фидеры	Не требуются	В-клеточные линии	Не требуются
Срок культивирования	3–5 дней	Более 4 нед	Более 4 нед
<i>Цитолитическая активность in vitro</i>			
Специфичность	Отсутствует	Ограничена аутологичной опухолью (показано в основном для меланомы)	Ограничена аутологичной опухолью (показано в основном для меланомы)
Фенотип эффекторов	CD11b <sup>+</sup> , CD16 <sup>+</sup> , CD56 <sup>+</sup> , CD3 <sup>+</sup> или CD3 <sup>-</sup>	CD3 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> или CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> или CD4 <sup>+</sup>

Таблица 2

**Результаты адоптивной терапии больных с запущенными опухолями в 1988–1991 гг. (по С.А. Розенбергу [11])**

Доза и схема системного введения ИЛ-2	Среднее число ЛАК-клеток	Диагноз	Число больных	Результат		
				ПР	ЧР	ПР и ЧР, %
30 · 10 <sup>3</sup> ЕД/кг массы тела каждые 8 ч	4,3 · 10 <sup>10</sup>	КРР	4	0	0	0
10 <sup>6</sup> ЕД/м <sup>2</sup> площади тела каждые 8 ч	3,4 · 10 <sup>10</sup>	КРР	4	0	0	0
1–7 · 10 <sup>6</sup> ЕД/м <sup>2</sup> площади тела в сутки, непрерывная инфузия	—	РПК	13	0	0	0
1–5 · 10 <sup>6</sup> ЕД/м <sup>2</sup> площади тела в сутки, непрерывная инфузия	5,6 · 10 <sup>9</sup>	КРР	1	0	1	100
10 <sup>5</sup> ЕД/кг массы тела каждые 8 ч	5,1 · 10 <sup>10</sup>	КРР	19	1	2	16

Примечание. ПР – полная реакция; ЧР – частичная реакция; РПК – рак прямой кишки.

Поскольку предложенные в 80–90-х гг. прошлого столетия клинические схемы клеточной иммунотерапии оказались эффективными преимущественно при меланоме, были обозначены следующие возможные направления поиска для лечения других злокачественных новообразований [12]: использование клеток лимфатических узлов, сенсibilизированных опухолевыми клетками *in vitro*; применение лимфоцитов, активированных *in vitro* моноклональными анти-CD3-антителами, суперантигенными стафилококковыми токсинами, активаторами протеинкиназ, Са<sup>2+</sup>-ионофорами, специфическими опухолевыми антигенами или иммунопептидами; генетическая модификация лимфоцитов (экспрессия генов ФНО, ИФН, ИЛ-2 и его рецепторов); иммунизация больных специфическими опухолевыми генами или их продуктами (антигенами) для увеличения числа иммунокомпетентных предшественников с противоопухолевой активностью.

Так, у 15 больных раком прямой кишки установлена *in vitro* способность клеток лимфоузлов пролиферировать и отвечать секрецией ИФН-γ на стимуляцию опухолевым гомогенатом [34]. Как и полагал ранее С.А. Розенберг [12],

подобные регионарные лимфоциты могут быть полезным источником реактивных к опухоли клеток для адоптивной иммунотерапии.

В последние годы биологические агенты все активнее применяются в онкологии [25, 28]. В связи с этим с использованием ресурсов Интернета по ключевым словам были выбраны 100 публикаций за 2004–2007 гг. по клиническим аспектам иммунотерапии рака пищеварительного тракта. Анализ показал, что и в настоящее время основные надежды биотерапии связаны с вакцинотерапией (31% публикаций), прежде всего с использованием лимфоцитов и дендритных клеток, в меньшей степени с генотерапией и онколитическими вирусами (29%), применением цитокинов (16%) и моноклональных антител (13%), поиском новых мишеней и прогностических маркеров при проведении иммунотерапии (11%).

Использование цитокинов усиливает клеточный иммунитет, однако их противоопухолевая эффективность дискутируется [40, 45]. Только два специфических моноклональных антитела против эпидермального фактора роста, фактора роста эндотелия сосудов и их рецепторов уда-

лось довести до III фазы клинических испытаний [47]. Испытания различных вариантов генной и вирусной терапии, несмотря на специфичность и терапевтический потенциал, далеки от завершения [38, 48, 51].

Таким образом, вакциноterapia на протяжении 20–25 лет остается многообещающим направлением клинической биотерапии рака ЖКТ [36] с огромным теоретическим потенциалом. Однако режимы вакцинации так и не достигли достаточной клинической эффективности, что требует поиска новых молекулярных мишеней и разработки новых клинических протоколов [37].

В качестве основополагающих направлений вакцинотерапии рассматриваются [35]: 1) исследование функции антигенпрезентирующих клеток (АПК), их взаимодействия с Т-клетками; 2) изучение роли костимулирующих молекул B7.1, ICAM-1, LFA-3 в индукции и поддержании иммунного ответа; 3) разработка и применение клинических протоколов с совместным использованием костимулирующих молекул и вирусных векторов для иммунизации пациентов раковоэмбриональным антигеном (РЭА) и другими антигенными детерминантами. По мнению J.L. Marshall, III фаза клинических испытаний должна показать не только усиление противоопухолевого иммунитета, но потенциально улучшить клинические результаты при раке пищеварительного тракта.

В частности, ЛАК-терапия снимает также послеоперационную иммуносупрессию при эзофагальном раке за счет восстановления популяций Т-клеток с хелперным и цитотоксическим фенотипами [55]. В целом индукция иммунного ответа при клиническом использовании противоопухолевых вакцин имеет место примерно у 50% пациентов [39]. Тем не менее отмечается несостоятельность многих клинических подходов к иммунотерапии рака ЖКТ за последние 5 лет, несмотря на улучшение дизайна, производства, повышения эффективности и безопасности вакцин [27].

Только отдельные сообщения описывают позитивный клинический ответ при ЛАК-терапии. Например, J. Jiang и соавт. [29] исполь-

зовали аутологичные цитокининдуцированные киллеры (CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>) для совместного с химиотерапией лечения 57 больных раком желудка IV стадии. Обработанные *in vitro* клетки наиболее активно пролиферировали и проявляли цитотоксическую активность к 14–21-м сут культивирования. При их обратной трансфузии по сравнению с одной химиотерапией у пациентов отмечалось снижение уровней онкомаркеров крови MG7-Ag, CA72-4, Ca19-9 и РЭА, усиление иммунитета и краткосрочного терапевтического эффекта, улучшение качества жизни и показателей 2-летней выживаемости.

В основе устойчивости опухолевых клеток к иммунотерапии лежит нарастание иммунной дисфункции по мере прогрессирования опухоли [20], уменьшение их реакции на лимфоцитопосредованную цитотоксичность *in vitro* и АКТ *in vivo* [44]. Отмечаются специфические генетические изменения, приводящие к экспрессии х-сцепленного ингибитора белков апоптоза и дефекту сигнальных путей митохондриальной гибели (делеция Bax или Smac, сверхэкспрессия Bcl-xL), запускаемой тремя ключевыми медиаторами клеточно-опосредованной цитотоксичности (гранзим В, ИФН- $\gamma$ , Apo2-лиганд/ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд Apo2L/TRAIL) [44].

Встречаются публикации о том, что наряду с естественными киллерами, естественными киллерными Т-клетками (ЕКТ) и цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) CD8<sup>+</sup> важнейшими эффекторными противоопухолевыми элементами являются макрофаги и дендритные клетки (ДК) [40]. Их дисфункция при раке не вызывает сомнения [19]. Более того, противоопухолевые вакцины на основе ДК рассматриваются в качестве нового направления иммуноадъювантной терапии вследствие их корреляции со стадией, инвазией, метастазированием и прогнозом у больных раком желудка и кишечника [54].

ДК индуцируют ЦТЛ против аутологичных опухолевых клеток человека *in vitro* [33], активируют ЕК-клетки *in vitro* и *in vivo* [41]. Существует возможность усиления специфического противоопухолевого иммунного ответа посредством трансдукции ДК опухолевыми антигенами.

В частности, модификация ДК рекомбинантным аденовирусом, несущим ген гепараназы, экспрессирующемся при раке желудка, опосредует *in vitro* ЦТЛ-индуцированный лизис гепараназопозитивных опухолевых линий KATO-III и SGC-7901 [21].

Введение в клинические протоколы I-II фаз испытаний антигенпрезентирующих ДК, индуцированных *ex vivo*, позволило усилить противоопухолевый иммунитет у больных прогрессирующим раком пищеварительного тракта [24, 31]. Тем не менее эффективность лечения если и улучшалась, то только у отдельных пациентов.

Считается, что в целом высокий потенциал активной специфической иммунотерапии не находит клинического подтверждения вследствие слабо отработанных режимов вакцинации [37]. В связи с этим идет поиск оптимальных интервалов для введения ДК [42], их активации *in situ* [24]. Опухолевая иммуносупрессия, вызывающая *in vivo* гипо- и анергию ЦТЛ и нарушение миграции ДК в орган-мишень, привела к идее внутриопухолевой доставки ДК [30]. Однако эффективность терапии была доказана только у 3 из 16 пациентов (19%) [49]. В итоге, по мнению О. Proudfoot и соавт., вакцинация ДК еще далека от терапевтического применения [43].

Более того, D. Nagorsen и E. Thiel [39] провели метаанализ 32 клинических результатов I-II фаз испытаний активной специфической иммунизации (аутологичные опухолевые клетки, пептидная вакцина, ДК, идиотипические антитела, вирусные вакцины) у 527 пациентов с КРР согласно критериям ВОЗ. Иммунный ответ был зафиксирован приблизительно у 50% пациентов: на гуморальную реакцию приходилось 59%, на клеточную — 44% случаев. Тем не менее стабилизация заболевания отмечалась только у 8,3% больных. В целом позитивный клинический ответ (полный или частичный) на вакцинацию не превышал 1% случаев.

Одним из сложных вопросов иммунотерапии, объясняющих в какой-то степени ее малую эффективность при раке пищеварительного тракта, является создание локальных терапевтических концентраций цитокинов, активированных иммунокомпетентных клеток, век-

торных молекул в опухолевой ткани. В этом плане эффективным направлением может оказаться применение пористых инкубаторов-носителей для клеточного материала и биологических молекул [10], так называемая техника гибридных имплантатов. При этом перед имплантацией проводится индукция аутологичных лейкоцитов крови или опухолевых клеток *ex vivo* при помощи слабых электромагнитных полей и электрофореза микроэлементов (цинк, хром и др.) [9, 11].

Перспективность подхода показана *in vitro*, на животных и при ограниченных клинических испытаниях [6]. В основе механизма действия лежит несколько феноменов. С одной стороны, в ответ на искусственный материал инкубатора-носителя идет активация системы мононуклеарных фагоцитов с образованием гигантских многоядерных клеток инородных тел [32]. Регуляторное действие электрических импульсов помимо прямого клеточного эффекта опосредовано через их секреторную активность с продукцией стимулирующих или ингибирующих цитокинов в зависимости от энергии воздействующего фактора [15]. Добавление ионной (химической) компоненты в отличие от чистого электрического (физического) фактора способно эффективно угнетать жизнедеятельность эпителиальных опухолевых клеток [15]. Кроме того, эссенциальные микроэлементы (например, цинк) оказывают системное влияние на организм [1], контролируют активность иммунокомпетентных клеток через экспрессию генов для цитокинов, ферментов репарации ДНК, сигнальных и транспортных молекул [26].

Мониторинг 17 показателей иммунного статуса у онкологических пациентов показал, что гибридные имплантаты обладают активными иммуномодулирующими свойствами. С 3-й нед иммунные индексы возрастали и стабилизировались в течение последующих 3–6 мес на статистически достоверном уровне 140–160% от опухолевого контроля. Наиболее активно (в 2–3 раза) в периферической крови повышались показатели клеточного иммунитета, в частности спонтанный НСТ-тест, число ЕК-клеток (CD16<sup>+</sup>), активных лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>) и клеток, несущих

маркер CD95. Активация иммунитета сопровождалась стабилизацией процесса либо уменьшением объема и фрагментацией первичных узлов солидных опухолей, дегидратацией злокачественных клеток, что было документально зафиксировано при помощи рентгенологических, эндоскопических методов и ядерно-магнитного резонанса [6].

CD95 (Fas, Apo1) является рецептором для Fas-лиганда, который принадлежит к семейству факторов некроза опухоли, обладающих цитотоксическим и противоопухолевым действием [2, 4], примерно на 30% гомологичен ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$ , вырабатываемых различными клетками, включая моноциты (макрофаги), активированные Т-лимфоциты и Ек-клетки [13]. CD95 присутствует на мембране активированных Т- и В-лимфоцитов, его стимуляция приводит к антигенстимулированному апоптозу зрелых клеток [46], с одной стороны, и обучению тимоцитов в вилочковой железе (рекрутингу) — с другой [53].

Рекрутинг считается одним из механизмов противоопухолевого действия иммунокомпетентных клеток организма [12], может быть перспективным вариантом повышения эффективности методов иммунобиотерапии при запущенных формах рака пищеварительного тракта. Последнее обстоятельство имеет важное клиническое значение, поскольку количество пациентов в 4-й клинической группе (подлежащих только симптоматической курации по причине запущенности опухолевого процесса) может составлять до 35% от общего числа больных злокачественными заболеваниями ЖКТ [17].

В сыворотке крови большинства больных с солидными опухолями выявляется растворимая форма CD95-антигена, конкурирующая за Fas-лиганд с мембранным рецептором. Отмечено, что уровень растворимого CD95-рецептора коррелирует с тяжестью заболевания [2]. Показана прямая корреляция экспрессии мембранного CD95-маркера на лейкоцитах крови со стадией рака желудка и кишечника [16].

Таким образом, в связи с ростом заболеваемости и низкой 5-летней выживаемостью пациентов [23] разработка и внедрение в практику новых подходов и поиск мишеней могут уси-

лить лечебный потенциал и возобновить интерес клиницистов к иммуно-биотерапии и иммунопрофилактике рака ЖКТ [37].

*Исследования выполнены в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2012 гг.» (государственный контракт № 02.512.11.2285 от 10.03.2009 г.) и гранта РФФИ № 09-04-00287а.*

#### Литература

1. Авцын А.П., Жворонков А.А., Сирочкова А.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 495 с.
2. Барышников А.Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Клинич. онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 36–42.
3. Биологические методы лечения онкологических заболеваний: пер. с англ. / Под ред. В.Т. де Вита, С. Хеллмана, С.А. Розенберга. М.: Медицина, 2002. 936 с.
4. Владимирская Е.Б. Механизмы апоптотической смерти клеток // Гематология и трансфузиология. 2002. № 2. С. 5–40.
5. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М.: Инфомедиа Паблшерз, 2003. 264 с.
6. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Хлусов И.А. и др. Новые технологии в лечении онкопатологии // Бюл. СО РАМН. 2004. № 2. С. 67–73.
7. Моисеенко В.М. Биотерапия солидных опухолей // Вопр. онкологии. 1998. Т. 44. № 1. С. 120–127.
8. Моисеенко В.М., Балдуева И.А., Хансон К.И. Вакциноterapia злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. 1999. Т. 45, № 3. С. 327–332.
9. Пат. 2179578 РФ. Регулятор роста клеток *in vitro* и способ регуляции роста клеток *in vitro* / Дамбаев Г.Ц., Агафонников В.Ф., Хлусов И.А. и др.; от 20 февраля 2002 г.
10. Пат. 2285548 РФ. Способ лечения онкозаболеваний / Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Загребин Л.В. и др.; от 20.10.2006.
11. Пат. 2290219 РФ. Способ обработки клеток *in vitro* / Хлусов И.А.; от 27.12.2006 г.
12. Розенберг С.А. Адоптивная иммунотерапия: клиническое применение // Биологические методы лечения онкологических заболеваний: пер. с англ. / Под ред. В.Т. де Вита, С. Хеллмана, С.А. Розенберга. М.: Медицина, 2002. С. 504–522.
13. Топелицен С.Л. Адоптивная клеточная терапия: преклинические исследования // Биологические методы лечения онкологических заболеваний: пер. с англ. / Под ред. В.Т. де Вита, С. Хеллмана, С.А. Розенберга. М.: Медицина, 2002. С. 484–

- 503.
14. **Файерс У.** Биологические методы лечения фактором некроза опухолей: преклинические исследования // Биологические методы лечения онкологических заболеваний: пер. с англ. / Под ред. В.Т. де Вита, С. Хеллмана, С.А. Розенберга. М.: Медицина, 2002. С. 309–343.
  15. **Хлусов И.А.** Возможности физико-химической регуляции пула стволовых клеток // Бюл. сиб. медицины. 2007. Т. 6, № 1. С. 7–12.
  16. **Хлусов И.А., Некрасова А.М., Севостьянова Н.В. и др.** Лабораторные показатели как патогенетические маркеры прогрессирования рака пищеварительного тракта // Якут. мед. журн. 2007. Т. 20, № 4. С. 46–51.
  17. **Хлусов И.А., Некрасова А.М., Слепченко Г.Б. и др.** Баланс микроэлементов и показатели гомеостаза как прогностические критерии при прогрессировании рака пищеварительного тракта // Сиб. онкол. журн. 2007. № 4. С. 72–81.
  18. **Энциклопедия клинической онкологии** / Под ред. М.И. Давыдова. М.: РЛС–2005, 2004. 1456 с.
  19. **Aloysius M.M., Takhar A., Robins A. et al.** Dendritic cell biology, dysfunction and immunotherapy in gastrointestinal cancers // *Surg. Oncol.* 2006. V. 4, № 4. P. 195–210.
  20. **Berghella A.M., Contasta I., Pellegrini P. et al.** Are immunological mechanisms involved in colon cancer and are they possible markers for biotherapy improvement? // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2006. V. 21, № 5. P. 468–487.
  21. **Cai Y.G., Fang D.C., Chen L. et al.** Dendritic cells reconstituted with a human heparanase gene induce potent cytotoxic T-cell responses against gastric tumor cells *in vitro* // *Tumour Biol.* 2007. V. 28, № 4. P. 238–246.
  22. **Correale P., Cusi M.G., Micheli L. et al.** Chemo-immunotherapy of colorectal carcinoma: preclinical rationale and clinical experience // *Invest. New Drugs.* 2006. V. 24, № 2. P. 99–110.
  23. **Das P., Ajani J.A.** Gastric and gastroesophageal cancer therapy // *Expert Opin. Pharmacother.* 2005. V. 6, № 16. P. 2805–2812.
  24. **Den Brok M.H., Nierkens S., Figdor C.G. et al.** Dendritic cells: tools and targets for antitumor vaccination // *Expert Rev. Vaccines.* 2005. V. 4, № 5. P. 699–710.
  25. **Des Guetz G.** Biotherapy in colorectal cancer // *J. Chir (Paris).* 2005. V. 142, № 5. P. 291–296.
  26. **Fraker P.J., King L.E.** Reprogramming of the immune system during zinc deficiency // *Annu. Rev. Nutr.* 2004. V. 24. P. 277–298.
  27. **Hanna M.G. Jr, Hoover H.C. Jr, Pinedo H.M. et al.** Active specific immunotherapy with autologous tumor cell vaccines for stage II colon cancer: logistics, efficacy, safety and immunological pharmacodynamics // *Hum. Vaccin.* 2006. V. 2, № 4. P. 185–191.
  28. **Hauteville D.** Request for a compassionate use of biotherapies in oncology // *Bull. Cancer.* 2006. V. 93, № 11. P. 1152–1154.
  29. **Jiang J., Xu N., Wu C. et al.** Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytoline-induced killer cells // *Anticancer Res.* 2006. V. 26, № 3B. P. 2237–2242.
  30. **Kanazawa M., Yoshihara K., Abel H. et al.** Two case reports on intra-tumor injection therapy of dendritic cells // *Gan. To Kagaki Ryoho.* 2005. V. 32, № 11. P. 1571–1573.
  31. **Kavanagh B., Ko A., Venook A. et al.** Vaccination of metastatic colorectal cancer patients with matured dendritic cells loaded with multiple major histocompatibility complex class I peptides // *J. Immunother.* 2007. V. 30, № 7. P. 762–772.
  32. **Khlusov I.A., Zagrebin L.V., Shestov S.S. et al.** Physical-Chemical Manipulations with Microbial and Mammalian Cells: from Experiments to Clinics // *Stem Cell Applications in Disease and Health* / Ed. W.B. Burnside et al. Nova Science Publishers, 2008. P. 29–71.
  33. **Koido S., Hara E., Homma S. et al.** Dendritic cells fused with allogeneic colorectal cancer cell line present multiple colorectal cancer-specific antigens and induce antitumor immunity against autologous tumor cells // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11, № 21. P. 7891–7900.
  34. **Marits P., Karlsson M., Dahl K. et al.** Sentinel node lymphocytes: tumour reactive lymphocytes identified intraoperatively for use in immunotherapy of colon cancer // *Br. J. Cancer.* 2006. V. 94, № 10. P. 1478–1484.
  35. **Marshall J.L.** Novel vaccines for the treatment of gastrointestinal cancers // *Oncology.* 2005. V. 19. P. 1557–1565.
  36. **Mocellin S., Campana L.G.** Trends in colorectal cancer vaccination // *Recent Prog. Med.* 2005. V. 96, № 7–8. P. 338–343.
  37. **Mocellin S.** New strategies to improve the efficacy of colorectal cancer vaccines: from bench to bedside // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2006. V. 7, № 12. P. 1052–1061.
  38. **Morse M.A.** Virus-based therapies for colon cancer // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2005. V. 5, № 12. P. 1627–1633.
  39. **Nagorsen D., Thiel E.** Clinical and immunologic responses to active specific cancer vaccines in human colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12, № 10. P. 3064–3069.
  40. **Oosterling S.J., van der Bij G.J., Mels A.K. et al.** Perioperative IFN-alpha to avoid surgically induced immune suppression in colorectal cancer patients // *Histol. Histopathol.* 2006. V. 21, № 7. P. 753–760.
  41. **Osada T., Clay T., Hobeika A. et al.** NK cell activation by dendritic cell vaccine: a mechanism of action for clinical activity // *Cancer Immunol. Immunother.* 2006. V. 55, № 9. P. 1122–1131.
  42. **Park M.Y., Kim C.H., Sohn H.J. et al.** The optimal interval for dendritic cell vaccination following adoptive T cell transfer is important for boosting potent anti-tumor immunity // *Vaccine.* 2007. V. 25, № 42. P. 7322–7330.
  43. **Proudfoot O., Pouniots D., Sheng K.C. et al.** Dendritic cell vaccination // *Expert Rev. Vaccines.* 2007. V. 6, № 4. P. 617–633.
  44. **Ravi R., Fuchs E.J., Jain A. et al.** Resistance of cancers to immunologic cytotoxicity and adoptive immunotherapy via X-linked inhibitor of apoptosis protein expression and coexisting defects in mitochondrial death signaling // *Cancer Res.* 2006. V. 66, № 3. P. 1730–1739.
  45. **Romano F., Cesana G., Caprotti R. et al.** Preoperative IL-2 immunotherapy enhances tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in gastric cancer patients // *Hepatogastroenterology.* 2006. V. 53, № 70. P. 634–638.
  46. **Russell J.H., Rush B., Weaver C. et al.** Mature T-cells of autoimmune lpr/lpr mice have a defect in antigen-stimulated suicide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 4409–4413.
  47. **Schimanski C.C., Horner V., Kanzler S. et al.** Immunotherapy of colorectal cancer—overview and perspectives // *Z. Gastroenterol.* 2006. V. 44, № 8. P. 673–681.
  48. **Sutter A.P., Fechner H.** Gene therapy for gastric cancer: is it promising? // *World J. Gastroenterol.* 2006. V. 12, № 3. P. 380–387.
  49. **Takeda T., Makita K., Okita K. et al.** Intratumoral injection of immature dendritic cells (DC) for cancer patients // *Gan. To Kagaki Ryoho.* 2005. V. 32, № 11. P. 1574–1575.
  50. **Topalian S.L., Muul L.M., Solomon D. et al.** Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials // *J. Immunol. Methods.* 1987. V. 102. P. 127.
  51. **Vogiatzi P., Cassone M., Claudio P.P.** Personalizing gene

- therapy in gastric cancer // Drug News Perspect. 2006. V. 19, № 9. P. 533—540.
52. **Vose B.M., White W.** Tumour-reactive lymphocytes stimulated in mixed lymphocyte and tumour culture // Cancer Immunol. Immunother. 1983. V. 15. P. 227.
53. **Watanabe-Fukunaga R., Brannan C.I., Copeland N.G. et al.** Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediated apoptosis // Nature. 1992. V. 356. P. 314—317.
54. **Wu Y., Wang L., Zhang Y.** Dendritic cells as vectors for immunotherapy of tumor and its application for gastric cancer therapy // Cell. Mol. Immunol. 2004. V. 1, № 5. P. 351—356.
55. **Yamaguchi Y., Hihara J., Hironaka K. et al.** Postoperative immunosuppression cascade and immunotherapy using lymphokine-activated killer cells for patients with esophageal cancer: possible application for compensatory anti-inflammatory response syndrome // Oncol. Rep. 2006. V. 15, № 4. P. 895—901.
56. **Yron I., Wood T.A., Spiess P.J. et al.** In vitro growth of murine T cells. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors // J. Immunol. 1980. V. 125. P. 238.

Поступила в редакцию 31.03.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

#### Сведения об авторах

**М.Ю. Хлусова** — канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**И.А. Хлусов** — д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

**С.А. Антипов** — канд. мед. наук, докторант кафедры госпитальной хирургии СибГМУ (г. Томск).

**Г.Ц. Дамбаев** — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой госпитальной хирургии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Хлусов Игорь Альбертович**, тел. 8-913-823-3962, e-mail: khl@ultranet.tomsk.ru