

ПРИВЕТСТВИЕ РЕДАКТОРА

История Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова неразрывно связана с историей науки, культуры и здравоохранения России. Со времени своего основания академия постоянно стремилась распространять результаты научных работ, знакомить врачебную общественность с трудами отечественных и иностранных ученых, используя собственные издания. Ей принадлежит заслуга в издании первого русского медицинского периодического печатного научного органа «Всеобщего журнала врачебной науки» (1811–1814, 1816).

В предуведомлении первого номера журнала сказано: «Предметы, входящие в состав сего журнала, могут быть следующими: клинические замечания или патологико-терапевтические наблюдения, которые заключают в себе описания болезней. Новые изобретения, поправления и открытия, имеющие отношение не только до медико-хирургических, но и до вспомогательных наук: до истории естествознания, физики, химии и т. д.» Несмотря на покровительство императора, это издание было прекращено за недостатком средств.

Та же судьба постигла и «Журнал врачебных и естественных наук» (1839–1842), который издавался на русском, французском и немецком языке, а с 1843 по 1849 г. выходил под наименованием «Записки по части врачебных наук». По свидетельству современников, «лучший медицинский журнал своего времени».

Многие годы (1870–1914) издавались «Протоколы заседаний Конференции Императорской Военно-медицинской академии».

22 января 1900 г. Конференция академии под председательством академика В. В. Пашутина постановила учредить новое академическое издание под названием «Известия Императорской Военно-медицинской академии». В «Протоколах заседаний Конференции за 1900–1901 учебный год» опубликовано «Положение об издании журнала». В нем говорится: «Журнал предназначается служить отражением научной и учебной жизни академии в связи в общем прогрессом биологических и медицинских наук, как в России, так и за границей». В 1900–1917 гг. вышли в свет 34 тома (8–10 номеров в год) этого журнала.

В 1929 г. академия возобновила выпуск своего печатного органа под названием «Архив медицинских наук», а в 1930–1933 гг. — «Военно-медицинский журнал» (орган Военно-медицинской академии). С 1934 г. выходят «Труды Военно-меди-

цинской академии», число томов которых к настоящему времени превысило 250.

И в дореволюционный, и в послереволюционный периоды выходили сборники научных трудов клиник и кафедр академии. С 1958 г. издается газета академии «Военный врач», с 1995 г. — журнал «Клиническая медицина и патофизиология» (переименован в 2001 г. — «Клиническая патофизиология»), с 1999 г. — «Вестник Российской Военно-медицинской академии».

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова по праву считается колыбелью медицинской науки России. Продолжая традиции великих предшественников и руководствуясь принципом исторической преемственности, преданности научной истине, тщательного отбора, обогащения и совершенствования всего лучшего, что получено и накоплено отечественной и мировой наукой, она вносит весомый вклад в развитие медицины.

В 2016 г. академия возобновляет издание основанного в 1900 г. журнала «Известия Российской Военно-медицинской академии».

Содержание «Известий» определяется основной целью его создания — оперативное информирование о наиболее значительных достижениях, новых технологиях, проектах в учебной и научной работе академии. В журнале, разумеется, будут публиковаться новости медицинского образования, военной медицины и медицинской науки в России и за рубежом.

Журнал предназначен для профессорско-преподавательского состава, научных работников, курсантов, студентов и слушателей академии, а также для врачей и провизоров.

«Известия Российской Военно-медицинской академии» включают такие разделы, как «Клиническая медицина», «Организация здравоохранения», «Военная и экстремальная медицина», «Медико-профилактическое дело», «Фармация», «Биомедицинские исследования», «Медико-биологические исследования», «Психофизиология и медицинская психология», «Образовательные технологии», «История медицины и Отечества».

Журнал рассчитан на широкий круг авторов и читателей. Редакционная политика журнала направлена на его включение в системы научного цитирования для широкого распространения опубликованных материалов в научном сообществе.

Главный редактор

А. Н. Бельских

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

FUNDAMENTAL PROBLEMS OF MEDICINE

ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНЫЕ ОНКОВАКЦИНЫ

С. А. Пелешок, О. А. Нагибович, О. В. Протасов, И. А. Иванов, И. С. Усанкин

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

DENDRITIC CELL ONCOVACCINES

S. A. Peleshok, O. A. Nagibovich, O. V. Protasov, I. A. Ivanov, I. S. Usankin

S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Резюме. Непрерывно растущее число выявляемых случаев онкологических заболеваний в России обуславливает разработку новых подходов к лечению злокачественных новообразований. Один из таких подходов состоит в создании вакцин на основе дендритных клеток, которые способны презентировать опухоль-ассоциированные антигены цитотоксическим Т-лимфоцитам, стимулируя, таким образом, иммунную систему организма для уничтожения опухоли. Результаты проводимых доклинических и клинических испытаний показывают, что вакцинация дендритными клетками является безопасным методом лечения. Вместе с тем отмечается ограниченность терапевтического эффекта таких вакцин, связанная с формированием в фокусе опухоли мощного иммуносупрессивного микроокружения. Целью данной работы является сравнение эффективности известных методов культивирования, созревания, антигенной нагрузки дендритных клеток, способов их введения и преодоления феномена иммунологической толерантности организма к опухоли посредством применения иммунных адъювантов, а также применяемых средств мониторинга специфического противоопухолевого ответа *in vivo*.

Ключевые слова: адъюванты, дендритно-клеточная вакцина, иммуногенная клеточная гибель, иммунология рака, иммунотерапия рака.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования в России являются второй по частоте причиной смертности населения. В 2014 г. в России было выявлено 566 970 новых случаев злокачественных новообразований, что на 21,1% больше, чем десять лет назад. В территориальных онкологических учреждениях России состоит на учете около 3,3 млн больных. Основными методами лечения злокачественных новообразований остаются хирургическое удаление, химио- и радиотерапия. Использование этих методов зачастую не позволяет добиться достаточной эффективности. Кроме того, их применение сопровождается широким спектром побочных эффектов. Ввиду этого ведется поиск новых эффективных способов лечения злокачественных новообразований, одним из которых является метод иммунотерапии, включающий следующие перспективные направления: введение цитотоксических эффекторных клеток (Т-лимфоцитов, натуральных (естественных) киллеров (НК)) и иммуноадъювантов (химических молекул, блокирующих

Summary. Continuously increasing cancer incidence in Russia leads to the development of new approaches to the treatment of malignant neoplasms. One such approach is to provide vaccines based on dendritic cells, which are capable of presenting tumor-associated antigens cytotoxic lymphocytes, thereby stimulating the immune system to eliminate the tumor. The results of the preclinical and clinical trials have shown that dendritic cells vaccination is a safe treatment. However, there is limited the therapeutic effect of these vaccines associated with formation in tumor focus powerful immunosuppressive microenvironment. The aim of this study is to compare the effectiveness of known methods of cultivation, maturation, antigen loading of dendritic cells, methods of introduction and to overcome the phenomenon of immunological tolerance in the organism for the tumor through the use of immune adjuvants; the means of monitoring the specific anti-tumor response in the organism.

Key words: adjuvants, cancer immunology, cancer immunotherapy, dendritic cell vaccine, immunogenic cell death.

белки, «тормозящих» иммунную систему человека и приводящих к иммунологической толерантности организма к опухолям), лечебные противоопухолевые вакцины.

Виды изучаемых противоопухолевых вакцин (по Моисеенко, 2001), включают: цельноклеточные вакцины (на основе аутологичных или аллогенных опухолевых клеток); вакцины на основе ганглиозидов; пептидные вакцины; рекомбинантные вирусы; ДНК-вакцины; вакцины на основе белков теплового шока; вакцины на основе дендритных клеток.

Применение противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток как основных антиген-презентирующих клеток в организме человека является наиболее активно изучаемым направлением иммунотерапии опухолей различных локализаций, показывающим эффективность в доклинических и клинических испытаниях и хорошую переносимость пациентами. В статье рассмотрены имеющиеся способы получения, режимы введения и результаты проведенных исследований дендритно-клеточных вакцин.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ

Дендритные клетки (ДК) представляют собой гетерогенную популяцию клеток, присутствующих в Т-клеточных зонах лимфоузлов и обладающих способностью к презентации пептидных фрагментов антигенов (связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости) на своей поверхности иммунокомпетентным клеткам. Морфологически они определяются как крупные клетки диаметром до 15–20 мк округлой или полигональной формы с эксцентрически расположенным ядром и многочисленными разветвленными отростками мембраны. Термин «дендритные клетки» введен в 1973 г. Ральфом Стайнманом (Ralph Marvin Steinman) из Рокфеллеровского университета.

Зрелые ДК способны экспрессировать на своей поверхности высокоспецифичный кластер дифференцировки 83 (CD83), гликопротеин массой 40–45 кДа, член суперсемейства IgG с высокой степенью межвидового сходства — 63% аминокислотной идентичностью между мышью и человеком, а также ряд других молекул, специфичных для ДК:

1) молекулы семейства лизосомально-ассоциированных мембранных белков (LAMP): CD208 (ДК специфические LAMP), BAD-LAMP (играющие важную роль во внутриклеточном лизосомальном метаболизме и во внеклеточных взаимодействиях «клетка-клетка» и «клетка-патоген»);

2) молекулы CD1a и CD1c, участвующие в презентации липидных антигенов;

3) молекулы CD209 (специфичный для ДК неинтегрин), CD207 (лангерин), являющиеся лектинами типа С, способные связываться с сульфатированными и маннозиллированными гликанами, кератан-сульфатами и β-гликанами. Предполагается, что связывание антигена с лангерином приводит к интернализации антигена в гранулы Бирбека и его неклассическому процессингу для последующей презентации антигена Т-лимфоцитам.

Кроме того, ДК экспрессируют набор молекул, характерный для профессиональных антиген-презентирующих клеток, таких как:

рецепторы для распознавания компонентов клеточной стенки и нуклеиновых кислот микроорганизмов, рецепторы к компонентам комплемента (CD205, CD206, CD14), толл-подобные рецепторы (TLR);

- молекулы II класса гистосовместимости (HLA II);
- костимуляторные молекулы CD40, CD80, CD86;
- коингибиторная молекула CD274 и др.;
- молекулы межклеточной адгезии CD11b и CD11c;
- хемокиновые рецепторы CD193, CD197 и многие другие биологические активные молекулы.

ДК человека могут иметь различное происхождение:

Миелоидные ДК происходят из общего миелоидного гемопоэтического предшественника. Локализованы в различных органах и тканях, где

захватывают чужеродные антигены путем пиноцитоза, после чего экспрессируют антигенную детерминанту в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса. Затем ДК мигрируют в регионарные лимфоузлы, где стимулируют пролиферацию и дифференцировку антиген-специфичных Т-лимфоцитов, тем самым иницируя и стимулируя иммунный ответ. Специфическими маркерами миелоидных ДК крови являются молекулы BDCA-1 (dendritic cell antigen 1, CD1c) и BDCA-3 (CD141 — кофактор активации протеина С тромбином). В ответ на стимуляцию индукторами созревания миелоидные ДК продуцируют преимущественно цитокины спектра Th1 (Т-хелперы I типа, клетки воспаления), включая интерлейкин: ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерферон-γ.

Плазмацитоидные ДК — лимфоидного происхождения и морфологически напоминают плазматические клетки. Плазмацитоидные ДК экспрессируют TLR9, лигандами которого являются цитозин фосфоротионат-гуанин CpG-олигонуклеотиды бактериальной ДНК. Плазмацитоидные ДК секретируют в больших количествах интерфероны I типа (α и β), являясь основными интерферон-продуцирующими клетками крови, а также ИЛ-4 и ИЛ-10, которые переключают дифференцировку нулевых Т-хелперов в Т-хелперы II типа. К маркерам плазмацитоидных ДК относят CD303, CD304 [3, 4].

ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНЫХ ОНКОВАКЦИН

ДК обеспечивают связь между врожденной и приобретенной иммунной системой, являясь мощными антиген-презентирующими клетками, способными индуцировать антиген-специфичные Т-клеточные ответы [9]. С момента публикации первой ДК-вакцинации у больных с меланомой в 1995 г. они являются наиболее часто используемыми клетками в испытаниях противоопухолевой иммунотерапии, часто показывая увеличение выживаемости по сравнению с контрольными группами [7, 15]. Функциональная активность ДК-вакцин зависит от используемого типа ДК, стратегии антигенной нагрузки, режима дозирования и сроков вакцинации [79].

Получение дендритных клеток

Для вакцинации ДК (как плазмацитоидные, так и миелоидные) могут быть выделены из периферической популяции. Популяция миелоидных ДК может быть дополнительно подразделена на BDCA-1⁺ и BDCA-3⁺ ДК. Тем не менее низкое число циркулирующих в крови BDCA-1⁺ и BDCA-3⁺ ДК усложняет