

ISSN 2658-6843

Том 3, № 4  
ДЕКАБРЬ 2021



ФНКЦ РР

**ФИЗИЧЕСКАЯ  
И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ  
МЕДИЦИНА,  
МЕДИЦИНСКАЯ  
РЕАБИЛИТАЦИЯ**

---

PHYSICAL AND REHABILITATION  
MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION

Официальное научное издание  
специализированной медицинской прессы для врачей

Подписной индекс 71395

**«ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА,  
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

**Том 3, № 4, 2021**

**Издается с 2019 г. Выходит раз в три месяца**

**Учредитель и издатель:  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный научно-клинический центр  
реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)**

**При поддержке  
Общероссийской общественной организации содействия развитию  
медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Регистрационный номер № ФС77-74092 от 19 октября 2018 г.

Ответственность за достоверность сведений, содержащихся в рекламных объявлениях, несут рекламодатели.

Все права данного издания защищены. Ни одна из частей журнала не может быть воспроизведена или передана ни в обычной форме, ни с помощью любых средств, включая электронные и механические, а также фотокопирование, без предварительного письменного разрешения его учредителей.

Формат 60 x 84 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 9 п. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 210080.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»  
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48

---

**PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION**  
**Peer-review medical journal**

**Vol 3, № 4 (2021)**

**Published since 2019. Issued once in three months**

**Editorial office and founder  
Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation**

**Sources of Support :  
«Union of rehabilitation specialists of Russia»  
25 bld 2, Petrovka street, 107031, Moscow, Russia**

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media and Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law № FS77-74092 October, 19, 2018.

© Any unauthorized use or copying is strictly prohibited by the law of the Russian Federation.

Edition 1000 copies

**Состав редколлегии журнала  
«Физическая и реабилитационная медицина,  
медицинская реабилитация»:**

**Главный редактор:**

Председатель Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПИИ, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессор Иванова Галина Евгеньевна

**Первый заместитель главного редактора:**

д.м.н., проф., академик РАН Пузин С.Н.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в анестезиологии  
и реаниматологии»:**

д.м.н., проф. Белкин А.А.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в неврологии  
(нервные болезни)»:**

д.м.н., проф. Прокопенко С.В.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в травматологии  
и ортопедии»:**

д.м.н., проф. Цыкунов М.Б.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в кардиологии»:**

д.м.н., проф. Мишина И.Е.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в онкологии»:**

д.м.н., проф. Семиглазова Т.Ю.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в педиатрии»:**

д.м.н., проф. Валиуллина С.А.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Медицинская реабилитация в геронтологии  
и гериатрии»:**

д.м.н., проф. Маличенко С.В.

**Зам. главного редактора по направлению  
«Эстетическая реабилитация – регенеративно-  
активные и реконструктивные технологии»:**

д.б.н. Труханов А.И.

**Ответственный секретарь:**  
Пугачева Ульяна Григорьевна

**Члены редколлегии и редакционного совета журнала  
«Физическая и реабилитационная медицина,  
медицинская реабилитация»:**

Аронов Давид Меерович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Бердникович Елена Семёновна, к.п.н., доц. (Россия, Москва)  
Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)  
Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Буйлова Татьяна Валентиновна, д.м.н., проф. (Россия, Нижний Новгород)  
Герасименко Марина Юрьевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Гречко Андрей Вячеславович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)  
Даминов Вадим Дамирович, д.м.н. (Россия, Москва)  
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Дымочка Михаил Анатольевич, д.м.н., доц. (Россия, Москва)  
Zampolini Mauro, Professor, MD (Италия, Фолиньо, Перуджа)  
Звоников Вячеслав Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Зельман Владимир Лазаревич, д.м.н., проф., академик РАН (США, Санта-Моника)  
Зилов Вадим Георгиевич, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)  
Кадыков Альберт Серафимович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Касаткин Владимир Николаевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Корчажкина Наталья Борисовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Кузовлев Артём Николаевич, д.м.н., доц. (Россия, Москва)  
Лебединский Константин Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)  
Левин Олег Семёнович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Лайшева Ольга Арленовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Мельникова Елена Валентиновна, д.м.н., доц. (Россия, Санкт-Петербург)  
Молчанов Игорь Владимирович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Никитин Игорь Геннадьевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Николаев Николай Станиславович, д.м.н., проф. (Россия, Чебоксары)  
Огай Дмитрий Сергеевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Олескин Александр Владимирович, д.б.н., проф. (Россия, Москва)  
Перепелица Светлана Александровна, д.м.н., проф. (Россия, Калининград)  
Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)  
Петрова Марина Владимировна, д.м.н. (Россия, Москва)  
Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)  
Полетаев Александр Борисович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Поляев Борис Александрович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)  
Саидбегов Джалалутдин Гаджиевич, д.м.н., проф. (Италия, Рим)  
Сарана Андрей Михайлович, к.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)  
Сергеев Сергей Васильевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Carmelo Rizzo, Professor, MD (Италия, Рим)  
Sobotka Lubos, Professor, MD, PhD (Чешская Республика, Градец-Кралове)  
Суворов Андрей Юрьевич, к.м.н. (Россия, Москва)  
Супонева Наталья Александровна, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)  
Weerkamp-Bartholomeus Paula, Professor, MD (Нидерланды, Вурендал)  
Филоненко Елена Вячеславовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., проф. (Россия, Казань)  
Хатькова Светлана Евгеньевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., доц. (Россия, Тверь)  
Шамалов Николай Анатольевич, д.м.н. (Россия, Москва)  
Шакула Александр Васильевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Шестопалов Александр Ефимович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Щегольков Александр Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)  
Juosevicius Alvydas, PhD, Doctor of science, Professor Academician EARM  
(Больница Вильнюсского университета Santaros Klinikos, Литва, Вильнюс)

**Адрес редакции:**

107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Тел.: +7 (926) 001-43-85, +7 (925) 083-89-48; e-mail: prm-journal@fnkcr.ru

<https://journals.eco-vector.com/2658-6843>

# СОДЕРЖАНИЕ

## Обзоры

- М.М. Канарский, М.В. Штерн, И.С. Воробьева,  
К.М. Горшков, Т.Н. Крылова, М.М. Горлачев,  
В.В. Гудожникова, П.М. Копылов, Ф.Б. Мирзаев,  
И.В. Борисов, Ю.Ю. Некрасова  
**Циркадианные ритмы и хроническое нарушение  
сознания** ..... 340
- Т.А. Камилова, А.С. Голота, Д.А. Вологжанин,  
О.В. Шнейдер, С.Г. Щербак  
**Система HLA и рак** ..... 348

## Новые методы и технологии, дискуссии

- А.В. Шакула, Н.П. Требина, В.А. Косов, Н.В. Свист  
**Методические аспекты развертывания центра  
медицинской реабилитации на базе военной  
санаторно-курортной организации** ..... 393
- И.В. Борисов, В.А. Бондарь, М.М. Канарский,  
Ю.Ю. Некрасова, Н.В. Реутова, Н.П. Борисова,  
С.Н. Матафонова, М.Р. Юрасова, В.В. Евстифеев  
**Дистанционная реабилитация: роль и возможности** . . . . 399

# CONTENTS

## Reviews

- M.M. Kanarskiy, M.V. Stern, I.S. Vorobieva,  
K.M. Gorshkov, T.N. Krylova, M.M. Gorlachev,  
V.V. Gudozhnikova, P.M. Kopylov, F.B. Mirzaev,  
I.V. Borisov, Yu.Yu. Nekrasova  
**Circadian Rhythms and Chronic  
Consciousness** ..... 340
- T.A. Kamilova, A.S. Golota, D.A. Vologzhanin,  
O.V. Shneider, S.G. Sherbak  
**HLA and Cancer** ..... 348

## New methods and technologies, discussions

- A.V. Shakula, N.P. Trebina, V.A. Kosov, N.V. Swist  
**Methodical Aspects of the Deployment  
of a Medical Rehabilitation Center Based  
on the Military SPA Organization** ..... 393
- I.V. Borisov, V.A. Bondar, M.M. Kanarskiy,  
Yu.Yu. Nekrasova, N.V. Reutova, N.P. Borisova,  
S.N. Matafonova, M.R. Yurasova, V.V. Evstifeev  
**Remote Rehabilitation: Role and Opportunities** ..... 399

<https://doi.org/10.36425/rehab63225>

## Циркадианные ритмы и хроническое нарушение сознания

М.М. Канарский, М.В. Штерн, И.С. Воробьева, К.М. Горшков, Т.Н. Крылова, М.М. Горлачев, В.В. Гудожникова, П.М. Копылов, Ф.Б. Мирзаев, И.В. Борисов, Ю.Ю. Некрасова

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

Среди возможных точек терапевтического воздействия и прогнозирования исхода у пациентов в вегетативном состоянии и состоянии малого сознания все большее внимание привлекает анализ циркадианных ритмов, таких как цикл сон–бодрствование, секреция мелатонина, тренды температуры, показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений. В обзоре проанализированы результаты исследований суточного ритма у пациентов с хроническим нарушением сознания, выполнена оценка возможных ограничений применения стандартных методов, предложена концепция оценки цикла сон–бодрствование, а также роли вероятных экзогенных факторов, нарушающих циркадианные ритмы в условиях реанимации. По результатам исследования сделан вывод, что полноценная реализация реабилитационного потенциала нуждается в разработке методов оценки циркадианных ритмов на основе многокомпонентного подхода, включающего суточное мониторирование с использованием актиграфии для более точного выявления цикла активности–покоя; видеомониторинг орофасциальной области для повышения надежности окулографической оценки и выявления скрытых паттернов; анализ температурной кривой, уровня мелатонина, тиреотропного гормона, кортизола, а также экзогенных факторов. Необходимо использование полученных сведений в терапевтических, прогностических, диагностических и реабилитационных целях.

**Ключевые слова:** вегетативное состояние; состояние минимального сознания; циркадианные ритмы; сон; мелатонин; температура.

**Для цитирования:** Канарский М.М., Штерн М.В., Воробьева И.С., Горшков К.М., Крылова Т.Н., Горлачев М.М., Гудожникова В.В., Копылов П.М., Мирзаев Ф.Б., Борисов И.В., Некрасова Ю.Ю. Циркадианные ритмы и хроническое нарушение сознания. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(4):340–347. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63225>

Поступила: 12.03.2021 Принята: 01.11.2021 Опубликовано: 23.11.2021

## Circadian Rhythms and Chronic Consciousness

М.М. Kanarskiy, M.V. Stern, I.S. Vorobieva, K.M. Gorshkov, T.N. Krylova, M.M. Gorlachev, V.V. Gudozhnikova, P.M. Kopylov, F.B. Mirzaev, I.V. Borisov, Yu.Yu. Nekrasova

Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow region, Russian Federation

Among the possible points of therapeutic action and predicting the outcome in patients in a vegetative state and minimally conscious state, the analysis of circadian rhythms, such as the sleep-wake cycle, melatonin secretion, temperature trends, heart rate, and blood pressure, attracts more and more attention. In this review, we analyzed studies on circadian rhythms in patients with chronic disorders of consciousness, assessed the possible limitations of standard methods, proposed a concept for the development of an assessment of the sleep-wake cycle, and assessed the role of exogenous factors that are likely to be involved in the disturbance of circadian rhythms in intensive care units. Based on the results of the study, we came to the conclusion that for the full realization of the rehabilitation potential, it is necessary to develop methods for assessing circadian rhythms based on a multicomponent approach, including 24-hour monitoring using actigraphy for more accurate identification of the rest-activity cycle, video monitoring of the orofascial area to increase the reliability of oculographic assessment and revealing hidden patterns, analysis of the temperature curve, the level of melatonin, TSH, cortisol, as well as exogenous factors. It is necessary to use the information obtained for therapeutic, prognostic, diagnostic and rehabilitation purposes.

**Keywords:** vegetative state; state of minimal consciousness; circadian rhythms; sleep; melatonin; temperature.

**For citation:** Kanarskiy MM, Stern MV, Vorobieva IS, Gorshkov KM, Krylova TN, Gorlachev MM, Gudozhnikova VV, Kopylov PM, Mirzaev FB, Borisov IV, Nekrasova YuYu. Circadian Rhythms and Chronic Consciousness. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(4):340–347. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63225>

Received: 12.03.2021 Accepted: 01.11.2021 Published: 23.11.2021

## Обоснование

Хроническое нарушение сознания (ХНС), вбирающее в себя такие клинические состояния, как вегетативное (ВС) и минимальное сознание (СМС), как правило, развивается после комы и проявляется полным или почти полным отсутствием признаков целенаправленного поведения на фоне бодрствования [1]. Чаще всего ВС/СМС наступают в результате черепно-мозговых травм, гипоксии, сосудистых катастроф. Персистирующим (хроническим) состоянием традиционно считается ВС, которое продолжается более 1 мес. Применение термина «перманентное ВС» к пациентам с ХНС в настоящее время ставится под сомнение [2, 3]. СМС представляет собой состояние тяжело нарушенного сознания, при котором имеются минимальные, но определенные поведенческие доказательства осознания себя и окружающей действительности [4, 5]. Одни из важных признаков, отличающих ВС от комы, — появление у пациента с ХНС цикла сон–бодрствование [6], что позволяет выделить циркадианные ритмы и в частности сон как мишени для терапевтического воздействия и прогностического анализа.

Цикл сон–бодрствование — самое заметное проявление циркадианных ритмов, подразумевающих внутрисуточные колебания, направленные на адаптацию организма к изменяющимся условиям окружающей среды [7, 8]. Регуляция циркадианных ритмов осуществляется центральными часами в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, в нейронах которого работает главный молекулярный осциллятор организма, имеющий в основе транскрипционно-трансляционный механизм [7–9]. Свет является ведущим сигналом для супрахиазматического ядра, т. к. регулирует его активность. Большинство эфферентных проекций от супрахиазматического ядра направляются в другие ядра гипоталамуса, продуцирующие либерины и статины, в преоптическую зону, регулирующую термогенез, а также к вегетативной нервной системе [10, 11]. Таким образом, супрахиазматическое ядро синхронизирует работу организма, адаптируя его к изменяющимся внешним условиям. Разобщение связи между супрахиазматическим ядром и периферическими осцилляторами может стать причиной серьезных соматических и неврологических расстройств [12, 13]. Так, показано, что у пациентов с низким уровнем сознания снижены суточные пики секреции гормонов, что говорит о десинхронизации циркадианных ритмов [4, 14].

Синхронизации ритмов способствуют как целостность нервных связей, так и гуморальные факторы. Среди последних немаловажную роль

## Список сокращений

АД — артериальное давление  
ВС — вегетативное состояние  
СМС — состояние минимального сознания  
ХНС — хроническое нарушение сознания  
ЧСС — частота сердечных сокращений

играет мелатонин. Меланопсинсодержащие клетки сетчатки реагируют на уровень освещенности, далее сигнал через ретиногипоталамический тракт попадает в супрахиазматическое ядро и через ствол в эпифиз — железу, тактово секретирующую мелатонин. Исходя из этого, мелатонин видится надежным маркером циркадианных колебаний [15, 16]. В опубликованных на эту тему работах отмечено значительное снижение секреции мелатонина у пациентов с ХНС в ночное время по сравнению со здоровыми добровольцами [17, 18].

Помимо оценки мелатонина при анализе циркадианных ритмов особое внимание необходимо уделять циклу сон–бодрствование, адекватное течение которого зависит от множества факторов [19]. У пациентов с ХНС оценка данного цикла сопряжена с рядом трудностей, вызванных структурно-функциональными изменениями в центральной нервной системе [19, 20], что существенно снижает прогноз в отношении реабилитационного потенциала, в частности не позволяет оценить опосредованные сном нарушения обмена веществ, модуляцию иммунной системы, гормонального статуса, а также репаративный потенциал и другие функциональные особенности, характерные для каждой фазы цикла. Реализация репаративных, анаболических, иммуномодулирующих и ряда других процессов, сопряженных со сном, во многом зависит от наличия характерных для человека паттернов, таких как консолидация, продолжительность, быстрый и медленный сон [21, 22].

Наиболее важными и информативными в клинической практике для оценки целостности внутрисуточных ритмов, помимо секреции мелатонина и цикла сон–бодрствование, выступают суточные ритмы температуры тела, вариабельность артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [23].

В нашей статье мы хотим показать важность исследования различных циркадианных ритмов, особенности их течения, влияние на прогноз, терапевтическое значение, способы их нормализации у пациентов с ХНС; провести обзор, по нашему мне-

нию, наиболее значимых работ в этом направлении. Для этих целей мы провели поиск по ключевым словам в их взаимной комбинации в рамках поисковой системы PubMed: «циркадианные ритмы», «вегетативное состояние», «хроническое нарушение сознания», «минимальное сознание», «сон», «мелатонин», «температура», «артериальное давление».

### Комплексная оценка циркадианной ритмичности у пациентов с хроническим нарушением сознания Сон у пациентов с нарушением сознания

Проводя анализ циркадианных ритмов, начнем с цикла сон–бодрствование, которому посвящено наибольшее количество исследований среди пациентов с низким уровнем сознания. Основные результаты, согласно литературным данным открытой печати, сведены в таблицу.

Рядом авторов установлена связь между наличием паттернов сна, близких к нормальным, и благоприятной динамикой уровня сознания. Анализируя вышеуказанные работы, стоит отметить, что единого мнения между научными коллективами в отношении наличия и интерпретации характер-

ных графоэлементов для фаз и стадий сна достигнуто не было. Так, в работах Rossi Sebastiano и соавт. (2018) [24], E. Landsness и соавт. (2011) [25], M. Isono (2002) [26] паттерны сна высокочастотного ряда, такие как веретена и быстроеволновая активность REM-сна, встречались значительно реже, чем в исследованиях Urszula Malinowska и соавт. (2013) [27], Y. Pavlov и соавт. (2017) [28], I. Mertel и соавт. (2020) [29]. Данные расхождения могут быть вызваны различной продолжительностью мониторинга, отсутствием дифференцировки в группе СМС, преобладанием одной этиологической группы над другой, а также методикой оценки полисомнографических данных. Только в одной работе было проведено полноценное суточное мониторирование с использованием дополнительного способа контроля цикла активности–покоя — видеофиксации области лица. В этом исследовании I. Mertel и соавт. (2020) [29] анализировали данные видеомониторинга у 16 пациентов в ВС и 16 пациентов в СМС. Сообщалось, что пациенты в ВС и СМС около 50% времени суток проводят с закрытыми глазами, причем для пациентов в СМС более характерен ночной сон, а для пациентов в ВС — дневной.

**Таблица.** Основные результаты исследования сна у пациентов с нарушениями сознания

Публикация, год	Число пациентов, n	Медленный сон, чел.	Быстрый сон, чел.	Сонные веретена / К-комплексы, чел.	Нормальный (циклический) паттерн сна, чел.
D'Aleo, 1994, а	30	-	-	13	-
D'Aleo, 1994, б	20	20	20	20	20
Giubilei, 1995	10	9	9	9	9
Oksenberg, 2000	9	9	9	9	9
Oksenberg, 2001	11	-	11	-	-
Isono, 2002	12	6	Нет	Нет	8
Alekseeva и др., 2010	64	-	-	-	38
Arico и др., 2016	8	Нет	1	2 / 2	5
Arnaldi и др., 2015	20	Нет	3	17	17
Bedini и др., 2015	27	21	9	27	27
Cologan и др., 2013	10	4	3	4	3
De Biase и др., 2014	27	Нет	4	15/22	22
Forgacs и др., 2014	8	2	2	4/5	5
Landsness и др., 2011	5	Нет	Нет	Нет	Нет
Kang и др., 2014	56	-	-	24	24
Rossi Sebastiano и др., 2015	85	-	-	-	65
Urszula Malinowska и др., 2013	32	4/15	-	3/15	1/16
Rossi Sebastiano и др., 2018	49	-	3	3	-
Pavlov и др., 2017	15	9	5	10	-
Mertel и др., 2020	32	-	9/14	6/12	-

Пациенты в ВС в среднем спали 311 ( $\pm$  184) мин, пациенты в СМС — 405 ( $\pm$  185) мин, что меньше, чем в контрольной группе, для которой длительность сна составила 464 ( $\pm$  98) мин [19]. Результаты данной работы в отношении снижения продолжительности сна и нарушения его консолидации, а также оценка суточной двигательной активности [30, 31] крайне полезны и могут стать наглядной основой унифицированной методики оценки цикла сон–бодрствование у пациентов с ХНС.

### Температура

Анализ температурного ритма требует меньшего количества ресурсов, чем детекция остальных показателей в палате интенсивной терапии, но не менее информативен в отношении течения суточных ритмов, так как напрямую связан с главным циркадианным осциллятором и обладает наибольшей устойчивостью к различным изменениям [32]. На данный момент ему посвящено ограниченное количество исследований у пациентов с ХНС.

В исследовании Т. Bekinschtein и соавт. было выявлено, что циркадианный ритм температуры у пациентов в ВС с травматической природой поражения более амплитудно выражен, чем у пациентов с нетравматической этиологией [33], что подтверждено и в исследовании D. Cruse и соавт. [34], в котором авторы так же обнаружили связь сохранности циркадного ритма с этиологическим компонентом. Указанные работы во многом подтверждают общеизвестный факт о более благоприятной динамике в отношении уровня сознания у пациентов с травматической этиологией [35].

В других работах авторы сконцентрировались на продолжительности температурного периода. Так, М. Matsumoto и соавт. [36] выявили наличие циркадного ритма температуры у 7 из 10 пожилых пациентов с нарушением сознания, при этом у 3 пациентов циклы были либо значительно длиннее, либо короче околосуточных показателей. В исследовании С. Blume и соавт. [37] отмечен температурный период от 23,5 до 26,3 ч. Указано, что близость ритма к норме коррелировала с результатами по шкале восстановления после комы CRS-R, особенно по слуховому и двигательному показателю, что может быть использовано в прогностических и диагностических целях. Предполагается, что температура играет определяющую роль в регуляции и стабилизации цикла сон–бодрствование, а также уровня возбуждения днем, что может быть использовано для оценки максимального уровня когнитивности [37]. Предположительно, циркадианная

десинхронизация препятствует репаративным возможностям путем снижения амплитуды акрофазы, что мешает восстановлению когнитивности в периоды наибольшего возбуждения [35, 37].

### Артериальное давление

У здоровых людей такие показатели, как ЧСС и АД, также подвержены циркадианным влияниям. Более высокие значения ЧСС и АД отмечаются днем, нежели ночью, что во многом обусловлено суточной вариабельностью вегетативной нервной системы. Дисфункция вегетативной нервной системы и вместе с этим снижение вариабельности суточных показателей АД и ЧСС у пациентов в ВС и СМС обусловлены во многом иммобилизационным синдромом [38]. Так, в исследовании Р. Pattoneri и соавт. [39] было показано, что у 10 пациентов в ВС после черепно-мозговых травм суточные и ночные показатели систолического АД и ЧСС были выше, чем в контрольной группе. В данной группе пациентов не наблюдалось и физиологического снижения АД. Оценка данного циркадианного ритма сопряжена с рядом трудностей, в частности с большим количеством препаратов, влияющих на АД, ЧСС, которые вынужден получать пациент; нестабильностью гемодинамики, а также сестринскими процедурами, приводящими к симпатoadреналовым реакциям [40].

### Мелатонин

Исследований, касающихся содержания мелатонина у пациентов с ХНС, на данный момент только два. В первом исследовании показано, что в данной группе пациентов происходит снижение продукции мелатонина [17], во втором отмечено индуцированное светом снижение подавления мелатонина [18]. Указанное число работ сильно осложняет на данном этапе возможность оценки мелатонина как маркера суточного адаптационно-регуляторного механизма у пациентов с ХНС, однако формирует представление о нарушениях в его секреции.

### Обсуждение

Начиная оценивать суточные ритмы, необходимо иметь в виду, что любые функциональные системы могут подвергаться различного рода влияниям. Факторы, воздействующие на течение циркадианных ритмов у пациентов с нарушением сознания, носят экзогенный и эндогенный характер. К экзогенным факторам в отделении интенсивной терапии относят чрезмерное воздействие на сенсорные каналы звуковой, тактильной, зрительной

модальностей. Так, даже несмотря на то, что с течением времени некоторые люди могут адаптироваться к регулярному шуму в 80 дБ, данный уровень шума обычно способен пробудить человека ото сна на любой стадии. Показано, что у пациентов в условиях реанимации снижается продолжительность глубокого и быстрого сна [41, 42]. Краткосрочные световые воздействия ночью в диапазоне 1000–1500 Люкс также не сдвигают фазу циркадианного ритма, но ведут к фрагментации сна и ухудшению его качества [8, 41]. Медицинские манипуляции с пациентом в вечернее и ночное время суток, хроническая ноцицептивная импульсация из-за пролежней, спастичности, санации, сухости во рту и других причин, приводящие к возбуждению нейронов таламуса и коры, особенно сенсомоторных ее областей, представляют еще одно препятствие для консолидации, продолжительности и углубления сна [8, 41, 42].

Эндогенные факторы, способные изменить течение циркадианных часов, заключены в структурно-функциональных изменениях, приведших пациента к ХНС. Нарушение циркадианных ритмов может быть вызвано деафферентацией супрахиазматического ядра как со стороны сетчатки, так и со стороны соподчиненных структур. Опираясь на низкий уровень мелатонина, зафиксированный в исследованиях [17, 18], можно предположить дисфункцию ретиногипоталамического тракта, что, вероятно, приводит к снижению афферентации супрахиазматического ядра и, соответственно, нивелирует его влияние на соподчиненные структуры. Этим могут объясняться сглаживание температурных пиков, низкая степень консолидации сна, частичное отсутствие адаптационных изменений в сердечно-сосудистой системе, а также метаболические изменения, связанные с тиреоидными гормонами и гормонами коры надпочечников [43].

Анализ цикла сон–бодрствование также серьезно затруднен в силу наличия структурно-функционального дефицита центральной нервной системы [41, 44, 45]. Так, вызывает трудности дифференцировка дельта-волн при бодрствовании и во время сна. Редукция волн быстрого диапазона приводит к снижению возможности достоверно детектировать по особенностям корковой активности первую, вторую стадии и быструю фазу сна. А быстрые движения глаз, которые, по современным представлениям, зависят от нисходящих влияний неокортекса на стволовые структуры, замедляются или вовсе исчезают, вероятно, в силу отсутствия высокочастотных ритмов.

Важность консолидированного, глубокого и адекватного по времени сна требует от нас объективного анализа и понимания патогенеза изменения данного циркадианного ритма. Можно предположить, что проблематика вышеперечисленных паттернов кроется в изменении количественного состава нейронов, вытекающем из этого снижении метаболитов, в частности аденозина, частичном отсутствии гомеостатического давления как электрической, так и нейротрансмиттерной природы, трансдегенеративных процессах в нейронах базального переднего мозга, а также минимизации участия супрахиазматического ядра в консолидации суточных ритмов активности–покоя.

В отношении объективизации оценки анализа цикла сон–бодрствование считаем важным применительно к пациентам с низким уровнем сознания сформировать методику его оценки, включив в качестве обязательного компонента именно суточный мониторинг, нацеленный на выявление фрагментации и общего времени продолжительности сна. Используя многокомпонентный подход, помимо актиграфии, видеомониторинга, пульсографии, экскурсии грудной клетки и электроэнцефалографии для отслеживания суточных ритмов, целесообразно определять также концентрации мелатонина, тиреоидного гормона, кортизола, а также температуру тела. Акрофазы в течение термогенеза коррелируют со степенью кортикальной возбудимости и, как можно предположить, с механизмами пластичности [46]. Данное предположение уже на нынешнем этапе можно использовать в качестве реабилитационной и диагностической мишени. Именно комплексная оценка циркадианной ритмичности, вероятно, позволит выявить особенности десинхронизации, которые имеют патологические последствия во многих функциональных системах, приводя к устойчивой коморбидности, напряженности иммунной системы, метаболическим нарушениям. В целом это позволит оптимизировать реабилитационный процесс и тем самым способствовать реализации реабилитационного потенциала.

### Заключение

Видится вполне логичным, что циркадианные ритмы у пациентов с ХНС стали привлекать внимание многих исследовательских групп. Иммобилизация, афферентная депривация, циркадианная десинхронизация достаточно быстро сводят на нет все эффекты реанимационных мероприятий интенсивной терапии. Для полноценной реализации реабилитационного потенциала необходима разра-

ботка методов оценки циркадианных ритмов на основе многокомпонентного подхода к оценке течения циркадианных ритмов, включающего суточное мониторирование цикла сон–бодрствование с использованием актиграфии для более точного выявления суточного цикла активности–покоя; видеомониторинг орофасциальной области для повышения надежности окулографической оценки и выявления скрытых паттернов; анализ температурной кривой, уровня мелатонина, тиреотропного гормона, кортизола, а также экзогенных факторов. Необходимо использование полученных сведений в терапевтических, прогностических, диагностических и реабилитационных целях.

### Дополнительная информация

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Вклад авторов

**И. С. Воробьева, Т. Н. Крылова, М. М. Горлачев, В. В. Гудожникова, П. М. Копылов, Ф. Б. Мирзаев** — лечение пациентов; **М. М. Канарский, И. В. Борисов** — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; **Ю. Ю. Некрасова** — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; **М. В. Штерн, К. М. Горшков** — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### Author contribution

**I. S. Vorobieva, T. N. Krylova, M. M. Gorlachev, V. V. Gudojnikova, P. M. Kopylov, F. B. Mirzaev** — treatment of patients; **M. M. Kanarskii, I. V. Borisov** — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; **Yu. Yu. Nekrasova** — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; **M. V. Shtern, K. M. Gorshkov** — management of patient treatment and discussion of the results of the study. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Список литературы / References

1. Бакулин И.С., Кремнева Е.И., Кузнецов А.В. Хронические нарушения сознания / Под ред. М.А. Пирадова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Горячая линия — Телеком, 2020. 288 с. [Bakulin IS, Kremneva EI, Kuznetsov AV. Chronic disorders of consciousness. Ed. by M.A. Piradov. 2nd ed., reprint and add. Moscow: Hotline-Telecom; 2020. 288 p. (In Russ).]
2. Fins JJ. When no one notices: disorders of consciousness and the chronic vegetative state. *Hastings Cent Rep.* 2019; 49(4):14–17. doi: 10.1002/hast.1030
3. Гнездицкий В.В., Пирадов М.А. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2015. 528 с. [Gnezditsky VV, Piradov MA. Neurophysiology of coma and disorders of consciousness (analysis and interpretation of clinical observations). Ivanovo: PresSto; 2015. 528 p. (In Russ).]
4. Cruse D, Thibaut A, Demertzi A, et al. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med.* 2013;11:18. doi: 10.1186/1741-7015-11-18
5. Kotchoubey B, Vogel D, Lang S, Müller F. What kind of consciousness is minimal? *Brain injury.* 2014;28(9): 1156–1163. doi: 10.3109/02699052.2014.920523
6. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med.* 1994;330(21): 1499–1508. doi: 10.1056/NEJM199405263302107
7. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.* 2014;24(2):90–99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002
8. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35: 445–462. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128
9. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest.* 2011;121(6): 2133–2141. doi: 10.1172/JCI46043

10. Tsang AH, Astiz M, Friedrichs M, Oster H. Endocrine regulation of circadian physiology. *J Endocrinol.* 2016; 230(1):R1–R11. doi: 10.1530/JOE-16-0051
11. Astiz M, Heyde I, Oster H. Mechanisms of communication in the mammalian circadian timing system. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):343. doi: 10.3390/ijms20020343
12. Атьков О.Ю., Горохова С.Г. Циркадные гены и система кровообращения // Кардиологический вестник. 2019. Т. 14, № 2. С. 36–42. [Atkov OYu, Gorokhova SG. Circadian genes and the circulatory system. *Cardiology Bulletin.* 2019;14(2):36–42. (In Russ).] doi: 10.17116/Cardiobulletin20191402136
13. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017;173:94–106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008
14. Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, et al. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Injury.* 2009; 23(11):915–919. doi: 10.1080/02699050903283197
15. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190–3199. doi: 10.1111/bph.14116
16. Tan DX, Manchester LC, Sanchez-Barcelo E, et al. Significance of high levels of endogenous melatonin in Mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):162–167. doi: 10.2174/157015910792246182
17. Guaraldi P, Sancisi E, La Morgia C, et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int.* 2014;31(5):741–745. doi: 10.3109/07420528.2014.901972.
18. Белкин А.А., Алексеева Е.В., Алашеев А.М. и др. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния // Consilium Medicum. 2017;19(2):19–23. [Belkin AA, Alekseeva EV, Alasheev AM, et al. Assessment of circadicity for predicting the outcome of the vegetative state. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):19–23. (In Russ).]
19. Cologan V, Schabus M, Ledoux D, et al. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Med Rev.* 2010;14(2):97–105. doi: 10.1016/j.smrv.2009.04.003
20. Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am J Physiol.* 1999;277(4Pt2):R1152–R1163. doi: 10.1152/ajpregu.1999.277.4.r1152
21. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. Москва: БИНОМ, 2012. 239 с. [Kovalzon VM. Fundamentals of somnology: physiology and neurochemistry of the wake-sleep cycle. Moscow: BINOM; 2012. 239 p. (In Russ).]
22. Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci.* 2016;3(1):67–104. doi: 10.3934/Neuroscience.2016.1.67
23. Bender A, Jox RJ, Grill E, et al. Persistent vegetative state and minimally conscious state: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(14):235–242. doi: 10.3238/arztebl.2015.0235
24. Rossi Sebastiano D, Visani E, Panzica, F, et al. Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(3):687–693. doi: 10.1016/j.clinph.2017.12.012
25. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain.* 2011;134(Pt 8):2222–2232. doi: 10.1093/brain/awr152
26. Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki MM, et al. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Inj.* 2002;16(8):705–712. doi: 10.1080/02699050210127303
27. Malinowska U, Chatelle C, Bruno MA, et al. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness. *Biomed Eng Online.* 2013;12:109. doi: 10.1186/1475-925X-12-109
28. Pavlov YG, Gais S, Müller F, et al. Night sleep in patients with vegetative state. *J Sleep Res.* 2017;26(5):629–640. doi: 10.1111/jsr.12524
29. Mertel I, Pavlov Y, Barner C, et al. Sleep in severe disorders of consciousness: 24-h behavioral and polysomnographic recording. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.05.21.20106807
30. Sen M, Young GB. Sleeping well. *BMC Med.* 2013;11:19. doi: 10.1186/1741-7015-11-19
31. Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, et al. Methodological challenges when using actigraphy in research. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36(2):191–199. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.10.008
32. Refinetti R. The circadian rhythm of body temperature. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2010;15:564–594. doi: 10.2741/3634
33. Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, et al. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Inj.* 2009; 23(11):915–919. doi: 10.1080/02699050903283197
34. Cruse D, Thibaut A, Demertzi A, et al. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med.* 2013;11:18. doi: 10.1186/1741-7015-11-18
35. Working Party of the Royal College of Physicians. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2003;3(3):249–254. doi: 10.7861/clinmedicine.3-3-249
36. Matsumoto M, Sugama J, Okuwa M, et al. Non-invasive monitoring of core body temperature rhythms over 72 h in 10 bedridden elderly patients with disorders of consciousness in a Japanese hospital: a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):428–432. doi: 10.1016/j.archger.2013.05.009
37. Blume C, Lechinger J, Santhi N, et al. Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients: A clue to consciousness? *Neurology.* 2017;88(20):1933–1941. doi: 10.1212/WNL.0000000000003942
38. Bruijns SR, Guly HR, Wallis LA. Effect of spinal immobilization on heart rate, blood pressure and respiratory rate. *Prehosp Disaster Med.* 2013;28(3):210–214. doi: 10.1017/S1049023X13000034

39. Pattoneri P, Tirabassi G, Pelá G, et al. Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(12):734–739. doi: 10.1111/j.1524-6175.2005.04780.x
40. Baumann S. A nursing approach to pain in older adults. *Medsurg Nurs*. 2009;18(2):77–82; quiz 83.
41. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163(2):451–457. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9912128
42. Meyer TJ, Eveloff SE, Bauer MS, et al. Adverse environmental conditions in the respiratory and medical ICU settings. *Chest*. 1994;105(4):1211–1216. doi: 10.1378/chest.105.4.1211
43. Vogel HP, Kroll M, Fritschka E, Quabbe HJ. Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33(5):631–643. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03902.x
44. Ting WK, Perez Velazquez JL, Cusimano MD. Eye movement measurement in diagnostic assessment of disorders of consciousness. *Front Neurol*. 2014;5:137. doi: 10.3389/fneur.2014.00137
45. Cologan V, Schabus M, Ledoux D, et al. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Med Rev*. 2010;14(2):97–105. doi: 10.1016/j.smrv.2009.04.003
46. Ly J, Gaggioni G, Chellappa SL, et al. Circadian regulation of human cortical excitability. *Nat Commun*. 2016;7:11828. doi: 10.1038/ncomms11828

### Информация об авторах

**Канарский Михаил Михайлович**, м.н.с. [Mikhail M. Kanarskii, Junior Research Associate]; 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777, корп. 1 [address: 777, Building 1, Lytkino, Moscow region, Russia], e-mail: kanarmm@yandex.ru, eLibrary SPIN: 1776-1160

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

**Штерн Марина Викторовна**, к.м.н. [Marina V. Stern, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: mstern@fnkrr.ru

**Воробьева Ирина Сергеевна** [Irina S. Vorobieva]; e-mail: ivorobieva@fnkrr.ru

**Горшков Кирилл Михайлович** [Kirill M. Gorshkov]; e-mail: kgorshkov@fnkrr.ru, eLibrary SPIN: 5991-9705

**Крылова Татьяна Николаевна** [Tatiana N. Krylova]; e-mail: krylova@fnkrr.ru

**Горлачев Михаил Михайлович** [Mikhail M. Gorlachev]; e-mail: mgorlachev@fnkrr.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-5193>

**Гудожникова Виктория Владимировна** [Victoria V. Gudojnikova]; e-mail: vgudojnikova@fnkrr.ru

**Копылов Павел Михайлович** [Pavel M. Kopylov]; e-mail: pkopylov@fnkrr.ru

**Мирзаев Фарух Бахимерович** [Faruh B. Mirzaev]; e-mail: fmirzaev@fnkrr.ru

**Борисов Илья Владимирович**, м.н.с. [Ilya V. Borisov, Junior Research Associate]; e-mail: realzel@gmail.com, eLibrary SPIN: 7800-6446,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

**Некрасова Юлия Юрьевна**, к.т.н., н.с. [Yulia Yu. Nekrasova, Cand. Sci. (Tech), Research Associate]; e-mail: nekrasova84@yandex.ru, eLibrary SPIN: 8947-4230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-8501>

<https://doi.org/10.36425/rehab79387>

## Система HLA и рак

Т.А. Камилова<sup>1</sup>, А.С. Голота<sup>1</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1,2</sup>, О.В. Шнейдер<sup>1</sup>, С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В этом обзоре представлена обновленная информация об антигенах HLA класса I и II при раке. Описана экспрессия HLA-антигенов в нормальных и опухолевых тканях, физиологическая организация компонентов механизма процессинга HLA-антигенов, паттерны экспрессии HLA-антигенов, связанные с выявленными к настоящему времени молекулярными и регуляторными дефектами, а также их функциональное и клиническое значение. Обобщены клинические и экспериментальные данные о сложности механизмов избегания иммунной системы, используемых опухолевыми клетками для предотвращения реакции T и естественных клеток-киллеров. Представлено разнообразие фенотипов HLA класса I, которые могут продуцироваться опухолевыми клетками во время этого процесса. Обсуждается потенциальная способность метастатических поражений восстанавливать экспрессию HLA класса I после иммунотерапии, которая зависит от обратимого/мягкого или необратимого/жесткого характера молекулярного механизма, ответственного за измененные фенотипы HLA класса I и определяющего прогрессирование или регресс метастатических поражений в ответ на лечение. Гены HLA класса II играют ключевую роль в соединении врожденного и адаптивного иммунитета и отторжении опухоли, когда путь иммунного уклонения через HLA-I уже установлен. Экспрессия HLA класса II в опухолевых клетках придает им способность представлять антигены, становясь менее агрессивными, и улучшает прогноз. Злокачественная опухоль как генетическое заболевание вызвана структурными изменениями генома, которые приводят к экспрессии ассоциированных с опухолью антигенов в форме структурно измененных или гиперэкспрессированных нормальных молекул. Опухоль-ассоциированный антиген распознается иммунной системой и индуцирует опосредованный T-лимфоцитами иммунный ответ. Развивающийся рак использует различные стратегии, чтобы избежать разрушения иммунной системой хозяина. Механизмы иммунного уклонения, влияющие на экспрессию и/или функцию антигенов HLA, представляют особый интерес для онкоиммунологов, поскольку эти молекулы играют решающую роль во взаимодействии злокачественных клеток с иммунными клетками. Описаны потенциальная роль контрольных точек иммунитета в иммуносупрессии и терапевтические стратегии восстановления цитотоксичности иммунных клеток.

**Ключевые слова:** HLA класса I; HLA класса II; рак; цитотоксичный T-лимфоцит; естественные клетки-киллеры; врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет; отторжение опухоли; иммунное уклонение; опухоль-ассоциированный антиген; контрольная точка иммунитета; иммунотерапия рака.

**Для цитирования:** Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Система HLA и рак. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(4):348–392. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab79387>

Поступила: 31.08.2021 Принята: 01.11.2021 Опубликовано: 23.11.2021

### Список сокращений

АПК — антигенпрезентирующие клетки  
 ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр  
 ДККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома  
 ИКТ — иммунные контрольные точки  
 КРР — колоректальный рак  
 ЛХ — лимфома Ходжкина  
 МПА — механизм процессинга HLA-антигенов  
 НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого  
 ОАА — опухоль-ассоциированные антигены  
 ФЛ — фолликулярная лимфома

ЦТЛ — цитотоксичные T-лимфоциты  
 B2M (beta-2-microglobulin) — ген β2-микроглобулина  
 HLA (human leukocyte antigens) — антигенпрезентирующие белки клеточной поверхности  
 ЛОН (loss of heterozygosity) — потеря гетерозиготности  
 МНС (major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости  
 НК (natural killer cells) — естественные клетки-киллеры  
 TCR (T-cell receptor) — T-клеточный рецептор

## HLA and Cancer

T.A. Kamilova<sup>1</sup>, A.S. Golota<sup>1</sup>, D.A. Vologzhanin<sup>1,2</sup>, O.V. Shneider<sup>1</sup>, S.G. Sherbak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

This review provides updated information on HLA class I and II antigens in cancer. The expression of HLA antigens in normal and tumor tissues, the physiological organization of the components of HLA antigen-processing machinery, the expression patterns of HLA antigens associated with the molecular and regulatory defects identified to date, as well as their functional and clinical significance, are described. This review summarizes clinical and experimental data on the complexity of immune escape mechanisms used by tumour cells to avoid T and natural killer cell responses. The variety of class I HLA phenotypes that can be produced by tumor cells during this process is presented. We also discuss here the potential capacity of metastatic lesions to recover MHC/HLA class I expression after immunotherapy, which depends on the reversible/soft or irreversible/hard nature of the molecular mechanism responsible for the altered HLA class I phenotypes, and which determines the progression or regression of metastatic lesions in response to treatment. HLA class II genes play key roles in connecting innate and adaptive immunity in tumor rejection and when the escape route via HLA I is already established. Antigen class II HLA expression in tumor cells and gives tumor cells the ability to present antigens, becoming less aggressive, and improves prognosis. Malignant tumors, as a genetic disease, are caused by structural alterations of the genome which can give rise to the expression of tumor-associated antigens in the form of either structurally altered molecules or of overexpressed normal molecules. Tumor associated antigens recognized by the immune system and induce a T-cell-mediated immune response. Outgrowing cancers use different strategies to evade destruction by the immune system. Immune evasion mechanisms affecting the expression and/or function of HLA-antigens are of special interest to tumor immunologists, since these molecules play a crucial role in the interaction of malignant cells with immune cells. This review describes the potential role of immunity control points in immunosuppression and therapeutic strategies for restoring the cytotoxicity of immune cells.

**Keywords:** HLA class I; HLA class II; cancer; cytotoxic T-lymphocyte; natural killer cell; innate immunity; adaptive immunity; tumor rejection; immune evasion; tumor-associated antigen; immunity control point; immune checkpoint; cancer immunotherapy.

**For citation:** Kamilova TA, Golota AS, Vologzhanin DA, Shneider OV, Sherbak SG. HLA and Cancer. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(4):348–392. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab79387>

**Received:** 31.08.2021 **Accepted:** 01.11.2021 **Published:** 23.11.2021

### Введение

#### Система HLA

Иммунная генетическая система человека, наиболее тесно связанная с генетической предрасположенностью к болезням, — это главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC), который состоит из 224 генов, кодирующих белки межклеточных взаимодействий. Система MHC делится на классы, содержащие группы генов со сходными функциями; гены MHC классов I и II человека в хромосомном локусе бр21.3 размером около 4 миллионов пар оснований кодируют антигенпрезентирующие белки клеточной поверхности (human leukocyte antigens, HLA). HLA класса I (HLA-I) включают в себя классические (класс Ia: HLA-A, -B и -C) и неклассические (класс Ib: HLA-E, -F, -G и -H) молекулы. Антигены класса Ia участвуют в иммуноло-

гическом распознавании, а класса Ib — в модуляции иммунной системы. Неклассические молекулы отличаются низким уровнем экспрессии, ограниченной экспрессией в тканях, уникальной молекулярной структурой, уменьшенным цитоплазматическим доменом и ограниченной вариабельностью белка. Гены класса Ia являются наиболее полиморфными из всех известных у человека.

Вариабельность пептидсвязывающей канавки позволяет молекулам класса Ia связывать разнообразные и перекрывающиеся наборы пептидов и презентировать максимальное количество различных пептидов T-клеточным рецепторам (T-cell receptor, TCR). Особенностью молекул HLA-Ib является их высококонсервативная природа. В отличие от молекул класса Ia они демонстрируют относительно низкие уровни аллельного полиморфизма [1, 2]. Гены

HLA класса II (HLA-II) кодируют гетеродимерные пептидсвязывающие белки и белки, которые модулируют загрузку пептидов на белки HLA-II в лизосомальном компартменте. К HLA-II относятся гены HLA-DRA, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 и -DPB1. Экспрессия HLA-II ограничена клетками, участвующими в иммунных реакциях, где эти молекулы представляют внеклеточные пептиды Т-клеткам CD4+ [3]. Между генетическими областями HLA-I и HLA-II находится область класса III, в которой локализованы около 70 не-HLA-генов с иммунной функцией и низкой генетической изменчивостью.

Блок генов комплемента, кодируемых генами класса III, наследуется как генетическая единица, известная как комплотип. Каждый комплотип (комбинация вариантов комплемента, которые могут влиять на системную активацию комплемента) кодирует синтез факторов классического пути комплемента C2, C4A, C4b и фактор В альтернативного пути активации комплемента, изменения которых могут привести к дефициту комплемента и влиять на защитную систему организма [3]. Основные гены системы HLA представлены в табл. 1. По данным на август 2019 года, в системе HLA идентифицированы 24093 аллеля, а потенциальное их число составляет 2–3 миллиона [4].

Выяснение трехмерных молекулярных структур и различий аминокислотных последовательностей между антигенами HLA позволило определить структурную основу эпитопов HLA. Общая концепция заключается в том, что эпитопы HLA определяются полиморфными аминокислотными остатками на поверхности молекулы. Трехмерное моделирование антигенов HLA выявило множество кластеров полиморфных остатков. Несмотря на этот очень

сложный полиморфизм, стало возможным определить совместимость HLA на структурном уровне [1].

Антигены HLA имеют решающее значение для индукции иммунного ответа человека. Классические HLA-I представляют процессированный антиген цитотоксичным Т-лимфоцитам (Т-клеткам CD8+) и экспрессируются на всех ядродержащих клетках организма. HLA-II экспрессируются только на «профессиональных» (иммунных) антигенпрезентирующих клетках (АПК), таких как моноциты/макрофаги, дендритные клетки и В-клетки; они представляют антигены Th-лимфоцитам (Т-хелперам CD4+). Рецепторы CD8 или CD4 Т-клеток образуют связь с HLA-связанным антигеном, которая инициирует каскад событий, приводящих к клеточному или гуморальному иммунному ответу [2].

### **Структура, разнообразие и номенклатура HLA**

Рецепторы HLA содержат одиночную (HLA-I) или гетеродимерную ( $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи HLA-II) цепь. Связывающие участки HLA-антигенов с переменными аминокислотными последовательностями распознают огромное количество антигенов, с которыми человеческий организм может вступать в контакт в течение жизни. Изменчивость аминокислотных последовательностей в связывающем участке приводит к дифференциальной способности связывания специфических антигенов и различной восприимчивости к связанным с иммунитетом заболеваний. Гены рецепторов HLA высокополиморфны, с аллелями, представляющими 19 переменных областей HLA-I и HLA-II. Неклассические молекулы HLA-I (E, F и G) менее полиморфны, чем классические молекулы HLA-I [2].

Обозначение HLA-I может быть на уровне гена, аллеля, экспрессируемого белка или антигена, рас-

**Таблица 1.** Полиморфизм основных генов HLA классов I и II [4]

Гены HLA класса I	Число аллелей	Гены HLA класса II	Число аллелей
HLA-A	5266	HLA-DRA	7
HLA-B	6537	HLA-DRB1	2581
HLA-C	5140	HLA-DRB3	305
HLA-E	43	HLA-DRB4	153
HLA-F	44	HLA-DRB5	122
HLA-G	69	HLA-DQA1	183
		HLA-DQB1	1718
		HLA-DPA1	132
		HLA-DPB1	1449
		HLA-DMA	7
		HLA-DMB	13
		HLA-DOA	12
		HLA-DOB	13

познаваемого антителом. Всемирная организация здравоохранения создала номенклатуру факторов системы HLA, согласно которой обозначение аллелей HLA состоит из имени гена (A, B или C), за которым следует набор цифр, разделенных двоеточиями: первые две цифры соответствуют аллельной группе и указывают серологическую активность (A\*01, B\*03 и т.д.). Знак «w» (HLA-Cw4) добавлен, чтобы отличить аллели HLA от факторов компонента. Современные методы аллелотипирования позволяют идентифицировать белки HLA-рецепторов, которые соответствуют специфическим аллелям генов HLA (полиморфизмам) и обозначены вторым набором цифр (HLA-A\*01:01, A\*01:05, B\*03:05 и т.д.) [5]. Из-за высокого уровня полиморфизма каждого гена точная типизация HLA-аллелей является сложной задачей. Для решения этой проблемы разработаны несколько инструментов, такие как PHLAT, seq2HLA, Optitype, Polysolver, HLAMatchmaker, HLAreporter, HLAforest, HLAminer, xHLA. Инструменты отличаются производительностью, используемым набором входных параметров и анализируемым набором данных секвенирования (RNAseq или DNAseq). Сравнительные исследования показали, что Optitype обладает наибольшей специфичностью и селективностью [6].

Каждый аллель HLA-II получает идентификатор, начинающийся с имени гена, за которым следуют числовой код с информацией об аллельной группе на основе гомологии последовательности с другими аллелями, затем номер конкретного аллеля, за которым следует номер нуклеотидной/аминокислотной замены, затем номер любого несинонимичного (нефункционального) полиморфизма и, наконец, числовой код для некодирующих полиморфизмов в интронной или нетранслируемой области. Например, идентификатор HLA-DRB2\*13:01:02 обозначает ген, кодирующий цепь DRbeta2, «\*13» — группу сходных аллелей, «:01» — специфический аллель, «:02» определяет полиморфизм, который изменяет аминокислотный остаток в молекуле белка. Гены HLA-системы находятся в неравновесном сцеплении и составляют гаплотипы, которые следует оценивать в пределах генетической группы (HLA-I, II и III) [2].

Представление иммуногенных пептидов из опухолюассоциированных антигенов (ОАА) эффекторным противоопухолевым лимфоцитам теоретически должно обеспечивать клиренс злокачественных клеток. На основе ОАА разработаны многочисленные противораковые вакцины. К сожалению, успех этих вакцин ограничен по нескольким причинам, включая тот факт, что раковые клетки и АПК по-

давляют экспрессию молекул HLA-I, которые обычно обеспечивают презентацию ОАА эффекторным цитотоксичным Т-лимфоцитам (ЦТЛ). Помимо Т-лимфоцитов CD8+, опухолевые клетки удаляются целым рядом эффекторных иммунных клеток, включая Т-клетки  $\gamma\delta$ , естественные клетки-киллеры (natural killer cells, NK) и NKT-клетки (специализированные популяции Т-клеток  $\alpha\beta$ , которые экспрессируют некоторые рецепторы NK), однако опухоли используют несколько ресурсов, чтобы избежать надзора иммунной системы. Например, злокачественные клетки часто гиперэкспрессируют неклассические молекулы HLA-I (HLA-G, HLA-E и HLA-F), которые препятствуют цитолитической активности нескольких типов эффекторных клеток [7].

## HLA класса I

### 1. Классические антигены HLA класса I

Молекулы HLA-I высокополиморфны в пептидсвязывающей области; каждый вариант связывает избранный репертуар пептидных лигандов. Каждая молекула HLA-I связывает специфические пептиды из внутриклеточных белков для представления на клеточной поверхности Т-лимфоцитам CD8+. Т-клетки CD8+ «видят» антигены, представленные в комплексе HLA-I, который состоит из высокополиморфной  $\alpha$ -цепи HLA-A, HLA-B и HLA-C и консервативной инвариантной цепи типа I —  $\beta$ 2-микроглобулина (B2m). Белок B2m действует как шаперон, поддерживая структурную стабильность комплекса HLA-I на клеточной поверхности. Считается, что гомозигота по меньшей мере по одному локусу HLA-I представляет менее разнообразный репертуар опухолевых антигенов цитотоксичным Т-лимфоцитам по сравнению с гетерозиготой по каждому локусу класса I. Большое разнообразие (гетерозиготность) репертуара антигенпрезентирующих молекул HLA-I ассоциировано с лучшей выживаемостью после иммунотерапии, а гомозиготность хотя бы по одному локусу HLA-I — со значительным снижением выживаемости.

Количество соматических мутаций в опухолях статистически не различается у гомозиготных и гетерозиготных пациентов. Влияние гомозиготности на выживаемость связано в основном с HLA-B и HLA-C. Эти результаты могут быть объяснены тем, что HLA-B обычно экспрессируется на более высоких уровнях на клеточной поверхности, чем HLA-A и HLA-C, и тем, что аллели HLA-B связываются с большим разнообразием пептидов. Аминокислоты, которые связываются с антигенсвязывающим участком аллелей HLA-A, в целом гидрофобны.

Напротив, антигенсвязывающий участок аллелей HLA-B может вместить большее количество аминокислот. АПК экспрессируют более высокие уровни HLA-C на клеточной поверхности, чем другие типы клеток, а гетерозиготность по HLA-C может способствовать непрерывному праймированию ЦТЛ [8].

Существует множество молекулярных механизмов, ответственных за генерацию HLA-I-измененных фенотипов опухолевых клеток, как общих для различных типов злокачественных новообразований, так и специфических изменений, характерных для определенных видов рака. Потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) в хромосомах 6 и 15 (LOH-6 и LOH-15), где локализованы гены HLA и  $\beta$ 2-микроглобулина B2M соответственно, является наиболее распространенным механизмом. Этот механизм описан в опухолях различных гистологических типов, включая рак легких [9]. Обычно LOH HLA является поздним событием в филогенезе опухоли. LOH HLA обнаружена в 47% случаев первичного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с метастазами в головной мозг, преимущественно в метастатических участках головного мозга [10]. В некоторых опухолях (меланома, колоректальная карцинома с фенотипом микросателлитной нестабильности и рак мочевого пузыря) LOH является частым и ранним событием, которое позднее может быть дополнено другими аномалиями, такими как подавление транскрипции HLA-I или мутация B2M, что в целом приводит к полной потере HLA-I [11]. N. McGranahan и C. Swanton [12] разработали вычислительный инструмент, использующий данные секвенирования нового поколения для оценки числа копий аллельспецифичного локуса HLA и обнаружили, что потеря гетерозиготности в HLA происходит примерно в 40% случаев НМРЛ. Таким образом, LOH HLA способствует уклонению опухоли от иммунологического надзора и ее клональной эволюции.

Потеря гетерозиготности в результате делеции генов HLA-I при раке связана со снижением выживаемости, особенно у пациентов с низкой мутационной нагрузкой. Учитывая, что только небольшая часть опухолевых мутаций является иммуногенной у онкологических пациентов, это означает, что относительно небольшие различия в количестве доступных молекул HLA-I могут снижать эффективность противоопухолевых Т-клеточных ответов и иммунотерапии [8].

Потеря антигенов HLA-I при раке является одним из основных механизмов освобождения опухоли от распознавания и деструкции Т-клетками. Микро среда опухоли претерпевает динамические изменения во время роста и развития опухоли. В результате

Т-клеточного противоопухолевого ответа происходит переход от высокоиммуногенного к низкоиммуногенному фенотипу опухоли с постепенной потерей антигенпрезентирующей способности опухолевых клеток из-за накопления изменений HLA-I. Микро среда опухоли характеризуется изменениями иммунологического состава, плотности, функционального состояния и распределения лейкоцитарного инфильтрата опухоли, что приводит к реорганизации ткани. Лимфоцитарная инфильтрация ассоциируется с благоприятными клиническими исходами при различных солидных опухолях. Существует положительная корреляция между экспрессией HLA-I в опухоли, иммунной инфильтрацией и архитектурой опухолевой ткани при раке легкого. Инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами сопровождается разрушением HLA-I-позитивных и селекцией HLA-I-негативных опухолевых клеток. Степень и характер инфильтрации лимфоцитов в опухоли зависят от антигенности и стадии развития опухоли. Впоследствии инфильтрация опухоли и разрушение опухолевых клеток цитотоксичными Т-лимфоцитами посредством распознавания комплекса HLA-I/опухолевый пептид генерирует огромное разнообразие опухолевых клонов с различной экспрессией HLA-I. Дарвиновский тип Т-клеточноопосредованного иммунного отбора приводит к эволюции опухоли, в результате которой первичная опухоль состоит почти исключительно из HLA-I-негативных/дефектных опухолевых клеток. Степень инфильтрации опухоли ЦТЛ коррелирует с количеством HLA-I-позитивных опухолевых клеток [9], среди которых преобладают клетки с более высокой экспрессией HLA-антигенов [13], что предполагает непрерывную активацию Т-клеток и селекцию HLA-I-негативных опухолевых клеток. Вначале опухолевые клетки HLA-I-позитивны и плотно инфильтрированы Т-лимфоцитами, продуцирующими цитокины Th1-типа (фаза I, перmissive). Эта иммунная инфильтрация ответственна за разрушение HLA-I-позитивных раковых клеток и селекцию HLA-I-негативных клеток. Когда Т-клеточный ответ не разрушает все опухолевые клетки, вокруг опухоли образуется стромальный барьер, который удерживает иммунные клетки от попадания в опухолевую массу. Эта структура опухоли, напоминающая классическую гранулему, для которой характерны иммунный ответ типа Th2 и поляризация макрофагов M1>M2, типичная для иммунного ответа Th2-типа (фаза II, инкапсулированная), описана при раке легких и поджелудочной, предстательной и молочной железы, гортани, желудка [9, 11, 14, 15]. Таким образом, переход от перmissive фазы I к инкапсулированной

фазе II и от ответа типа Th1 в HLA-I-позитивных опухолях к иммунному ландшафту типа Th2 характеризуется формированием стромальной капсулы вокруг HLA-I-негативного очага опухоли.

Все эти опухолевые характеристики, включая характер экспрессии HLA-I, имеют важное клинико-прогностическое значение. Изменение HLA-I фенотипа раковых клеток является не случайным эпифеноменом, ассоциированным с прогрессированием опухоли, но представляет собой важнейшее событие, определяющее судьбу опухоли, — отторжение или уклонение от Т-клеточного ответа. ЦТЛ играют важную роль в контроле и уничтожении возникающих опухолей. Любое изменение экспрессии HLA-I имеет глубокие последствия для роста первичной опухоли и метастатической колонизации [11]. Авторы убеждены, что необходимо анализировать экспрессию опухолевых HLA-I во время иммунотерапии, чтобы понять, как, когда и почему происходят изменения HLA, а также повысить эффективность иммунотерапии и минимизировать развитие резистентности к лечению.

Н. Najafimehr и соавт. [16] выполнили метаанализ исследований, чтобы определить роль классических HLA-I в прогнозировании общей и безрецидивной выживаемости больных раком желудочно-кишечного тракта (рак пищевода и поджелудочной железы, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома) и оценить связь между HLA-I и некоторыми клинико-патологическими факторами. Величину эффекта оценивали по отношению рисков (hazard ratio, HR) и коэффициенту неравенства (odds ratio, OR). Из обнаруженных в процессе поиска 77 статей, близких к цели исследования, в метаанализ были включены 10 проспективных когортных исследований (1307 пациентов), проведенных в Японии, Нидерландах, Германии и Китае и соответствовавших критериям включения. Результаты метаанализа показали, что высокая экспрессия HLA-I положительно ассоциирована с общей, слабо — с безрецидивной выживаемостью и негативно — со степенью дифференцированности опухоли и стадией рака. Экспрессия HLA-I на стадиях III и IV ниже, чем на стадиях I и II, что согласуется со снижением выживаемости пациентов по мере прогрессирования заболевания [16].

В опухолях человека наблюдаются различные измененные фенотипы HLA-I [15]:

1) во всех анализируемых опухолях с разными частотами и разными молекулярными механизмами наблюдается **полная потеря** HLA-I. При меланоме и колоректальном раке (КРР) с фенотипом микросателлитной нестабильности она связана

с потерей B2m вследствие LOH-15 и мутации во втором аллеле гена B2M или подавлением экспрессии других компонентов механизма антигенной презентации. Тотальное отсутствие HLA-I наблюдается в >50% карцином мочевого пузыря, легкого, молочной и предстательной железы и связано с координированным подавлением транскрипции генов механизма антигенной презентации, HLA-I и B2M;

- 2) **потеря гаплотипа HLA** происходит в 30% опухолей различных типов (меланомы, КРР, рак легкого, поджелудочной железы, гортани, молочной железы и мочевого пузыря) в результате LOH-6. Часто дупликация оставшейся хромосомы маскирует потерю гетерозиготности, которая в этом случае может быть обнаружена только при анализе ДНК, выделенной из опухоли. Это необратимые («жесткие») изменения, которые не могут быть восстановлены ни при каких видах терапии, включая иммунотерапию;
- 3) **избирательное ингибирование** локуса HLA-A, HLA-B или HLA-C, наблюдаемое в различных опухолях человека и опухолевых клеточных линиях, может быть восстановлено с помощью цитокинов, которые увеличивают транскрипцию гена HLA-I и приводят к активации HLA-антигенов на клеточной поверхности;
- 4) **мутации в генах**, кодирующих антигены HLA-I, приводят к потере экспрессии на клеточной поверхности единичного аллеля HLA-A, HLA-B или HLA-C в опухолях шейки матки, предстательной железы, КРР и клеточных линиях меланомы;
- 5) **компаундный фенотип**, когда более одного молекулярного механизма способствуют aberrантной экспрессии HLA-I. Комбинация потери гаплотипа HLA с подавлением транскрипции генов HLA-A, HLA-B и HLA-C оставляет только один аллель HLA-I на поверхности раковых клеток. Потеря гаплотипа HLA-I вместе с подавлением транскрипции ответственны за тотальную потерю HLA-I в 60% исследованных образцов мелко-клеточной карциномы легкого;
- 6) **резистентность к интерферону (IFN)- $\gamma$ , секретуемому цитотоксичными Т-клетками**, описана в рецидивирующих меланомных поражениях. Исходя из способности восстанавливать нормальную экспрессию HLA-I цитокинами или ингибиторами **супрессоров иммунного ответа**, так называемых иммунных контрольных точек (ИКТ), различные молекулярные механизмы, ответственные за изменения HLA-I, можно классифицировать на две основные группы — обратимые («мягкие»)

и необратимые («жесткие») изменения. Эта классификация имеет важные клинические последствия в прогнозировании реакции пациентов на иммунотерапию рака. Природа изменений HLA-I в опухоли определяет ее метастатический потенциал и конечный результат иммунотерапии рака. Обратимые («мягкие») изменения HLA-I опухоли могут быть восстановлены с последующей активацией Т-клеточных ответов и регрессом опухоли, тогда как структурные («жесткие») дефекты HLA-I, такие как мутации или LOH в хромосоме 6 и 15, затрагивающие гены HLA и *B2M* соответственно, завершаются рецидивом метастатических поражений. Индуцированная цитокинами реверсия опухолевой экспрессии HLA-I восстанавливает иммуногенность и приводит к опосредованному Т-клетками отторжению опухоли. В некоторых случаях интерфероны действуют вместе с другими противораковыми лекарственными средствами для усиления экспрессии HLA-I. Например, наблюдается активация экспрессии HLA-I интерфероном и ингибитором онкогена *MEK1/2* селуметинибом в опухолях щитовидной железы с «мягким» механизмом потери HLA [17].

Предстоит пройти долгий путь, прежде чем различные молекулярные механизмы, ответственные за изменения HLA-I, будут определены в разных типах опухолей. Например, опухолевый супрессор FHIT (fragile histidine triad diadenosine triphosphatase) положительно регулирует экспрессию HLA-I на раковых клетках. Транскрипционный фактор NLRC5 (NOD-like receptor family, caspase activation and recruitment domain containing 5), ответственный за регуляцию экспрессии генов HLA-I, *B2M* и генов механизма антигенной презентации *LMP2*, *LMP7* и *TAP1*, идентифицирован в различных опухолях [18]. Эти регуляторы транскрипции представляют собой новые прогностические биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени для коррекции «мягких» изменений HLA-I.

Потеря HLA-I является ранним событием, которое происходит, когда первичная опухоль имеет диаметр всего несколько миллиметров, но уже индуцировала опосредованную Т-клетками иммунную селекцию. Иммунологический статус организма играет основную роль в отборе дефектных по HLA опухолевых клеток. Сосуществование HLA-I-позитивных, гетерогенных и полностью HLA-I-негативных опухолевых поражений у одного и того же больного есть проявление разных стадий развития опухоли, что указывает на продолжающуюся Т-клеточную селекцию [11]. Во время этого процесса высокоиммуногенные HLA-I-позитивные опухолевые клетки

удаляются, в то время как клетки с низкой экспрессией или отсутствием HLA-I выживают. Начальная стадия разнообразия фенотипов HLA-I переходит в рост только HLA-I-негативных опухолевых очагов. Этот переход управляется Т-клеточным иммунным ответом организма [15]. Переход от HLA-I-позитивного/гетерогенного к HLA-I-негативному опухолевому фенотипу клеток меланомы связан с LOH-15 и мутацией гена *B2M* и присутствием опухолинфильтрирующих Т-клеток CD8+. Исследование меланомы продемонстрировало, как развиваются слабоиммуногенные опухолевые фенотипы во время прогрессирования заболевания из-за раннего появления инактивирующей мутации в одном аллеле гена *B2M* и одновременной делеции другого аллеля в хромосома 15 (LOH-15) [19]. Большинство опухолей происходит из HLA-I-позитивного нормального эпителия. Отсутствие экспрессии HLA-I может быть определено как обязательный этап развития опухоли, поскольку частота этого явления достигает 95% проанализированных случаев, а без экспрессии HLA-I разрушение опухоли Т-лимфоцитами невозможно [14].

### Экспрессия HLA-I в метастазах

Т-клеточная цитотоксичность отбирает раковые клетки с необратимыми «жесткими» дефектами HLA-I. Анализ экспрессии HLA-I в прогрессирующих и регрессирующих метастатических поражениях меланомы у пациентов, получавших иммунотерапию, обнаружил сильную прямую корреляцию высокой опухолевой экспрессии HLA-I с регрессом метастазирования, тогда как прогрессирующие поражения накапливали необратимые дефекты HLA-I. Кроме того, полногеномный анализ генной экспрессии в регрессирующих и прогрессирующих меланомных повреждениях показал, что гены, кодирующие интерфероны (IFN) и антигены HLA, находятся среди 146 генов, дифференциально экспрессирующихся в обоих типах повреждений, что указывает на их важную роль в отторжении опухоли как части иммунологического механизма отторжения.

Экспрессия HLA-I может усиливаться иммуномодулирующим лечением только в случае обратимых («мягких») молекулярных аномалий HLA-I. Например, антитела против EGFR могут активировать молекулы HLA-I в экспериментальных моделях опухолей [20]. Напротив, мутации потери HLA с необратимыми («жесткими») дефектами избегают распознавания Т-клетками и развивают резистентные к терапии метастазы. Мутация гена *B2M* идентифицирована среди мутаций, ассоциирован-

ных с приобретенной устойчивостью к блокаде иммунной контрольной точки PD-1 (programmed cell death 1) [21]. Учитывая, что клетки-киллеры NK способны убивать HLA-I-негативные опухолевые клетки, возникает вопрос, почему они не всегда убивают эти HLA-I-негативные мишени? NK не проникают в HLA-I-негативные опухоли; они остаются вне опухоли. Это означает, что в этих опухолях имеются ингибирующие механизмы, которые блокируют активацию и миграцию NK [14]. Большинство NK дефектны у онкологических пациентов уже на ранних стадиях онкогенеза, следовательно, HLA-I-негативные опухолевые клоны не могут быть полностью удалены. Потеря функций NK и Т-клеток во время прогрессирования рака способствует выживанию опухолей с отсутствием или низким уровнем экспрессии HLA-I. Распространенные «жесткие» изменения включают в себя потерю гаплотипа HLA-I, связанную с LOH-6 или LOH-15, и мутации/делеции в оставшейся копии гена *B2M*, а также дефектный IFN-сигналинг в результате мутаций в генах IFN-зависимых сигнальных путей [11].

Успех иммунотерапии зависит от индукции сильного и продолжительного противоопухолевого иммунного ответа, приводящего к эрадикации опухоли. Все виды иммунотерапии зависят от уровня экспрессии HLA-I на раковых клетках, но большинство современных протоколов иммунотерапии рака не включает в себя плановое исследование экспрессии опухолевых HLA-I, и активированные противоопухолевые Т-клетки остаются неспособными видеть HLA-I-негативные опухолевые мишени. Сотрудничество патологов с клиническими онкологами, хирургами и иммунологами необходимо для изучения иммунного контекста опухолей и анализа дефектов HLA-I в опухоли, чтобы иметь надежные прогностические биомаркеры, которые позволяют отслеживать ответ на противоопухолевую терапию. Следует признать, что это нелегкая задача из-за сложности HLA-системы и трудностей с получением свежемороженых образцов опухоли до, во время и после терапии. Роль HLA при раке пересматривается и требует внимания, чтобы преодолеть механизмы иммунного избегания и повысить клиническую эффективность противораковой иммунотерапии [11].

Метастатическая диссеминация — очень сложное явление, в котором Т-лимфоциты и NK играют главную роль. Фенотипы метастатических колоний по HLA-I часто не совпадают с таковым первичной опухоли. Молекулярные механизмы, ответственные за изменения HLA-I, являются важной детерминантой клинического ответа на иммунотерапию рака.

Иммунотерапия может регулировать экспрессию HLA-I, если изменение является обратимым («мягким»), приводящим к Т-клеточному регрессу опухоли. Но она не может восстановить эту экспрессию, если изменение является необратимым («жестким»), когда опухолевые клетки избегают опосредованного Т-клетками разрушения, с последующим прогрессированием рака [11]. Анализ экспрессии HLA-I в метастазах важен для понимания того, почему некоторые пациенты отвечают на Т-клеточную иммунотерапию, а другие нет, и почему некоторые метастатические поражения регрессируют, а другие прогрессируют у одного и того же пациента. Измененные по HLA-I фенотипы при метастазировании весьма разнообразны и не всегда связаны с тотальной потерей HLA-I. Огромный полиморфизм HLA-системы способствует широкому разнообразию опухолевых фенотипов, что может приводить к отсутствию активации пептидспецифичной HLA-рестриктированной Т-клеточной противоопухолевой цитотоксичности. Идентификация этих фенотипов важна для выбора индивидуального режима лечения и требует иммуногистологического и молекулярного анализа образцов опухолевой ткани [13].

Иммунная система (особенно NK и Т-лимфоциты) играет ключевую роль в контроле метастатической болезни и уничтожении уже возникших метастатических колоний. Считается, что эффективность этого контроля варьирует в зависимости от пути распространения метастазов. Например, разрушение HLA-I-негативных метастатических клеток более эффективно, если путем диссеминации является кровообращение, нежели при их распространении через лимфатическую систему [13].

### ***HLA-I-позитивные метастатические поражения***

Образование в печени HLA-I-позитивных метастазов КРР с микросателлитной нестабильностью представляет собой пример элиминации клетками NK метастатических клеток, лишенных экспрессии HLA-I. Первичная гетерогенная или HLA-I-негативная опухоль продуцировала гомогенно HLA-I-позитивные метастазы в печени. Печень была колонизирована клетками колоректальной опухоли, которые распространялись по воротной вене и контролировались NK-клетками. NK разрушают HLA-I-негативные, но не HLA-I-позитивные опухолевые клетки, которые распространяются через кровь, отбирая таким образом HLA-I-позитивные метастазы в печени. Анализ большой серии первичных КРР обнаружил связь между HLA-I-негативным фенотипом

и улучшенным прогнозом. В этом контексте аллели HLA-B с эпитопом Bw6 могут взаимодействовать с ингибирующими рецепторами, контролирующими цитотоксичность NK. При сравнении экспрессии аллелей HLA-I между лейкозными и аутологичными нормальными клетками у большинства пациентов выявлено подавление аллоспецифичности HLA-A и/или HLA-B. Интересно, что это подавление затрагивало аллели HLA-Bw4, которые не взаимодействуют с рецепторами NK. Авторы предположили, что селективное подавление специфичности HLA-A и HLA-Bw6 и сохранение HLA-Bw4 обеспечивает лейкозные клетки комбинированным механизмом уклонения и от Т-лимфоцитов, и NK [13].

### **Метастазы с различными HLA-I-фенотипами у одного и того же пациента**

Полногеномный транскрипционный анализ метастазов меланомы выявил связь между регрессом метастазов и иммунным отторжением, обусловленным активацией генов, участвующих в антигенной презентации и IFN-опосредованном ответе. Среди 30 000 генов в регрессирующих метастазах активация генов, связанных с иммунным отторжением, обнаружена преимущественно в хромосоме 6, где локализованы многочисленные гены, связанные с антигенной презентацией и воспалением. Напротив, в прогрессирующих метастазах наблюдаются низкие уровни транскрипции генов, участвующих в этих процессах. Количественный анализ экспрессии генов HLA-A, -B и -C показал более высокую экспрессию HLA при регрессе, чем при прогрессировании метастазов. Это говорит о том, что эффективное распознавание и устранение опухолевых клеток при регрессе метастазов связано с активацией механизмов иммунного отторжения, запускаемых HLA-I. Однако раковые клетки прогрессирующих поражений не распознаются иммунными клетками из-за необратимых изменений в генах HLA-I, B2m и/или компонентов IFN-сигналинга. В связи с этим постулировано существование «иммунологической константы отторжения», общей для аллоиммунных взаимодействий, болезни «трансплантат против хозяина» и солидных опухолей [13].

### **Метастазы, резистентные к активации HLA из-за мутаций в генах, контролирующих пути IFN-сигналинга**

Активация HLA классов I и II в опухолевых клетках является биологической функцией IFN, приводящей к увеличению презентации антигенов

Т-лимфоцитам. Любой молекулярный дефект, который блокирует эту функцию, может способствовать избеганию Т-клеточной цитотоксичности и прогрессированию опухоли. Молекулярные дефекты в сигнальных путях IFN- $\alpha$  или IFN- $\gamma$  предотвращают активацию HLA-I посредством мутаций в генах транскрипционных факторов. В клетках почечно-клеточного рака и карциномы желудка отсутствие ответа на оба типа IFN обусловлено низким уровнем или отсутствием ДНК-связывающей активности транскрипционных факторов IRF1 (IFN regulatory factor-1) и STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1). Эти изменения нарушают экспрессию HLA-I в метастазах [22].

Таким образом, опухолевые клетки изменяют свой фенотип по HLA-I, чтобы избежать распознавания Т-клетками и NK во время метастатической диссеминации. Клетки метастазов у одного и того же пациента в разные моменты прогрессирования рака могут экспрессировать разные HLA-I.

## **2. Неклассические антигены HLA класса I**

Гены HLA-G, HLA-E и HLA-F кодируют молекулы, которые участвуют в формировании аутоиммунитета. К биологическим особенностям HLA-G относятся ограниченная экспрессия в тканях; наличие мембраносвязанных и растворимых изоформ, генерируемых альтернативным сплайсингом; ограниченная вариабельность белка; уникальная молекулярная структура с укороченным цитоплазматическим доменом и способность модулировать иммунный ответ. Присутствие молекул HLA-G в мембраносвязанной и растворимой формах связано с толерогенными функциями. HLA-E является наиболее характерной молекулой HLA-Ib с низким уровнем полиморфизма: считается, что его роль ограничена регуляцией функции NK. Экспрессия белка HLA-F подтверждена в различных тканях и клеточных линиях, но у большинства из них не обнаружено поверхностной экспрессии. Как и у других молекул класса Ib, рестриктивная экспрессия HLA-F предполагает специализированные функции и строгий транскрипционный контроль гена. Кроме того, идентифицированы уникальные регуляторные мотивы, согласующиеся с тканеспецифичной экспрессией [1].

Полиморфизмы антигенов класса Ib встречаются в доменах  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$ , но не в пептидсвязывающей канавке (в отличие от классических HLA-Ia). Низкая вариабельность молекул класса Ib обусловлена очень ограниченным набором презентуемых пептидов. В отличие от класса HLA-Ia, в котором имеются сотни аллелей, антигены HLA-Ib пред-

ставлены лишь несколькими вариантами. В настоящее время принято, что название аллеля состоит из имени гена и четырех, шести или восьми цифр. Разделитель (\*) необходим для четкого отделения имени гена от числа, идентифицирующего аллель, а двоеточие (:) — для разделения каждого поля. Первые две цифры относятся к семейству аллелей, что часто соответствует серологической специфичности. Третья и четвертая цифры определяют порядок последовательности. Аллели, названия которых различаются первыми четырьмя цифрами, должны иметь хотя бы одну несинонимичную нуклеотидную замену, которая изменяет аминокислотную последовательность кодируемого белка. Например, аллель HLA-G\*01:03 отличается от аллеля HLA-G\*01:01 заменой А/Т в кодоне 31, заменяющей треонин на серин. Аллели с синонимичной заменой в кодирующей последовательности различаются по использованию 5-й и 6-й цифр. Например, аллель HLA-E\*01:03:01 отличается от аллеля HLA-E\*01:03:02 заменой С/Т в кодоне 77, не изменяющей аминокислотную последовательность белка. Наконец, модификации нуклеотидов в интронах и в 3'- или 5'-нетранслируемых регионах обозначаются 7-й и 8-й цифрами. Кроме того, в конец имени аллеля может быть добавлен необязательный суффикс, чтобы указать его статус экспрессии. Например, HLA-G\*01:05N — это нулевой аллель с делецией цитозина в кодоне 130, которая меняет рамку считывания и создает стоп-кодон (преждевременную остановку в кодоне 171) [1].

### **Морфофункциональное описание молекулы HLA-E**

Транскрипция гена HLA-E обнаружена почти во всех типах клеток, хотя экспрессия соответствующего белка на клеточной поверхности в основном ограничена эндотелиальными клетками, NK, Т- и В-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами. Клетки иммунной системы экспрессируют HLA-E на высоких уровнях, но эндотелиальные клетки демонстрируют пониженные уровни HLA-E на своей поверхности, намного ниже, чем большинства генов HLA-Ia. Только когда эндотелиальные клетки подвергаются воздействию провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$ , они экспрессируют на поверхности повышенные уровни HLA-E. Секретируемые формы HLA-E могут возникать в результате трансляции альтернативно сплайсированного транскрипта и/или металлопротеазозависимого сбрасывания мембраносвязанных молекул HLA-E. Увеличение количества молекул HLA-E на поверхности эндоте-

лиальных клеток коррелирует с повышенной защитой от NK, что является средством контроля избыточных цитотоксических ответов.

HLA-E связывает гидрофобные нанопептиды, полученные из N-концевых лидерных последовательностей молекул HLA-I, стрессовых факторов и патогенассоциированных белков. Во время трансмембранной транслокации сигнальный пептид этих молекул отщепляется пептидазой и остается в мембране эндоплазматического ретикулума, его гидрофильная часть высвобождается обратно в цитоплазму, подвергается дальнейшему процессингу протеасомой, затем транспортируется в эндоплазматический ретикулум белком TAP (transporter associated with antigen presentation), в конечном итоге связываясь с HLA-E.

Ген HLA-E состоит из семи экзонов. Первый кодирует лидерный пептид. Следующие три экзона кодируют домены  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$ , которые в комплексе с B2m образуют пептидсвязывающую канавку. Экзон 5 кодирует трансмембранную область, а последние два — внутриклеточный хвост. Регуляторная последовательность промотора HLA-E отличается от других молекул HLA-Ib, определяя дифференциальное связывание транскрипционного фактора и регуляцию транскрипции. Экспрессия гена HLA-E индуцируется IFN- $\gamma$  через сайт связывания фактора STAT1.

Лocus HLA-E является наиболее консервативным во всей системе HLA. Идентифицированные аллели HLA-E кодируют различные функциональные белки (HLA-E\*01:01, HLA-E\*01:02, HLA-E\*01:03, E\*01:04), различающиеся пептидсвязывающей аффинностью. Два наиболее распространенных (по ~50%) аллеля (HLA-E\*01:01 и HLA-E\*01:03) кодируют белки, отличающиеся друг от друга одной аминокислотой (несинонимичная мутация) в домене тяжелой цепи  $\alpha 2$ , где аргинин-107 антигена HLA-E\*01:01 заменен глицином в молекуле HLA-E\*01:03 [23]. Разница между этими белками проявляется в уровнях поверхностной экспрессии, сродстве к лидерным пептидам и термической стабильности их комплексов. HLA-E\*01:03 является исходным аллелем, мутация произошла во время эволюции человека, вероятно, до экспансии *Homo sapiens*, так как эти два аллеля присутствуют в популяциях по всему миру [1].

В отличие от классических антигенов HLA-I, число сайтов связывания у которых обычно ограничено двумя-тремя, HLA-E имеет пять якорных остатков. Это накладывает строгие ограничения на последовательность пептидов, способных связываться с HLA-E. Эти пептиды происходят из лидерных последовательностей классических белков

HLA и обеспечивают первичную функцию HLA-E во врожденном иммунитете в качестве лигандов для семейства рецепторов CD94/NKG2, экспрессируемых NK и Т-лимфоцитами.

Сигнальный пептид вырезается во время транслокации белка через клеточную мембрану пептидазой; его гидрофильная N-концевая часть расщепляется в цитозоле протеасомой с образованием лидерного пептида. Транспортные белки TAP в кооперации с тапазином переносят лидерные пептиды в эндоплазматический ретикулум, где они могут связаться с молекулами HLA-E. Затем HLA-E-пептидный комплекс транспортируется на поверхность клетки, где взаимодействует с рецептором CD94/NKG2A на цитолитической клетке NK, ЦТЛ и макрофаге. Подавление продукции классических белков класса I снижает доступность лидерных пептидов, что препятствует экспрессии HLA-E на клеточной поверхности. В отсутствие ингибирующего сигнала, который HLA-E обеспечивает для рецептора CD94/NKG2A, NK и ЦТЛ обнаруживают и устраняют клетки, подлежащие уничтожению. Нагруженные пептидом молекулы HLA-E взаимодействуют с TCR Т-лимфоцита CD8+ и CD160 (чем напоминают HLA-G). Связывание HLA-E с TCR стимулирует генерацию CD8+ регуляторных Т-клеток (Treg). Подобно HLA-G, HLA-E экспрессируется на высоком уровне клетками различных видов рака, включая лимфомы, меланомы, глиомы и карциномы. Уровни экспрессии HLA-E коррелируют с его толерогенностью. Цитотоксичность NK увеличивается при блокировании HLA-E или HLA-E-зависимых взаимодействий лиганд-рецептор со специфическими антителами [1, 7].

### **Морфофункциональное описание молекулы HLA-F**

Ген HLA-F содержит восемь экзонов: 1-й экзон кодирует лидерный пептид; экзоны 2, 3 и 4 кодируют иммуноглобулиноподобные домены  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$ ; экзоны 5 и 6 — трансмембранную область; экзоны 7 и 8 — цитоплазматический хвост. В экзоне 6 имеется кодон терминации трансляции, поэтому 7-й и 8-й экзоны не транслируются. Ген HLA-F экспрессируется как трансмембранная тяжелая цепь, связанная на клеточной поверхности с легкой цепью  $\beta 2m$ . Домены  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$  вместе с  $\beta 2m$  образуют пептидсвязывающую канавку. Большинство полиморфизмов локализованы в этой области, влияя на связывание пептидов и распознавание Т-клетками. К настоящему времени описаны три варианта сплайсинга HLA-F, которые приводят к синтезу изоформ

HLA-F, отличающихся друг от друга длиной цитоплазматического хвоста.

Молекулы HLA-Ia содержат 10 высококонсервативных аминокислот, ответственных за распознавание антигенов. HLA-E и HLA-G содержат 8 и 9 аминокислот из 10, характерных для HLA-Ia, соответственно. В HLA-F остались только 5 аминокислот из 10, что свидетельствует об иной биологической функции, нежели обычная презентация пептида Т-клеткам. Хотя HLA-F экспрессируется внутриклеточно в лимфоцитах, при определенных обстоятельствах он может достигать клеточной поверхности. Высокий уровень поверхностной экспрессии HLA-F наблюдается в активированных NK, В- и Т-клетках.

### **Морфофункциональное описание молекулы HLA-G**

У здоровых людей антиген HLA-G экспрессируется эпителиальными клетками амниона, эндотелиальными клетками кровеносных сосудов плода в плаценте, эритроблестами, макрофагами, АПК и дендритными клетками, а также иммунопривлегируемыми органами взрослых, включая тимус, роговицу и островки поджелудочной железы. Эктопическая экспрессия HLA-G может индуцироваться при различных патологических состояниях, включая рак и воспалительные заболевания.

Белок HLA-G существует в виде семи изоформ, в том числе 4 мембраносвязанных (HLA-G1–HLA-G4) и 3 секреторируемых (sHLA-G: HLA-G5–HLA-G7), образующихся путем альтернативного сплайсинга первичных транскриптов или протеолитического расщепления HLA-G1, которое зависит от активности металлопротеиназ и регулируется активацией факторов TNF $\alpha$ /NF $\kappa$ B. Основная особенность структуры гена HLA-G заключается в наличии стоп-кодона в экзоне 6, который генерирует усеченный белок HLA-G. HLA-G проявляет ограниченный генетический полиморфизм, преимущественно в доменах  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$ . Мембраносвязанный вариант HLA-G1 представляет собой единственную полноразмерную версию молекулы, HLA-G2 не содержит экзон 3, HLA-G3 не содержит экзоны 3 и 4, а HLA-G4 не включает экзон 4. Растворимые изоформы HLA-G (HLA-G5, HLA-G6 и HLA-G7) являются растворимыми аналогами HLA-G1, -G2 и -G3 соответственно и содержат стоп-кодон в интроне 4, что приводит к экспрессии усеченных белков, лишенных трансмембранного домена. Основной изоформой sHLA-G является HLA-G5. Подобно классическим молекулам, HLA-I, HLA-G1 и HLA-G5 состоят из тяжелых цепей  $\alpha 1$ ,

$\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  и образуют гетеродимеры с B2m, тогда как другие изоформы, лишённые одной или двух тяжёлых цепей, не могут связываться с B2m. Кроме того, HLA-G может образовывать функционально активные гомодимеры и тетрамеры. Димеры и тетрамеры связываются с рецепторами HLA-G с более высокой аффинностью и медленнее диссоциируют, чем мономеры [24]. Экспрессия изоформ HLA-G зависит от типа и местоположения клетки.

Согласно международной базе данных ImmunoGeneTics (IPD-IMGT/HLA Database <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>), описано 69 аллелей HLA-G, генерирующих 16 мембраносвязанных и секретируемых функциональных белков (HLA-G\*01:01, HLA-G\*01:02, \*01:03, \*01:04, \*01:06, \*01:07, \*01:08, \*01:09, \*01:10, \*01:11, \*01:12, \*01:14, \*01:15, \*01:16, \*01:17, \*01:18), и два нулевых аллеля (\*01:05N, \*01:13N). Исходным и преобладающим аллелем является HLA-G\*01:01 с частотой 60% в Европе, 50% в Северной Америке, 40% в Южной Америке и Африке и 30% в Азии [1].

### 3. Роль неклассических HLA класса I в онкогенезе

Растущие новообразования используют различные механизмы, чтобы избежать иммунологического надзора. Экспрессия неклассических молекул HLA-G и HLA-E как иммунными, так и злокачественными клетками в микросреде опухоли представляет собой стратегию, используемую злокачественными опухолями для обхода цитотоксической активности эффекторных клеток иммунной системы. Клинически способность опухоли к уклонению от иммунного надзора приводит к более высокой частоте рецидивов [25].

**Антиген HLA-G** обладает толерогенными свойствами. Экспрессия HLA-G в ткани плода подавляет местный иммунитет в плаценте, вызывая иммунологическую толерантность матери и плода. Сходным образом экспрессия HLA-G в опухолях защищает раковые клетки от ЦТЛ [24]. Эктопическая экспрессия HLA-G, обнаруженная в первичных опухолях, метастазах и экссудате, ингибирует цитотоксическую функцию NK и Т-клеток. Повышенные уровни циркулирующего растворимого HLA-G (sHLA-G) — сигнал изменения иммунного гомеостаза, который может рассматриваться как маркер гистопатологической агрессивности при постановке диагноза [1]. В опухолях молочной железы экспрессия HLA-G негативно ассоциирована с плотностью опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ). Пациенты с высокой экспрессией HLA-G и слабой инфильтра-

цией ОИЛ имеют более высокий риск рецидива, чем пациенты с низкой экспрессией HLA-G и сильной инфильтрацией ОИЛ, независимо от молекулярных подтипов, классифицированных по иммуногистохимическому окрашиванию на рецепторы ER, HER-2, EGFR и CK5/6. У пациентов с острым лимфобластным лейкозом уровень экспрессии HLA-G негативно коррелирует с числом NK, подтверждая его значение в избегании опухоли иммунного надзора посредством подавления активности NK. Авторы полагают, что оценка HLA-G и ОИЛ может быть использована в качестве прогностического опухолевого маркера для мониторинга заболевания [26]. G. Murdaca и соавт. [27] исследовали прогностическую роль HLA-G у пациентов с аденокарциномой желудка. Результаты их исследования показывают, что избыточная экспрессия HLA-G связана с плохой выживаемостью у пациентов со стадией III.

Иммunosupрессорная функция антигенов HLA-G опосредована связыванием с их специфическими ингибирующими рецепторами. Три иммуноглобулиноподобных рецептора HLA-G представляют собой иммунные контрольные точки: ILT2 (immunoglobulin-like transcript 2)/CD85j/LILRB1 (Leukocyte immunoglobulin (Ig)-like receptor B1), ILT4/CD85d/LILRB2 и KIR2DL4 (killer cell immunoglobulin-like receptor/p49/CD158d). Рецептор ILT2 экспрессируется В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами CD4+ и CD8+, некоторыми NK, всеми моноцитами и дендритными клетками. ILT4 специфичен для миелоидных клеток и экспрессируется только моноцитами/макрофагами и дендритными клетками. ILT2 связывается только с  $\beta 2m$ -ассоциированными изоформами HLA-G1/G5, в то время как ILT4 распознает и свободные от  $\beta 2m$  изоформы. Взаимодействие тетрамеров HLA-G с моноцитами крови обусловлено связыванием с ILT4. Рецептор KIR2DL4 экспрессируется некоторыми Т-клетками CD8+ и NK. В отличие от ILT2 и ILT4, KIR2DL4 способен посылать не только ингибирующие, но и активирующие сигналы. Антигены HLA-G являются единственными лигандами KIR2DL4. Прямое взаимодействие между белками HLA-G и их специфическими ингибирующими рецепторами способствует поддержанию толерантности на разных стадиях иммунного ответа, включая цитолиз и секрецию цитокинов [24].

Экспрессия HLA-G и высокие уровни sHLA-G в плазме наблюдаются при различных типах солидных и гематологических опухолей, включая меланому, рак молочной железы, шейки матки, почки, яичника, легкого, желудка, пищевода, носоглотки, гортани, переходно-клеточный рак мочевого пузы-

ря, почечно-клеточный рак, карциному щитовидной железы, нейробластому, глиобластому, гепатоклеточную карциному, КРР, миелолейкоз и лимфобластный лейкоз. Экспрессия HLA-G на поверхности злокачественных клеток индуцирует смещение продукции цитокинов в сторону профиля Th2. Кроме того, высокие уровни sHLA-G, обнаруженные в сыворотке и асците пациентов с меланомой, глиомой, раком яичников и раком молочной железы, коррелируют с прогрессирующей стадией заболевания и опухолевой массой.

Важно, что молекулы sHLA-G секретируются не только опухолевыми клетками, но и активированными опухолью моноцитами и Т-клетками. Секреция sHLA-G способствует иммуносупрессивным функциям инфильтрирующих опухоль миелоидных клеток не только в опухоли, но и системно. Повышенные циркулирующие уровни sHLA-G наблюдались в присутствии IFN $\gamma$  и IL-10. HLA-G способствует повышению уровней экспрессии ингибирующих рецепторов на АПК, NK, Т- и В-лимфоцитах и ограничивает их активность, связываясь с этими рецепторами. Связываясь с корецептором CD8+, sHLA-G индуцирует апоптоз, а связываясь с CD160 — стимулирует ангиогенез. Таким образом, роль HLA-G в онкогенезе и прогрессировании опухоли не связана с его вкладом в антигенную презентацию. HLA-G активирует ингибирующие рецепторы, отключая тем самым цитотоксическую функцию противоопухолевых иммунных эффекторов. В присутствии HLA-G Т-клетки CD4+ и CD8+ теряют способность реагировать на антигенную стимуляцию. Этот защитный эффект может быть отменен введением анти-HLA-G-антител [7]. В дополнение к этим прямым эффектам HLA-G может осуществлять свою непрямую иммуноингибирующую функцию с помощью HLA-E. HLA-E связывает пептиды, полученные из HLA-G, затем комплексы HLA-E/пептид взаимодействуют с ингибирующим рецепторным комплексом CD94/NKG2A, который экспрессируется преимущественно на NK. Таким образом, HLA-E ингибирует реактивность NK- и Т-клеток [24].

Показана значимая ассоциация между повышенными уровнями экспрессии HLA-G и поздней стадией заболевания, гистологическим типом, высокой степенью злокачественности опухоли, наличием метастазов, коротким временем выживания, большим размером опухоли, рецидивом опухоли. Высокие уровни sHLA-G в сыворотке связаны с агрессивным поведением опухоли, гистологическим типом, стадией TNM и более коротким временем выживания пациентов с раком молочной железы, папиллярной

карциномой щитовидной железы и раком легкого; не выявлено отчетливой связи уровня sHLA-G в плазме с клинико-патологическими показателями при КРР, гепатоклеточной карциноме, раке пищевода, почечно-клеточном раке и раке желудка.

Аллельные варианты HLA-G являются независимыми факторами риска развития немелкоклеточного рака легкого. Гетерозиготные генотипы HLA-G\*01:01:01 и HLA-G\*01:04:01 ассоциированы с повышенным риском НМРЛ. Напротив, гетерозиготные генотипы HLA-G\*01:05N и HLA-G\*01:06 ассоциированы со сниженным риском НМРЛ. Уровни sHLA-G в сыворотке значительно выше у пациентов с НМРЛ, особенно у пациентов с поздними стадиями заболевания, по сравнению со здоровыми субъектами. Уровень sHLA-G выше среднего (50 ед/мл) значительно укорачивает время выживания пациентов [28].

Полиморфизмы в некодирующих регуляторных областях гена HLA-G влияют на уровень экспрессии. Аллели, изменяющие уровни экспрессии HLA-G, влияют на прогрессирование болезни, число метастазов в лимфатических узлах, безрецидивную и общую выживаемость пациентов. Следовательно, полиморфизмы HLA-G могут быть факторами риска и прогностическими маркерами для нескольких типов рака. Например, генотип del/del 14 п. н. повышает уровни sHLA-G по сравнению с генотипом ins/ins 14 п. н. Гетерозиготный генотип ins/del индуцирует повышенную экспрессию HLA-G по сравнению с ins/ins и del/del. Дифференциальные уровни экспрессии объясняются тем, что полиморфные сайты в 5'UTR (untranslated region) совпадают с известными сайтами связывания транскрипционных факторов, а полиморфные сайты в 3'UTR влияют на связывание специфических микроРНК и стабильность мРНК. Полиморфизм ins/del 14 п. н. является генетическим фактором предрасположенности к нескольким типам рака [24].

HLA-G и sHLA-G подавляют противоопухолевый иммунитет несколькими способами:

- 1) sHLA-G, секретируемый раковыми клетками, связывается с рецепторами на NK и Т-лимфоцитах, что приводит к апоптозу иммунных клеток;
- 2) взаимодействие между HLA-G на раковых клетках и его рецепторами на клетках NK/ЦТЛ ингибирует функцию активированных иммунных клеток;
- 3) во время межклеточного контакта раковые клетки переносят HLA-G-содержащие фрагменты мембраны в активированные NK/ДК/Т-клетки (трогоцитоз). В результате этого процесса NK/ДК/Т-клетки, получая HLA-G, прекращают пролиферировать и временно приобретают способность ингибировать пролиферацию и цитотоксичес-

кие эффекторные функции других НК, т.е. ведут себя как регуляторные клетки-супрессоры. Т-лимфоциты и дендритные клетки также обретают регуляторные свойства после получения антигенов HLA-G от злокачественных клеток, что обеспечивает еще один механизм избегания эффективного иммунного надзора. Таким же способом могут быть защищены HLA-G-негативные опухолевые клетки вблизи HLA-G-позитивных клеток. Следовательно, трофоцитоз — это механизм, лежащий в основе иммунного торможения в физиологических условиях, а также при патологических состояниях;

- 4) в присутствии sHLA-G Т-клетки CD4+ и CD8+ теряют способность реагировать на антигенную стимуляцию и дифференцируются в регуляторные Т-клетки (Treg), которые могут ингибировать функцию Т-клеток и облегчать уклонение от иммунологического надзора;
- 5) sHLA-G может ингибировать рецепторы хемокинов, экспрессируемые на Т- и В-лимфоцитах и НК, взаимодействуя с ILT2 на этих клетках. Потеряв способность к хемотаксису, Т- и В-лимфоциты и НК не могут мигрировать в патологические ткани и регулировать иммунологические реакции;
- 6) HLA-G вовлечен в опухолевую прогрессию, способствуя метастазированию.

Таким образом, иммунная система играет двойную роль в эволюции опухоли: она может идентифицировать и контролировать возникающие опухолевые клетки в процессе иммунологического надзора и может способствовать прогрессированию опухоли посредством иммуносупрессии с помощью различных механизмов. Такое двунаправленное (противоопухолевое и стимулирующее рост опухоли) действие иммунитета интегрировано в понятие «**иммуноредактирование**» рака. Концепция иммуноредактирования сочетает существование иммунного надзора за опухолью с наличием клинически выраженных раковых опухолей, чему имеется экспериментальное подтверждение. Опухоли у иммунодефицитных мышей более иммуногенны по сравнению с опухолями у иммунокомпетентных мышей. Этот феномен указывает на то, что опухоли развиваются по-разному, в зависимости от иммунного контекста. В частности, иммунная система оказывает селективное давление на рост и развитие опухоли, и опухоли вынуждены «редактировать» ее. Иммуноредактирование включает в себя три последовательных фазы:

- фаза элиминации, при которой иммуногенные опухолевые клетки уничтожаются цитотоксичными Т- и НК-клетками;

- фаза равновесия, при которой происходит селекция опухолевых клеток с пониженной иммуногенностью, сосуществующих с иммунными клетками;
- фаза уклонения (избегания), при которой опухоль выходит из-под иммунного контроля с сохранением вариантов, на которые не реагирует иммунная система.

Клинически выявляемые раки представляют собой опухоль в фазе избегания [1, 10, 24]. HLA-G участвует в каждой из них.

В физиологическом контексте HLA-G связывается со своими рецепторами на эффекторных иммунных клетках, тем самым блокируя пролиферацию и литическую функцию НК. Аналогично, sHLA-G, секретируемый раковыми клетками, связывается с рецепторами на НК и Т-лимфоцитах, что приводит к апоптозу иммунных клеток. Экспрессия HLA-G в опухолях защищает раковые клетки от НК- и ЦТЛ-опосредованного лизиса. Молекулы sHLA-G, секретируемые опухолевыми клетками в плазму крови, функционально ингибируют цитотоксичность НК. Провоспалительные цитокины из микросреды опухоли, включая IFN- $\beta$  и IFN- $\gamma$ , увеличивают образование HLA-G и его растворимого аналога HLA-G5, усиливая защиту опухолевых клеток от НК-клеточного цитолиза. На фазу равновесия HLA-G влияет, обеспечивая персистенцию раковых клеток, что приводит к отбору опухолевых клеток с пониженной иммуногенностью. Развитие опухоли в основном происходит в фазе уклонения: на этом этапе опухолевые клетки имеют тенденцию экспрессировать только HLA-G на своей поверхности, но не молекулы, необходимые для иммунного распознавания, что приводит к быстрому росту опухолевых клеток и созданию гипоксической микросреды. Гипоксическая микросреда и цитокины повышают экспрессию HLA-G, что облегчает избегание опухолевыми клетками антигенспецифичного иммунного ответа [24].

HLA-G могут индуцировать дифференцировку Т-лимфоцитов в Treg как в физиологических, так и в патологических условиях. Treg — это один из типов опухолинфильтрирующих лимфоцитов, которые играют важную роль в иммунологическом уклонении опухолевых клеток. Высокий уровень инфильтрации опухолей клетками Treg связан с плохим прогнозом. Доля Treg фенотипа CD4+ CD25+ FoxP3+ в плазме заметно увеличена у пациенток с раком молочной железы по сравнению с таковой в плазме здоровых женщин, и это увеличение сильно коррелирует с уровнями sHLA-G. При раке желудка

наблюдается значимая положительная ассоциация между экспрессией HLA-G и наличием опухолеинфильтрирующих Treg. Таким образом, связь HLA-G с прогрессированием опухоли может быть обусловлена индукцией дифференцировки Treg.

Другим механизмом, посредством которого sHLA-G способствует развитию рака, является ингибирование рецепторов хемокинов, экспрессируемых на Т- и В-лимфоцитах и НК, которые регулируют миграцию и привлечение этих клеток, связываясь с лигандами. sHLA-G снижает экспрессию рецепторов хемокинов CCR2, CXCR3, CXCR5 на Т-клетках и экспрессию CCR2, CXCR3, CXCR1, CXCR5 на НК, ингибирует экспрессию CXCR4 и CXCR5 на В-клетках, взаимодействуя с ИЛТ2. После потери хемотаксической способности Т- и В-клетки и НК не могут мигрировать в патологические ткани и участвовать в иммунологических реакциях.

Экспрессия HLA-G при злокачественных поражениях выше, чем при доброкачественных гиперплазиях соответствующей ткани. Уровень sHLA-G в плазме у пациентов с гепатоклеточной карциномой выше, чем у пациентов с циррозом печени. Высокие уровни экспрессии HLA-G в опухолевой ткани и высокие уровни sHLA-G в плазме пациентов с различными типами рака ассоциированы с высокой степенью гистологической дифференцированности, метастазами в лимфатические узлы, поздней клинической стадией и плохим прогнозом. Эти данные служат основой их использования в качестве индикаторов ранней диагностики, поэтому HLA-G предложен в качестве диагностического и прогностического биомаркера рака [24].

Экспрессия HLA-G может быть предиктором результата резекции карциномы. Например, высокие уровни экспрессии HLA-G при гепатоклеточной карциноме независимо связаны с сокращением времени выживания и увеличением риска рецидива опухоли. У пациентов с высоким уровнем HLA-G и высоким соотношением Treg/Т-лимфоциты CD8+ более чем втрое повышен риск рецидива и смерти. Комбинация уровня экспрессии HLA-G и соотношения Treg/Т-лимфоциты CD8+ является улучшенным прогностическим фактором. При КРР пациенты с экспрессией HLA-G в ткани опухоли имеют значительно более короткое время выживания по сравнению с пациентами, чьи опухоли HLA-G-негативны. Это означает, что HLA-G может быть независимым прогностическим фактором для колоректального рака.

Экспрессия HLA-G в тканях и концентрации sHLA-G в биологических жидкостях полезны для прогнозирования и диагностики различных подти-

пов злокачественных опухолей. Например, уровни sHLA-G тесно связаны с гистологическим типом: экспрессия sHLA-G у пациенток со смешанным протоковым и дольковым раком молочной железы значительно выше, чем у пациенток с чисто протоковой или чисто лобулярной карциномой. Кроме того, экспрессия HLA-G значительно выше в невнутрипротоковых подтипах инвазивного протокового рака молочной железы по сравнению с внутрипротоковыми подтипами.

Таким образом, HLA-G/sHLA-G можно использовать в качестве биомаркеров для диагностики рака на ранних стадиях, для прогноза течения онкологического заболевания и в качестве вспомогательных индикаторов для различения подтипов рака [24].

**HLA-G как потенциальная терапевтическая мишень при раке.** В соответствии с важной ролью HLA-G в эволюции и прогрессировании опухоли таргетирование HLA-G считается инновационной терапевтической стратегией. В клеточных линиях из гепатоклеточной карциномы человека, когда экспрессия HLA-G снижается с помощью малых интерферирующих HLA-G-специфичных РНК, происходит значительное усиление опосредованного НК-клетками цитолиза, который предотвращает прогрессирование опухоли. В моделях ксенотрансплантата опухоли у мыши блокирование HLA-G специфическим антителом ингибирует развитие опухоли. Несколько молекулярных ингибиторов продемонстрировали способность специфически ингибировать ген HLA-G; однако таргетная терапия рака с помощью ингибиторов HLA-G находится на доклинической стадии.

Следует отметить, что некоторые терапевтические средства могут индуцировать экспрессию HLA-G в HLA-G-негативных опухолях и способствовать этим рецидиву рака. Например, высокие уровни экспрессии HLA-G в глиобластоме могут быть индуцированы комбинированным действием 5-аза-2'-дезоксцитидина и IFN- $\gamma$  *in vitro*. У пациентов с меланомой, получавших иммунотерапию INF- $\alpha$ , наблюдалось значительное повышение уровня sHLA-G в сыворотке. Экспрессия HLA-G1 может модулировать радиочувствительность линий опухолевых клеток человека: клетки меланомы и эритролейкоза человека, экспрессирующие HLA-G1, обладают более высокой радиочувствительностью. Таким образом, определение статуса HLA-G может способствовать лучшему отбору онкологических пациентов, которые могут получить пользу от специализированной иммунологической или неoadъювантной биологической терапии [24].

**Антиген HLA-E** участвует в регуляции функции NK и является единственным известным лигандом рецептора CD94, экспрессируемого в комплексе с рецептором NKG2 (NK group 2 member)/KLRC1 (killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 1) на NK и T-лимфоцитах CD8+  $\alpha\beta$ . Это взаимодействие может увеличивать (CD94/NKG2C) или ингибировать (CD94/NKG2A) цитотоксичность NK и продукцию цитокинов. Варибельность HLA-E ограничена двумя аллелями, обозначаемыми HLA-Eg (E\*01:01) и HLA-Eg (E\*01:03). Они отличаются наличием либо аргинина, либо глицина в позиции 107 белка. Функциональные различия между двумя аллелями HLA-E коррелируют с уровнями экспрессии, которые влияют на ингибирующую NK активность. Избыточная экспрессия HLA-E/ $\beta$ 2m в опухолевых клетках — фактор неблагоприятного прогноза. У пациентов с КРР и высокой экспрессией HLA-E наблюдается самая низкая выживаемость [29]. Аналогичные результаты получены при раке молочной железы, пищевода, немелкоклеточном раке легкого, глиобластоме, меланоме и карциноме яичника [1].

Помимо рецепторного комплекса CD94/NKG2, HLA-E могут быть распознаны через рецептор  $\alpha\beta$ -TCR на T-клетках CD8+. Однако преобладающим механизмом, посредством которого HLA-E влияет на реакцию T-клеток CD8+ на опухоли, является распознавание через CD94/NKG2, так как до настоящего времени не выявлено опухолеспецифичных пептидов, которые могли бы рестриктировать HLA-E-специфические T-клетки. В подтверждение этого, инфильтрирующие рак яичников T-клетки CD8+ в основном CD94/NKG2A-позитивны, а экспрессия HLA-E аннулирует положительный прогностический эффект инфильтрации немелкоклеточной карциномы легкого T-лимфоцитами CD8+ [30].

**Антиген HLA-F** экспрессируется B-лимфоцитами периферической крови, а также всеми тканями, содержащими B-клетки (миндалины взрослых, тимус, мочевого пузырь, места развития B-клеток). Экспрессия HLA-F трофобластами коррелирует с защитой плода от разрушения материнской иммунной системой, это также относится к HLA-G и HLA-E. Большая часть HLA-F локализуется внутри клетки, но он обнаружен и на поверхности активированных NK, B-, и T-клетках. В комплексе с B2m HLA-F связывается с рецепторами ILT2 и ILT4. Транспорт HLA-F на поверхность клетки основан на цитоплазматическом домене HLA-F, что отличает HLA-F от других молекул HLA-I. Присутствие молекул HLA-F на активированных лимфоцитах, но не на Treg, предполагает, что HLA-F может участвовать в обеспечении

толерогенной функции Treg при секреции противовоспалительных цитокинов. Кодированные HLA-F транскрипты обнаружены в различных опухолях. В сыворотке больных раком присутствуют высокие уровни HLA-F-специфичных антител. Анализ экспрессии HLA-F у пациентов с плоскоклеточной карциномой пищевода и немелкоклеточной карциномой легкого выявил корреляцию высоких уровней HLA-F с плохим исходом заболевания [7].

Воспаление является одним из признаков рака. Хотя воспалительные реакции необходимы для устранения раковых клеток, они также запускают иммунорегуляторные механизмы, которые ограничивают распознавание злокачественных клеток иммунной системой и, следовательно, способствуют прогрессированию опухоли. При этом происходит рекрутирование иммуносупрессивных клеток, таких как Treg, миелоидные клетки-супрессоры и инфильтрирующие опухоль макрофаги. Неклассические молекулы HLA класса I ингибируют активность иммунной системы, связываясь с ингибирующими рецепторами эффекторных клеток, подавляя их функции или вызывая их апоптотическую гибель. В настоящее время данных относительно роли HLA-F при раке недостаточно, поэтому в качестве биомаркеров рака предложено использовать только HLA-G и HLA-E.

## HLA класса II

Функция основных (классических) высокополиморфных молекул HLA класса II (HLA-II) HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP заключается в связывании пептидов и образовании макромолекулярного субстрата для распознавания T-лимфоцитами. T-клетки CD4+ являются основным компонентом иммунного ответа на HLA-II-связанные пептиды. T-клетки CD4+ — это классические хелперные T-клетки, которые после активации способствуют дифференцировке B-клеток и продукции антител, а также ответным реакциям T-клеток CD8+. Активированные T-клетки CD4+ секретируют много цитокинов и хемокинов, которые могут активировать другие иммунные клетки. Этот этап иммунной активации строго контролируется, так как плохо регулируемые ответы могут привести к развитию инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [31]. Молекулы HLA-II участвуют в презентации антигенов T-клеткам CD4+ профессиональными АПК, включая дендритные клетки, моноциты/макрофаги и B-лимфоциты. Антигены HLA-II представляют собой гетеродимеры, состоящие из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. Гликопротеины  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей молекул HLA-II син-

тезируются в эндоплазматической сети и соединяются с инвариантной молекулой-шапероном Ii (CD74), которая стабилизирует конформацию HLA-димера, предотвращает связывание с клеточными пептидами, служит в качестве носителя для загрузки антигенных пептидов на молекулы HLA-I, облегчает экспорт молекул HLA-II из эндоплазматического ретикула и направляет в специализированный эндосомально-лизосомальный компартмент для загрузки антигена (MHC class II containing compartment, МИС), в котором протеазы семейства катепсинов протеолитически деградируют Ii до CLIP (class II-associated invariant chain peptide), занимающего пептидсвязывающую канавку антигена HLA-II. Неклассическая молекула HLA класса II HLA-DM взаимодействует с антигенами HLA-II и катализирует их связывание с высокоаффинным пептидом. Действие HLA-DM ингибируется другой неклассической молекулой HLA-II — HLA-DO. Пептиды, связывающиеся с молекулами HLA-II, в основном происходят из экзогенных белков, расщепляемых после эндоцитоза. Затем комплекс пептид/HLA-II (pHLA-II) переносится на поверхность АПК для распознавания CD4+ Т-клетками [32, 33].

Поглощенные экзогенные белки, доставленные в эндосомальную/лизосомальную сеть, подвергаются воздействию эндосомальных/лизосомальных протеаз, включая катепсин S, пептидазы и лизосомальную тиолредуктазу GILT (gamma-interferon inducible lysosomal thiol reductase), превращаясь в пептидный лиганд молекулы HLA-II. В этом процессе участвует в качестве редактора пептидов неклассическая молекула класса II HLA-DM. Затем комплекс пептид/HLA-II транспортируется через аппарат Гольджи на клеточную поверхность и там представляется Т-лимфоцитам CD4+. Функция белков HLA-II связана с регуляцией иммунных ответов путем представления антигенных пептидов CD4+ Т-клеткам и контроля дифференцировки В-клеток в клетки, продуцирующие антитела. Эффективный и длительный ОАА-специфический иммунитет требует наличия ЦТЛ CD8+ и Т-лимфоцитов CD4+. Однако на молекулы HLA-II можно загружать эндогенные пептиды и по Ii-независимому пути презентации [33].

Молекула HLA-II представляет собой гетеродимер, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей, которые собираются в структуру с пептидсвязывающей канавкой. Цепи  $\alpha$  и  $\beta$  кодируются соседними генами.  $\alpha$ -Цепь HLA-DR является инвариантной, в  $\alpha$ -цепях HLA-DQ и HLA-DP существует некоторая степень полиморфизма. Полиморфные аминокислоты концентрируются в пептидсвязывающей канавке, в месте соеди-

нения  $\beta$ -цепей трех молекул HLA-II. Акцепторные сайты в пептидсвязывающей канавке также содержат полиморфные остатки, в результате чего разные акцепторные сайты соединяются с разными аллелями HLA-II. Антигены HLA-II отличаются от HLA-I тем, что связывают не только длинные пептиды, но также взаимодействуют с развернутыми белками и даже нативными белками, обладающими конформационной гибкостью. Эти свойства указывают на вероятное эволюционное происхождение пептидсвязывающей канавки HLA, которая имеет некоторое сходство с пептидсвязывающей канавкой шаперонов. Большинство шаперонов также связывают развернутые участки белка, чтобы предотвратить их агрегацию. Возможно, у молекул HLA этот механизм эволюционировал так, чтобы представлять основную структуру развернутого белка — пептид. В трех основных генах HLA-II идентифицированы несколько сотен аллелей [31].

### 1. Презентация HLA-II

Гены HLA-II играют ключевую роль в соединении врожденного и адаптивного иммунитета. Многие пути перекрестной презентации описаны для HLA класса II, но классическое понимание презентации экзогенного антигена в значительной степени осталось неизменным. После синтеза и сборки антигена HLA-II в эндоплазматическом ретикулеуме с ним быстро ассоциируется полипептид, известный как инвариантная цепь типа II (Ii, CD74). Молекула Ii выполняет несколько функций, включая упаковку антигенсвязывающего участка молекулы HLA-II и ее блокирование для предотвращения ассоциации с эндогенными антигенами, способствует выходу из эндоплазматического ретикула и транспорту HLA-II в ограниченный мембраной цитоплазматический эндосомальный компартмент МИС (MHC-II compartment), содержащий протеазы, прежде всего катепсины, и вспомогательный белок HLA-DM (DM) или HLA-DO (DO), где HLA-II нагружается экзогенным антигеном. После транспортировки на клеточную поверхность эти антигены могут стимулировать противоопухолевую активность CD4+ Т-клеток. Хотя некоторая гибкость в этой модели допускается из-за полиморфизмов в генах HLA класса II, ее основные принципы приняты для всех трех типов молекул класса II [34].

Отсутствие Ii приводит к нарушению иммунных реакций. После вхождения комплекса HLA-II/Ii в МИС Ii постепенно разрушается протеазами, которые расщепляют трансмембранный домен, что критически важно для связывания пептида с HLA-II.

Протеазы семейства катепсинов процессируют Ii, а фрагмент CLIP остается в пептидсвязывающей канавке HLA-II. В MHC CLIP заменяется на надлежащий пептид в реакции, катализируемой уникальным эндосомальным шапероном HLA-DM. Шаперон DM диссоциирует CLIP из HLA-II и стабилизирует молекулу HLA-II, которая теперь готова к связыванию пептида. Следует отметить, что аффинность связывания CLIP сильно варьирует у различных аллельных вариантов HLA-II. DM редактирует пептидный репертуар в пользу пептидов с более высокой аффинностью связывания. Стабильное связывание пептидов с низкой скоростью диссоциации, которая сохраняется от нескольких часов до нескольких дней, важно в контексте динамического взаимодействия АПК с Т-клетками. В отсутствие DM пептидный репертуар не оптимизирован, что снижает позитивную селекцию Т-клеток CD4+ [31].

Молекулы HLA-II обычно экспрессируются на АПК, включая дендритные клетки и клетки Лангерганса (резидентные дендритные клетки кожи), моноциты, макрофаги и В-лимфоциты, а также в некоторых тканях желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем. Активированные Т-лимфоциты также экспрессируют HLA-II. Антигены HLA-II экспрессируются конститутивно, но могут быть активированы цитокинами, включая IFN и TNF. Они играют важную роль в презентации антигенов Т-лимфоцитам CD4+ [35].

Экспрессия HLA-II отмечена в клетках 40–70% первичных кожных меланом. Частота экспрессии HLA-II в метастазах меланомы зависит от стадии поражения и отмечается примерно в 80% локально-регионарных метастазов и только в 10% отдаленных кожных метастазов. HLA-DR, -DP и -DQ дифференциально экспрессируются в аденомах и карциномах толстой кишки. Нормальная слизистая оболочка толстой кишки HLA-II-негативна, за исключением слизистой оболочки, прилегающей к опухоли, а в полипах интенсивность окрашивания коррелирует со степенью дисплазии. Экспрессия антигенов HLA-II при семейном колиполипозе также связана со степенью дисплазии и злокачественной трансформацией.

В HLA-I-негативных опухолях легкого и КРР экспрессия HLA-II ассоциирована с инфильтрацией Т-лимфоцитов: это означает, что экспрессия HLA-II играет важную роль в отторжении опухоли, когда путь иммунного уклонения через HLA-I уже установлен [36]. Отсутствие молекул HLA-II в опухолях может быть вызвано мутациями в генах, регулирующих экспрессию HLA-II, или в генах цитокинов,

включая IFN, т.е. нарушения экспрессии HLA-II могут быть обратимыми или необратимыми. Например, экспрессия HLA-II может быть индуцирована локально высвобождаемыми цитокинами в микроокружении опухоли. Синдром «голых» лимфоцитов, тяжелый врожденный комбинированный иммунодефицит, при котором клетки организма, в том числе лимфоциты, не экспрессируют молекулы HLA-I, характеризуется отсутствием мРНК HLA-II, несмотря на наличие интактных генов HLA-II, которые не могут быть активированы IFN- $\gamma$ . Причиной этого дефекта является отсутствие транскрипционного фактора (RF-X) в В-лимфоцитах. Экспрессия HLA-II в опухолевых клетках и придает им способность представлять антигены опухольинфильтрирующим Т-лимфоцитам CD4+, становясь менее агрессивными, и улучшает прогноз [35].

**HLA-DR.** Экспрессия HLA-DR обнаружена в 50% случаев карциномы без связи со степенью дифференцированности, однако опухоли стадии I–II HLA-DR-позитивны, в то время как опухоли стадии III–IV — HLA-DR негативны. Экспрессия HLA-DR ассоциирована с хорошим прогнозом при раке молочной железы и толстой кишки. Конститутивная экспрессия антигенов HLA-DR в клетках В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности ассоциируется с менее агрессивным поведением этих новообразований. Напротив, при меланоме экспрессия HLA-DR ассоциирована с плохим прогнозом, поскольку обнаружена в метастазах. Полиморфизм антигенов HLA-DR обеспечивается только  $\beta$ -цепью,  $\alpha$ -цепь мономорфна.

**HLA-DP.** У антигенов DP и DQ как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -цепи полиморфны. В результате могут образовываться уникальные молекулы DP и DQ с  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями, кодируемыми на одной и той же хромосоме (в цис-положении) или на противоположных хромосомах (в транс-положении). Однако не каждая пара  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей образует стабильный гетеродимер. Аллели DQ- $\alpha$ - и DQ- $\beta$ -цепей образуют пары преимущественно из цис-, а не транскодированных молекул [3].

Аллели HLA-DP делятся на две подгруппы на основе одного аминокислотного полиморфизма в позиции 84  $\beta$ -цепи DP. Молекулы с аспарагиновой кислотой в позиции 84 (DP84Asp: DP1, DP5 и DP8) принадлежат одной подгруппе, тогда как молекулы с глицином (DP84Gly: DP2 и DP4) — другой. Молекулы DP84Asp способны ассоциироваться с белком-шапероном Ii, связывая участки инвариантной цепи CLIP (class II-associated invariant chain peptide) и не-CLIP. Молекулы DP84Gly не способны связываться с Ii в участке CLIP, хотя не-CLIP взаимодействия

между этими молекулами и Ii сохраняются [37]. Области CLIP-Ii и не-CLIP-Ii вместе влияют на способность Ii связываться с антигенсвязывающим участком HLA-II. В результате молекулы HLA-DP84Gly конститутивно презентуют как эндогенные, так и экзогенные антигены Т-клеткам CD4+, в отличие от почти эксклюзивной презентации экзогенного антигена, описанной в учебниках. Авторы полагают, что это существенное изменение в презентации эндогенного антигена может влиять на распространенность и/или тяжесть заболевания у людей, несущих один или более аллелей DP84Gly [34].

К настоящему времени отсутствует удовлетворительное объяснение связи полиморфизма DP84Asp/DP84Gly с различными фенотипами заболевания. Обычно в исследованиях учитываются только структурные различия между белками DP, без учета различий в доступности антигенных пептидов. Белки DP84Asp не могут связываться с внутриклеточными антигенами, так как их антигенсвязывающий участок блокирован Ii, в отличие от белков DP84Gly. С DP84Gly может быть связано увеличенное количество эндогенных антигенов по сравнению с DP84Asp, вызывая более сильные ответы Т-клеток CD4+ против этих антигенов. Таким образом, можно прогнозировать более низкую распространенность и/или улучшенные исходы заболевания у DP84Gly-позитивных больных раком по сравнению с носителями аллеля DP84Asp. В этой схеме пациенты классифицируются по критерию «наличие или отсутствие HLA-DP84Gly». Предполагается, что полиморфизмы HLA-DP могут влиять на репертуар антигенных пептидов двумя различными способами, а именно изменением конформации, влияющим на сродство антигенного пептида к самому антигенсвязывающему участку, и изменением ассоциации с Ii, влияющим на доступность эндогенного антигена для молекул HLA-II. По-видимому, все белки DP84Gly могут стимулировать усиленный иммунный ответ на внутриклеточные антигены за счет усиленной презентации этих антигенов непосредственно Т-клеткам CD4+, главным образом из-за неспособности Ii надлежащим образом блокировать антигенсвязывающий участок DP84Gly на ранней стадии эндоцитарного пути [34].

Пептидом HLA-II включает в себя множество пептидов, которые происходят из ядерных или цитозольных белков и поступают в МПС посредством аутофагии. То, что аутофагия вносит вклад в пептидом HLA-II, основано на следующих выводах: 20–30% пептидов, изолированных из HLA-II, происходят из цитозольных или ядерных белков;

презентация цитозольных белков HLA-II усиливается в ответ на голодание АПК — процесс, который вызывает аутофагию; HLA-II презентуют цитозольные белки, которые гиперэкспрессируются в АПК в зависимости от аутофагии [31].

Транскрипция  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей HLA-II, а также Ii и DM контролируется главным регулятором транскрипции СИТА (class II MHC transactivator) в клетках любого типа, в которых экспрессируется HLA-II. Ген СИТА имеет три тканеспецифичных промотора, регулируемых цитокинами и воспалительными сигналами. Их сигналы передаются с помощью факторов STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) и IRF1 (interferon regulator factor 1) от сигнальных рецепторов, что приводит к тканеспецифичной транскрипции СИТА [38].

Презентация HLA-II также может контролироваться изменениями в биологии АПК. Например, переходом дендритных клеток из незрелого состояния в более зрелое. Незрелые дендритные клетки имеют много молекул HLA-II в своих МПС, а также на клеточной поверхности. При активации дендритных клеток антиген HLA-II перемещается на поверхность клетки. Противовоспалительный цитокин IL-10 подавляет экспрессию и экспорт HLA-II на плазматическую мембрану моноцитов. Холестерин также является одним из факторов, контролирующих распределение HLA-II и антигенную презентацию. Молекулы HLA-II могут концентрироваться на поверхности клетки в холестеринсодержащих микрокластерах, которые способствуют презентации антигена HLA-II Т-клеткам. Статины, снижающие уровень холестерина, подавляют экспрессию HLA-II [31].

Связывание рецепторов с антигеном может влиять на способ деградации. В-клеточный рецептор (BCR) может связываться с чувствительными к протеолизу участками белка, изменяя этим скорость его деградации. BCR обеспечивает избирательную презентацию специфических антигенов, чтобы активировать нужные CD4+ Т-клетки и предотвратить активацию остальных CD4+ Т-клеток, которые не распознают соответствующий антиген. Вероятно, другие комбинации рецептор–антиген также влияют на способ деградации антигена и его презентацию с помощью HLA-II. Для связывания пептидов молекулы HLA-II должны сначала высвободить свое первоначальное содержимое, чтобы создать открытую канавку для следующего антигена. Пептидом HLA-II содержит пептиды с разной аффинностью. Пептиды в низкоаффинных комплексах пептид–HLA имеют высокие скорости диссоциации и быстро разруша-

ются протеазами. Этот способ получения и презентации пептида молекулами HLA-II имеет важные последствия. Предъявление пептидов или денатурированных белков молекулами HLA-II позволяет избежать редактирования ДМ и приводит к более широкому пептидому и дифференцировке CD4+ Т-клеток, которые отвечают только на пептиды или денатурированные белки, но не на нативные антигены. Эти клетки назвали Т-клетками типа В, чтобы отличать их от обычных Т-клеток типа А. Предполагается, что эти неклассические Т-клетки реагируют на белковые эпитопы, которые процессируются неэффективно или разрушаются во время процессинга АПК, и что эти Т-клетки актуальны в случаях толерантности/отсутствия реактивности к основным детерминантам [31].

## 2. Посттрансляционные модификации антигенов HLA-II

Белки или пептиды, которые процессируются и презентуются АПК на HLA-II, могут подвергаться структурным изменениям в результате посттрансляционных модификаций, которые происходят, когда пептид или белок проходит через различные внутриклеточные компартменты АПК, увеличивая пептидный репертуар для распознавания Т-клетками. Среди изменений HLA-II-связанных пептидов — цитруллинирование аргинина, окисление цистеина и триптофана, йодирование и нитрирование тирозина, дезамидирование аспарагина и глутамина, гликозилирование серина и треонина. Модифицированные белки или пептиды специфически распознаются CD4+ Т-клетками. Молекулы HLA-II являются центральными регуляторами адаптивных иммунных реакций. Конечным результатом является то, что у большинства людей происходит презентация нескольких фрагментов одного и того же антигена. Несколько клеточных сайтов могут участвовать в процессе отбора пептидов. Шаперон ДМ играет важную роль в отборе пептидов с высокой аффинностью [31].

В условиях клеточного стресса белки могут претерпевать посттрансляционную модификацию, вызывающую их распознавание иммунной системой. Основной стрессиндуцированной посттрансляционной модификацией является цитруллинирование — превращение остатков аргинина в некодируемую аминокислоту цитруллин ферментом семейства пептидиларгининдеиминаз (peptidylarginine deiminase, PAD), что приводит к поглощению В-клетками цитруллинированных белков и стимуляции антительных ответов. Гиперэкспрессия PAD и цитруллини-

рование белков в опухолевых клетках приводит к нарушению толерантности к модифицированным аутоэпитопам и индукции иммунных реакций. Гиперэкспрессия PAD4 выявлена в карциномах яичников, матки, толстой кишки, мочевого пузыря, молочной железы, печени, легких, пищевода, почек и мягких тканей, PAD2 — при раке предстательной железы и мелкоклеточном раке легких. PAD могут регулировать транскрипцию генов путем метилирования и деметилирования гистонов и других белков, таких как p53, ING4, нуклеофосмин,  $\beta$ -катенин и GSK-3 $\beta$ , что приводит к изменению клеточного сигналинга и клеточной дифференцировки [39].

Превращение аргинина в цитруллин изменяет структуру протеолитического расщепления и, следовательно, может генерировать неэпитопы. В презентации цитруллинированных пептидов на молекулах HLA-II Т-хелперам CD4+ играет роль аутофагия, что позволяет предположить, что цитруллинирование является способом оповещения иммунных клеток о клеточном стрессе, включая канцерогенез. Аутофагия является ключевым внутриклеточным источником антигенов для загрузки на молекулы HLA-II, при этом индуцированная голоданием макроаутофагия оказывает существенное влияние на состав пептидов, презентуемых HLA-II. Важно отметить, что активность PAD обнаружена в аутофагосомах [40].

Быстрый рост и гипоксия в микросреде опухоли индуцируют аутофагию в раковых клетках как механизм выживания. Индуцированная воспалением экспрессия IFN- $\gamma$  и сопутствующая экспрессия HLA-II на клетках-мишенях способствуют иммунной активации. Экспериментальные и клинические исследования показали индукцию сильных специфических ответов Т-клеток CD4+ на цитруллинированные пептиды: 91% пациентов, ответивших на таргетную терапию, направленную на цитруллинированные пептиды (из виментина и энолазы), экспрессировали гаплотип HLA-DP4. Считается, что HLA-DP более доступен для пептидов, продуцируемых во время аутофагии, и для образования стабильных димеров не требуется инвариантная цепь или эндосомальный шаперон HLA-DM. Противоопухолевый эффект основан на распознавании опухолей специфическими Т-клетками CD4+, что делает цитруллинированные пептиды привлекательными мишенями для противораковых вакцин. Вакцины на основе цитруллинированных пептидов вызывают мощный противоопухолевый иммунитет без признаков сопутствующей токсичности и вскоре поступят в клинику. Вакцинация цитруллинирован-

ными пептидами не будет формой персонализированной терапии, но может использоваться для лечения широкого спектра типов рака, особенно ценного при опухолях с низкой мутационной нагрузкой [40].

### 3. Процессинг и регуляция экспрессии антигенов HLA класса II

Экспрессия антигенов HLA-системы и компоненты механизма процессинга HLA-антигенов (МПА) отличаются в нормальных и опухолевых тканях. Анализ опухолевых клеточных линий и хирургически удаленных опухолевых очагов различной гистологии выявил дефекты поверхностной экспрессии HLA в большинстве опухолей, связанные с подавлением или потерей МПА, которые лежат в основе множества молекулярных дефектов синтеза и/или экспрессии пептидных комплексов HLA-ОАА, опосредующих взаимодействие опухолевых клеток с антигенспецифичными ЦТЛ. На функциональную значимость этих дефектов указывает их негативное влияние на ЦТЛ-опосредованную элиминацию опухолевых клеток. Нарушение взаимодействия иммунных клеток с раковыми клетками, дефектными по HLA, объясняет связь между дефектной экспрессией компонента МПА HLA в опухолях и неблагоприятным клиническим течением болезни.

МПА HLA-II представляет антигенные пептиды эффекторным CD4+ Т-клеткам, распознающим HLA-II-экспрессирующие опухолевые клетки. Отсутствие экспрессии HLA-II, связанное со структурными дефектами или дерегуляцией компонентов МПА HLA-II и/или недостатком цитокинов в микросреде опухоли, влияет на специфические иммунные ответы против опухолевых антигенов и клиническое течение заболевания [33]. Как показано в табл. 2, МПА классических антигенов HLA-I и -II

имеют некоторое сходство, но также и существенные различия.

Уровни экспрессии антигенов HLA-II строго регулируются для обеспечения иммунного ответа, направленного против патогенов и трансформированных клеток. Промоторы генов HLA-II содержат набор консервативных регуляторных элементов, которые взаимодействуют с транскрипционными факторами и кофакторами с образованием высокостабильного мультимерного комплекса, известного как энхансосома HLA. Из-за их повсеместной экспрессии компоненты энхансосомы не могут объяснить тканеспецифичность и IFN- $\gamma$ -индуцируемость экспрессии HLA-II. В отличие от них СИТА, ключевой активатор транскрипции HLA-II, взаимодействующий с ДНК-связывающими в промоторах HLA-II, проявляет клеточно-специфичный, индуцируемый цитокинами и специфичный для дифференцировки паттерн экспрессии. Эта специфичность контролируется альтернативным использованием четырех различных промоторов СИТА (СИТА-Р) — I, II, III и IV. СИТА-PIV участвует в IFN- $\gamma$ -индуцибельной поверхностной экспрессии HLA-II. Кроме того, IFN- $\gamma$  индуцирует ацетилирование гистонов, приводящее к доступности СИТА-PIV для транскрипционных факторов и усилению экспрессии HLA-II на клеточной поверхности [33].

#### Экспрессия антигенов HLA-II в злокачественных опухолях

Злокачественная трансформация клеток связана с изменениями экспрессии HLA-I и класса II. Частота этих изменений варьируется в различных типах гематологических и солидных опухолей в зависимости от их происхождения и/или молекулярного фенотипа. Например, более 80% карцином молочной

**Таблица 2.** Сравнение основных характеристик механизма процессинга HLA-антигенов класса I и II [33]

Этап МПА	HLA класса I	HLA класса II
Антигенная презентация	HLA-A, -B, -C	HLA-DR, -DQ, DP
Стабилизация и загрузка	Тапасин	HLA-DM
Генерация пептидов	Протеасомные субъединицы	Лизосомальные ферменты
Трансактивация	Нет	Да, СИТА
Сборка и стабилизация	$\beta$ 2-микроглобулин	Инвариантная цепь
Компартмент загрузки пептидов	Эндоплазматический ретикулум	МСII
Презентация	CD8+ Т-клеткам	CD4+ Т-клеткам
Регуляция цитокинами	IFN- $\gamma$	IFN- $\gamma$
Экспрессия опухолевыми клетками	Потеря Подавление	Потеря Подавление или активация Экспрессия <i>de novo</i>

железы протекает без экспрессии антигена HLA-II. В отличие от этого 50% папиллярных карцином щитовидной железы и 60% первичных меланом экспрессируют антигены HLA-II. В HLA-II-позитивных опухолях обнаружен гетерогенный внутриопухолевый характер экспрессии HLA-II. Частота HLA-II-позитивности варьируется, например, при КРП от 21 до 55%. Эти разные результаты могут отражать различия в методологии, используемых антителах, характеристиках популяции пациентов и молекулярном патогенезе заболевания. В этом контексте следует отметить, что экспрессия антигена HLA-II в КРП тесно связана с фенотипом микросателлитной нестабильности. Это означает, что для получения надежной информации о частоте экспрессии HLA-II требуется точная молекулярная классификация подтипов опухоли [33].

В опухолях человека описаны пять фенотипов HLA-II, которые характеризуются:

- 1) сильной независимой от цитокинов гомогенной избыточной экспрессией HLA-II;
- 2) полным отсутствием экспрессии HLA-II;
- 3) подавлением экспрессии HLA-II;
- 4) измененной IFN- $\gamma$ -индуцибельностью экспрессии HLA-II на клеточной поверхности;
- 5) отсутствием индуцируемости IFN- $\gamma$ .

По-видимому, избирательное подавление конститутивной и IFN- $\gamma$ -опосредованной активации экспрессии HLA-II в опухолевых клетках вызвано структурными аномалиями, эпигенетической, транскрипционной и посттранскрипционной регуляцией экспрессии молекул HLA-II и/или компонентов МПА и геномной нестабильностью. Кроме того, функция генов, кодирующих IFN- $\gamma$  и компоненты его сигнальных путей, может быть нарушена инактивирующими мутациями, метилированием промотора, подавлением транскрипции или посттранскрипционными изменениями, такими как изменение паттерна фосфорилирования. Наиболее характерными нарушениями, влияющими на экспрессию HLA-II в опухолях, являются структурные изменения и дерегуляция. Мутации в генах *СИТА*, *RFX5* и/или HLA-II, приводящие к нарушению конститутивной или IFN- $\gamma$ -индуцируемой экспрессии HLA-II, описаны при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, КРП, раке молочной железы, НМРЛ и меланоме. Мутации в гене *RFX5* (regulatory factor X5) обнаружены в 29% случаев HLA-II-негативного КРП с микросателлитной нестабильностью. Рearанжировка гена *СИТА* в В-клеточных лимфомах и лимфоме Ходжкина ассоциирована с подавлением экспрессии HLA-II и с более короткой выживаемостью

пациентов, что согласуется со сниженной иммуногенностью опухолевых клеток. Подавление транскрипции *СИТА*, опосредованной гиперэкспрессией онкобелков *HASH1*, *c-Myc* и *N-Myc*, которые конкурентно связываются с регуляторным элементом гена *СИТА*-PIV, описано при нейробластоме, мелко-клеточной карциноме легкого и В-клеточных опухолях. Мутации или подавление экспрессии фактора *IRF-2* (interferon regulatory factor 2) обнаружены в опухолях с нарушением экспрессии *СИТА* и ответа на IFN- $\gamma$ . Эти данные демонстрируют важную роль компонентов сигнального пути IFN- $\gamma$  как для базовой, так и для IFN- $\gamma$ -индуцированной экспрессии HLA-II [33].

Описан эпигенетический контроль различных компонентов МПА HLA-II, включая HLA-DR и *СИТА*, путем изменений статуса метилирования ДНК и доступности хроматина: такие аномалии приводят к отсутствию экспрессии HLA-II. Эти нарушения могут быть устранены путем обработки опухолевых клеток фармакологическими агентами, такими как 5-аза-2-дезоксцитидин и трихостатин А, которые индуцируют деметилирование ДНК и блокируют деацетилирование гистонов соответственно. Гиперметилирование промотора гена *СИТА*, в частности *СИТА*-PIV, часто встречается при раке желудка, плоскоклеточном раке головы и шеи, меланоме глаза. Промоторы генов, кодирующих антигены HLA-II, могут быть непосредственно подавлены метилированием. В *RFX5*-негативных В-клеточных лимфомах метилированы промоторы HLA-DO, HLA-DR и HLA-DQ. Кроме того, в некоторых типах опухолей, таких как плоскоклеточный рак и гематопоэтические опухоли, «молчание» *СИТА* также может быть связано с модификацией деацетилирования гистонов. Клиническая значимость эпигенетического контроля экспрессии HLA-II показана при плоскоклеточном раке пищевода и опухолях надпочечников, способствуя их рецидиву и прогрессированию [41, 42].

В отличие от нормальных гепатоцитов, не экспрессирующих HLA класса I и II, в клетках гепатоцеллюлярной карциномы сильно повышен уровень антигенов HLA класса I и отсутствуют HLA-II. Отсутствие экспрессии HLA-II в клеточных линиях гепатоцеллюлярной карциномы коррелирует с отсутствием экспрессии транскриптора HLA-II, *СИТА*, которое не восстанавливается интерфероном- $\gamma$ . Это связано с высокими уровнями метилирования IFN- $\gamma$ -чувствительного промотора гена *СИТА* IV [43].

Нарушенная из-за аномалий процессинга HLA-II-рестриктированная презентация ОАА мо-

жет ограничить помощь Т-клеток CD4+ в индукции ответов Т-клеток CD8+. Внутриклеточная экспрессия инвариантной цепи и низкие уровни лизосомальной тиолредуктазы GILT отрицательно влияют на активацию CD4+ Т-клеток против клеток острого миелолейкоза и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, вызывая иммунную толерантность к антигенам опухолевых клеток и значительно сокращая безрецидивную выживаемость пациентов. Напротив, некоторые CLIP-негативные опухолевые клетки способны процессировать Ii-независимые эндогенные антигены, генерируемые протеасомой для HLA-II-рестриктированной презентации, тем самым активируя ОАА-специфичные Т-клетки CD4+ [33].

МикроРНК (miR) контролируют различные HLA-II-фенотипы в опухолях на посттранскрипционном уровне. Биоинформационный анализ выявил ряд miR, связывающихся с 3'-нетранслируемым регионом (3'-UTR) гена *СИТА*. Например, miR-150 отменяет экспрессию СИТА в макрофагах при инфицировании патогенными микобактериями. Однако miR-опосредованные изменения экспрессии компонентов пути HLA-II в опухолях не идентифицированы [33].

### **Иммунная селекция HLA-II-дефицитных опухолей**

Экспериментальные и клинические исследования роли иммунной селекции в образовании опухолей с дефектами экспрессии HLA-I убедительно показали, что селективный пресс, оказываемый HLA-I-рестриктированными, ОАА-специфичными Т-клетками на популяцию опухолевых клеток, может способствовать росту субпопуляции опухолевых клеток, которые не распознаются соответствующими ЦТЛ из-за дефектного синтеза и/или экспрессии пептидных комплексов HLA-I/ОАА, опосредующими взаимодействие опухолевых клеток с иммунной системой организма [44]. Информации о влиянии иммунного отбора на экспрессию HLA-II опухолевыми клетками значительно меньше. Известно, что иммунная селекция способствует росту HLA-II-негативных клеток КРР с фенотипом микросателлитной нестабильности, которые характеризуются выраженным противоопухолевым иммунным ответом, вызываемым большим количеством мутантных опухолевых антигенов (неоантигенов). Инфильтрация КРР с фенотипом микросателлитной нестабильности Т-клетками CD4+ ассоциирована с потерей HLA-II, вызванной мутациями в генах *RFX5* или *СИТА*. Связь между ин-

фильтрацией CD4+ Т-клеток и отсутствием экспрессии HLA-II опухолевыми клетками отражает роль иммунного отбора в генерации опухолей без определяемой экспрессии HLA-II. Селективный пресс, оказываемый клетками CD4+ на популяцию опухолевых клеток, может привести к элиминации клеток КРР с фенотипом микросателлитной нестабильности, экспрессирующих антигены HLA-II, CD4+ Т-клетками, и способствовать росту опухолевых клеток, утративших способность экспрессировать HLA-II. Эта возможность подтверждается обнаружением мутаций в генах, регулирующих экспрессию HLA-II в опухолевых клетках, которые не экспрессируют антигены HLA-II [45], а также экспериментальными исследованиями на мышинной модели, в которых присутствие молекул HLA-II на поверхности опухолевых клеток способствовало элиминации опухолевых клеток посредством прямого распознавания CD4+ Т-клетками [46].

### **Лимфомы как пример HLA-зависимого онкогенеза**

Клиническое значение антигенов HLA-системы иллюстрирует связь их вариабельности с риском развития лимфом. По результатам HLA-типирования идентифицированы несколько ассоциаций HLA с лимфомой Ходжкина (ЛХ), неходжкинскими лимфомами и их подтипами (табл. 3). Ассоциации с HLA зарегистрированы в каждом подтипе неходжкинских лимфом и ЛХ, оцененных к настоящему времени. Выявленные ассоциации в значительной степени специфичны для каждого подтипа лимфомы, хотя наблюдались и плейотропные ассоциации HLA. Например, сайт rs10484561, который находится в неравновесном сцеплении с гаплотипом HLA-DRB1\*01:01 ~ DQA1\*1:01 ~ DQB1\*05:01, ассоциирован с повышенным риском фолликулярной (ФЛ) и диффузной В-крупноклеточной (ДККЛ) лимфом. Известны также противоположные ассоциации HLA: например, аллель HLA-A\*01:01 связан с повышенным риском ВЭБ (вирус Эпштейна-Барр)-позитивной ЛХ, но снижает риск ВЭБ-негативной ЛХ и хронического лимфоцитарного лейкоза. Существует ряд примеров плейотропии и противоположных ассоциаций некоторых аллелей HLA с типами и подтипами лимфом, таких как ассоциация HLA-DRB1\*04:01 с хроническим лимфолейкозом и ДККЛ или HLA-A\*02:01 с хроническим лимфолейкозом и ЛХ (ВЭБ-положительной и ВЭБ-отрицательной), однако многие из этих ассоциаций требуют воспроизведения и подтверждения. Плохой иммунный ответ на инфекцию ВЭБ из-за сла-

бого связывания повышает риск ВЭБ-положительной ЛХ у носителей HLA-A\*01:01. Напротив, защитная ассоциация HLA-A\*02 для ВЭБ-положительной ЛХ может быть обусловлена более сильным иммунным ответом и лучшим контролем ВЭБ-инфекции. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что лучшие иммунные ответы на ВЭБ защищают и от последствий плохо контролируемой инфекции ВЭБ, включая ВЭБ-положительную ЛХ. Меньше известно о вероятных механизмах связи между HLA-II и риском ВЭБ-негативной ЛХ. По-видимому, выживанию опухолевых клеток способствует различие в антигенной презентации и сильный ответ Th2 CD4+ в микросреде опухоли [2].

Таким образом, аллели HLA являются важным генетическим фактором риска развития неходжкинских лимфом и ЛХ, а исследования ассоциаций HLA — важным направлением исследований как риска, так и прогноза развития лимфомы. Неравновесное сцепление между генами HLA позволяет идентифицировать конкретный «причинный фактор» — локусы и гаплотипы. Необходимы функциональные исследования для выявления специфических иммунологических путей, ответственных за многофакторную этиологию лимфом, и корреляционные исследования, связывающие аллели HLA с известными молекулярными подтипами лимфом.

**Таблица 3.** Ассоциации антигенов HLA с лимфомами [2]

Тип лимфомы	Антиген/гаплотип HLA	Риск развития или прогноз
ДККЛ	Гаплотип HLA-A*01:01 ~ C*07:01 ~ B*08:01 ~ DRB1*03:01 ~ DQA1*05:01 ~ DQB1*02:01 Гаплотип HLA-DRB1*01:01 ~ DQA1*01:01 ~ DQB1*05:01	Повышает риск
	HLA-B*08:01 HLA-B*51	Повышает риск
	HLA-DRB1*03	Повышает риск
	HLA-DRB1*12	Повышает риск
	HLA-DRB1*01 HLA-DRB1*07	Повышает риск
	HLA-DRB1*04:01 HLA-DRB1*13	Снижает риск
	HLA-C*07:01	Снижает ОБ
	HLA-B*13 HLA-B*44 HLA-B*18	Снижает ОБ и БРВ
	HLA-B*08 HLA-A*01	Снижает ОБ
ФЛ	HLA-DRB1*01:01 HLA-DRB1*07:01 HLA-DQB1*05:01	Повышает риск
	Гаплотип HLADRB1*01:01 ~ DQA1*01:01 ~ DQB1*05:01	Повышает риск
	HLA-B*07:02 HLA-C*07:02	Снижает риск
	HLA-DRB1*13 HLA-DQB1*06 HLA-DRB1*15 HLA-DPB1*03:01	Снижает риск
	HLA-A*01:01	Снижает ОБ
	HLA-Bw4 HLA-DRB1*13	Повышает ОБ
ДККЛ и ФЛ	Гаплотип HLA-DRB1*15 ~ DQA1*01 ~ DQB1*06 Гаплотип HLA-DRB1*01:01 ~ DQA1*01:01 ~ DQB1*05:01	Снижает риск ДККЛ и повышает риск ФЛ
	Гаплотип HLA-DRB1*15:01 ~ DQA1*01:02 ~ DQB1*06:02	Повышает риск ДККЛ и снижает риск ФЛ

Таблица 3. Продолжение

Тип лимфомы	Антиген/гаплотип HLA	Риск развития или прогноз	
ХЛЛ/ЛЛ	HLA-A*01: Гаплотип HLA-A*01:01 ~ C*07:01~B*08:01 ~ DRB1*03:01 ~ DQB1*02:01 HLA-A*02:01 Гаплотип HLA-A*02:01 ~ B*15:01 ~ DRB1*04:01 HLA-Cw*16	Повышает риск	
	HLA-DRB4*01:03 HLA-DRB1*04:01 Гаплотип HLA-DRB4 ~ DR53 ~ DQ8 Гаплотип HLA-A2-B62-DR4 HLA-DQB1*03:02 HLA-DPB1*03:01 HLA-DRB4 HLA-DRB4*01:01 Гаплотип HLA-DRB4*01:01 ~ DRB1*07:01 ~ DQB1*03:03 HLA-DRB1*11		
	HLA-DQB1*03 HLA-DRB1*04 HLA-DRB5 HLA-E*01:03		Увеличивает риск прогрессирования
	HLA-DQB1*02		Увеличивает ОБ
	HLA-C2		Снижает БРВ
	HLA-DRB1*01 HLA-DRB1*02-null		Снижает ОБ
	ЛХ		HLA-A*01 HLA-B*05 HLA-B*08 HLA-B*37 HLA-DQA1*02:01 HLA-DPB*03:01 HLA-DRB1*15:01 HLA-DQB1*06:02 Гаплотип HLA-DRB1*15:01 ~ DQB1*06:02
HLA-A*02 HLA-A*03 HLA-A*11		Снижает риск	
HLA-A*01 HLA-A*01:01 HLA-B*37:01		Увеличивает риск ВЭБ-положительной ЛХ	
HLA-A*02 HLA-DRB1*15:01 HLA-DPB1*01:01		Снижает риск ВЭБ-положительной ЛХ	
HLA-B*15:01 HLA-DRB1*03:01 HLA-DQB1*03:03		Увеличивает риск ВЭБ-негативной ЛХ	

Примечание. ДККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ФЛ — фолликулярная лимфома; ХЛЛ/ЛЛ — хронический лимфолейкоз / лимфоцитарная лимфома; ЛХ — лимфома Ходжкина; ОБ — общая выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость; ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр.

## Клетки врожденного иммунитета

### 1. Т-лимфоциты

Иммунная система разработала эффективные механизмы иммунологического надзора для обнаружения онкогенных генетических изменений и уничтожения трансформированных клеток. Т-лимфоциты

играют основную роль в элиминации опухолевых клеток путем распознавания неоантигенов (антигенов, возникающих в результате мутаций), которые молекулы HLA-I представляют в виде пептидов Т-клеточным рецепторам. В то же время НК как часть врожденного иммунного ответа могут контро-

лировать рост опухоли, устраняя раковые клетки, лишённые классических HLA-I.

### **Опухоли избегают иммунологического надзора путем иммуноредактирования**

Вследствие постоянного иммунного отбора генетически нестабильные опухолевые клетки могут приобрести способность обходить иммунное распознавание, тем самым избегая разрушения и в конечном итоге превращаясь в клинически обнаруживаемые опухоли. Механизмы, контролируемые выход опухоли из-под иммунологического надзора, разнообразны и включают в себя подавление или потерю экспрессии молекул HLA-I, необходимых для распознавания цитотоксичных Т-клеток CD8+, и повышенную экспрессию ингибирующих ЦТЛ лигандов, таких как PD-L1, который подавляет атаку ЦТЛ. Активация ЦТЛ происходит через синапс между опухолевыми и иммунными клетками. Первый сигнал передается посредством связывания Т-клеточного рецептора с его родственным пептидом, расположенным на поверхностно-экспрессированных молекулах HLA. Многие негативные регуляторные контрольные точки ингибируют чрезмерно активные иммунные ответы и ограничивают активацию Т-клеток. Чтобы избежать обнаружения иммунной системой, опухолевые клетки усиливают поверхностную экспрессию ингибирующих молекул, включая PD-L1, CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), LAG-3, TIM-3 и 4-1BB. Таким образом, опухолевые клетки избегают иммунологического надзора, редактируя не только свою микросреду, включая иммунные клетки и соседние нормальные клетки, но и экспрессию собственных антигенов и рецепторов [10].

### **Цикл «иммунитет против рака»**

Концепция цикла «иммунитет против рака» представляет 7 этапов динамических противоопухолевых иммунных реакций на рак. Раковые антигены высвобождаются опухолевыми клетками во время их гибели (1-й этап). Высвобождаемые антигены захватываются дендритными клетками, которые затем созревают и мигрируют в лимфатические узлы (2-й этап). В лимфатических узлах дендритные клетки предъявляют захваченный раковый антиген молекуле HLA-I, что приводит к праймированию Т-клеток (3-й этап). Активированные Т-клетки мигрируют в опухоль (4-й этап), инфильтрируют опухолевую ткань (5-й этап), распознают раковые клетки (6-й этап) и повреждают их (7-й этап). Этапы 3 и 6 служат иммунными контрольными точка-

ми. Из раковых клеток, поврежденных Т-клетками на этапе 7, дополнительно высвобождаются раковые антигены, вследствие чего цикл противоракового иммунитета возвращается к стадии I и продолжается. У многих больных раком один или несколько из этих этапов могут быть прерваны, что приводит к неэффективному иммунному ответу на рак [10].

Уклонение от иммунного надзора, связанное с дефектами презентации антигена Т-лимфоцитам, является распространенным явлением и подчеркивает значение Т-клеток в отторжении солидных опухолей. Доступная информация о потере или подавлении экспрессии HLA-I в метастатических поражениях остается ограниченной из-за трудностей с получением образцов опухолевой ткани для анализа. Большинство данных об этих феноменах получено из анализа подкожных метастазов или лимфатических узлов у пациентов с меланомой. Становится ясно, что генерация разнообразия HLA-I происходит не только в первичной опухоли, но и продолжается в процессе метастазирования. Метастатический фенотип HLA-I уже может присутствовать в первичной опухоли, но во время метастатической диссеминации возникают и изменения *de novo*. Иммуноterapia рака достигла прорыва благодаря улучшению ответа метастатического рака на лечение моноклональными антителами, блокирующими иммунные контрольные точки. Однако причина, по которой некоторые пациенты отвечают, а другие не отвечают, остается недостаточно изученной. HLA-анализ первичных опухолей и метастатических поражений до сих пор не включен в большинство протоколов лечения рака [13].

Ключевым этапом противоопухолевого иммунного ответа является активация CD8-позитивных цитотоксичных Т-клеток. ЦТЛ, активируемые распознаванием опухолеспецифичных антигенов, представленных АПК, начинают атаковать раковые клетки. Подавление молекул иммунной контрольной точки (супрессоров иммунитета), экспрессируемых на иммунокомпетентных клетках, таких как ЦТЛ, или активация иммуностимулирующих молекул активирует ЦТЛ, что приводит к усилению противоопухолевого иммунитета [10].

Уничтожение раковых клеток Т-клетками CD8+ требует эффективной презентации опухолевых антигенов молекулами HLA-I. Максимальная гетерозиготность в локусах HLA-I (A, B и C) у пациентов с прогрессирующим раком, получавших иммунотерапию ингибиторами ИКТ, улучшает общую выживаемость по сравнению с пациентами, гомозиготными хотя бы по одному локусу HLA. Аллели

HLA-I подразделяются на 12 супертипов на основе сходных специфичностей связывания пептидов: 27 аллелей HLA-A, имеющих у пациентов с меланомой, классифицировали на 6 супертипов А, а 50 аллелей HLA-B — на 6 супертипов В. Два супертипа В связаны с выживаемостью пациентов с прогрессирующей меланомой, получавших препараты анти-CTLA-4 или анти-PD-1: аллели супертипа В44 (у 45% пациентов) — с лучшей, аллели супертипа В62 (у 15% пациентов) — со сниженной выживаемостью. На ассоциацию супертипа В44 с выживаемостью пациентов влияют аллели HLA-B\*18:01, HLA-B\*44:02, HLA-B\*44:03, HLA-B\*44:05 и HLA-B\*50:01. Вариативность влияния на выживаемость аллелей В44 может быть объяснена различиями в антигенсвязывающих мотивах. Комбинированный эффект аллелей В44 и мутационной нагрузки больше, чем только мутационной нагрузки, что позволяет предположить, что присутствие В44 является предиктором ответа на ингибиторы ИКТ. Связь В44 с увеличенной общей выживаемостью может предоставить возможность для разработки терапевтических вакцин против иммунодоминантных HLA-B44-рестриктированных неоантигенов, экспрессируемых меланомами. Гомозиготность по HLA-I и ЛОН в HLA-I представляют собой генетический барьер для эффективной иммунотерапии. Ассоциация супертипа В62 или соматическая потеря гетерозиготности в локусе HLA-I с плохим исходом в значительной степени обусловлена аллелем HLA-B\*15:01. Молекулярно-динамическое моделирование HLA-B\*15:01 выявило в нем различные элементы, которые могут нарушать распознавание опухолевых антигенов Т-клетками CD8+. Гомозиготность по HLA-II ассоциирована со снижением выживаемости независимо от гомозиготности по HLA-I и мутационного бремени. Эти результаты имеют важное значение для прогнозирования ответа на ингибиторы ИКТ и разработки терапевтических вакцин на основе неоантигенов [8].

ЦТЛ инфильтрируют различные типы опухолей, включая меланому, рак легкого, рак поджелудочной железы, КРП и др. Степень инфильтрации опухоли Т-клетками и репертуар Т-клеточных рецепторов коррелирует с мутационной нагрузкой опухолевой ткани [47]. Раковые клетки создают иммуносупрессивную среду с участием миелоидных клеток-супрессоров, регуляторных Т-клеток и М2-макрофагов [9].

М2-макрофаги, которые проникают в строму опухоли, стимулируют развитие, прогрессирование и метастазирование опухолей. Они рекрутируются в микросреду опухоли с помощью CCL2, CSF-1, IL-10, TGF- $\beta$  и других цитокинов, секретируемых

раковыми клетками. CSF-1 способствует не только дифференцировке опухоль-ассоциированных М2-макрофагов, но и инвазии в опухолевую ткань. Известны два механизма иммуносупрессивной активности опухоль-ассоциированных М2-макрофагов. Первый — прямая передача негативных сигналов иммунокомпетентным клеткам. М2-макрофаги экспрессируют молекулы иммунной контрольной точки, такие как PD-L1 и CD80/CD86, которые взаимодействуют с PD-1 и CTLA-4, соответственно, присутствующими на ЦТЛ, что приводит к инактивации этих ЦТЛ [48]. Второй способ — экспрессия HLA-G и HLA-E. HLA-G взаимодействует с рецептором LIT-2 (leukocyte immunoglobulin-like receptor 2) Т-лимфоцитов CD4+ и отменяет их активацию. Аналогично HLA-E взаимодействует с рецептором NKG2 на НК, что приводит к подавлению их миграции и секреции IFN- $\gamma$ . Второй механизм включает в себя привлечение регуляторных Т-клеток (Treg) в микросреду опухоли опухоль-ассоциированными макрофагами, продуцирующими хемокины (CC-хемокиновые лиганды: CCL3, CCL4, CCL5, CCL20, CCL22) [10].

Внимание к противоопухолевым иммунным ответам в основном сфокусировано на генерации опухолеспецифичных CD8 Т-клеточных ответов, отчасти из-за отсутствия экспрессии HLA-II большинством солидных опухолей. Следовательно, эти опухоли являются лучшими мишенями для Т-лимфоцитов CD8, чем для Т-клеток CD4. Тем не менее лечение с применением Т-клеток CD8 вызывает только слабые и кратковременные ответы. Важно отметить, что Т-хелперы CD4 играют ключевую роль в индукции эпитопспецифичных иммунных ответов, опосредованных антителами или Т-клетками CD8. Опухолеспецифичные ответы Т-клеток CD4 необходимы для усиления воспаления в опухоли, что приводит к усилению рекрутинга и удержания Т-клеток CD8, НК и других воспалительных медиаторов противоопухолевого иммунитета. Истощение Т-клеток CD4 аннулирует противоопухолевый ответ, тогда как истощение Т-клеток CD8 не оказывает никакого влияния. Иммунодепрессивная опухолевая среда может ингибировать эти реакции, но вакцинация может активизировать их [40].

Внимание к противоопухолевым иммунным ответам в основном сфокусировано на генерации опухолеспецифичных CD8 Т-клеточных ответов, отчасти из-за отсутствия экспрессии HLA-II большинством солидных опухолей. Следовательно, эти опухоли являются лучшими мишенями для Т-лимфоцитов CD8, чем для Т-клеток CD4. Тем не менее лечение

с применением Т-клеток CD8 вызывает только слабые и кратковременные ответы. Важно отметить, что Т-хелперы CD4 играют ключевую роль в индукции эпитопспецифичных иммунных ответов, опосредованных антителами или Т-клетками CD8. Опухолеспецифичные ответы Т-клеток CD4 необходимы для усиления воспаления в опухоли, что приводит к усилению рекрутинга и удержания Т-клеток CD8, NK и других воспалительных медиаторов противоопухолевого иммунитета. Истощение Т-клеток CD4 аннулирует противоопухолевый ответ, тогда как истощение Т-клеток CD8 не оказывает никакого влияния. Иммунодепрессивная опухолевая среда может ингибировать эти реакции, но вакцинация может активизировать их [40].

## 2. Ингибиторы иммунных контрольных точек

Несколько иммунных молекул и клеток участвуют в ингибировании элиминации опухолевых клеток.

Функции иммунных клеток регулируются тонким балансом между ингибирующими и активирующими рецепторами/корцепторами, экспрессируемыми на их поверхности, которые при взаимодействии со своими лигандами передают в клетку сигналы, определяющие иммунный ответ. Рецепторы, передающие ингибирующие сигналы, действуют как ИКТ и играют главную роль в поддержании иммунной толерантности и предотвращении аутоиммунитета. В микроокружении опухоли локальная толерантность представляет собой распространенную стратегию выживания, которую используют различные опухоли, чтобы избежать элиминации иммунной системой [49].

Успешное таргетирование (блокада) ИКТ CTLA-4 и PD-1 приводит к длительному регрессу раковых опухолей человека, включая меланому, почечно-клеточный рак, рак легкого, мочевого пузыря и яичников, а также опухолей с микросателлитной нестабильностью. Несмотря на разные механизмы действия, оба подхода привели к активации и пролиферации опухолерепротивных Т-клеток [50]. Включение в клиническую практику ингибиторов ИКТ представляет собой значительный прорыв в лечении рака, особенно в тех случаях, когда опухоль не несет поддающихся лекарственному лечению генетических изменений. Несмотря на то, что в определенных клинических условиях, как в монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией, эти агенты демонстрируют впечатляющую клиническую активность и становятся стандартом медицинской помощи, часть пациентов не отвечает на это лечение [10].

После презентации антигена Т-лимфоцитам наблюдается экспрессия ИКТ, известная как адаптив-

ная иммунная резистентность. Этот физиологический механизм поддерживает Т-клеточные реакции в желательном физиологическом диапазоне, предотвращая тем самым чрезмерную стимуляцию аутореактивности. Иммунные сигнальные точки, рецепторы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), PD-1 (programmed cell death 1) и PD-L1 (PD-1 ligand), являются главными участниками этой обратной связи, и нарушение их функций восстанавливает активацию Т-клеток. Селективный пресс со стороны иммунной системы для устранения раковых клеток запускает появление опухолевых клонов, которые могут избежать иммуноопосредованной деструкции, нарушить состояние равновесия и способствовать росту опухоли. Способность опухолевых клеток избежать действия иммунной системы M. Saigi и соавт. предложили называть иммуно-толерантностью [51].

Большинство доступных в настоящее время ингибиторов ИКТ представляют собой моноклональные антитела для ингибирования функции CTLA-4, PD-1 и PD-L1, хотя и другие соединения находятся в стадии клинического исследования. Ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в качестве единственного агента для терапии первой линии НМРЛ с высоким уровнем PD-L1 ( $\geq 50\%$  положительных опухолевых клеток) как новый стандарт выбора [52]. В комбинации с химиотерапией на основе платины пембролизумаб улучшает общую выживаемость независимо от статуса PD-L1 [53, 54].

Ингибиторы ИКТ анти-PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) и анти-PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб) моноклональные антитела успешно используют в иммунотерапии у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC). Тем не менее 64% пациентов не реагируют на лечение ингибитором PD-1/PD-L1, что указывает на врожденную или быстро приобретенную резистентность к иммунотерапии. Одним из механизмов устойчивости к ингибированию контрольных точек в опухолевых клетках является нарушение работы антигенпрезентирующего механизма. Биосигнатура IFN- $\gamma$ , в которую входят HLA-E и HLA-DRA, — предиктивный фактор клинического ответа или устойчивости к иммунотерапии контрольной точки PD-1/PD-L1 [55, 56].

Результаты геномных исследований HNSCC демонстрируют, что генетические пути уклонения

от иммунитета отличаются между HPV (human papilloma virus)-негативными и HPV-позитивными HNSCC. Мутации HLA встречаются с частотой <10% в HPV-негативных HNSCC, тогда как HPV-позитивные опухоли часто несут мутации генов HLA и B2M и лишены гена TRAF3 (TNF receptor associated factor 3). Дефицит B2M в опухолевых клетках, который приводит к образованию дефектного комплекса HLA-I на клеточной поверхности, признан важнейшим механизмом иммунного уклонения различных солидных опухолей. HNSCC имеют наиболее иммуносупрессивную опухолевую среду среди злокачественных новообразований, которые ранжируются по количеству неоантигенов в опухоли. Теоретически, каждый пациент с HNSCC — кандидат на терапию ингибиторами ИКТ — должен пройти несколько тестов, в том числе на PD-L1/L2 и вирусные антигены, чтобы идентифицировать терапевтические мишени [56].

Опыт использования ингибиторов онкогенных тирозинкиназ при раке продемонстрировал важность молекулярного и генетического контекста для прогнозирования благоприятного ответа. Однако сценарий с ингибиторами ИКТ намного сложнее, поскольку для определения вероятности ответа может потребоваться комбинация маркеров, а не отдельное изменение. Необходимо идентифицировать прогностические маркеры и разработать алгоритмы, которые, комбинируя генетические/молекулярные профили с клинической и патологической информацией, помогут отобрать пациентов, которые будут отвечать на лечение ингибиторами ИКТ [51].

### **Роль «мягких» и «жестких» молекулярных дефектов HLA-I в иммунотерапии рака**

Имеются убедительные доказательства важной роли Т-лимфоцитов в распознавании и разрушении раковых клеток посредством взаимодействия Т-клеточных рецепторов с мутированными антигенами, представленными в виде пептидов соответствующим аллелем HLA-I. Иммунотерапия моноклональными антителами против молекул, регулирующих цитотоксичность Т-клеток (ИКТ), применяется у пациентов на поздних стадиях заболевания, когда рак уже прогрессировал и метастазировал в отдаленные органы и ткани. Анти-CTLA-4 антитело ипилимумаб удваивает выживаемость пациентов с метастатической меланомой, но только часть пациентов объективно демонстрирует клиническое преимущество. Использование этих антител, например, анти-PD-1 и анти-CTLA-4, позволило достичь регресса метастазов у многих пациентов, особенно

при метастазах меланомы и рака легких. Тем не менее значительная часть пациентов не отвечает на это лечение. Прогрессирование или регресс метастатического поражения у онкологических больных, проходящих иммунотерапию, может определяться изменениями HLA-I, а не типом иммунотерапии. Эти изменения могут быть обратимыми с помощью цитокинов («мягкие») или необратимыми («жесткие»). К жестким относится LOH в области HLA на 6-й хромосоме с одновременной потерей трех аллелей HLA-I — HLA-A, HLA-B и HLA-C. Этот механизм приводит к потере гаплотипа HLA в 35% случаев. Другим механизмом, приводящим к необратимым дефектам HLA, является LOH в гене B2M на хромосоме 15 вместе с точечной мутацией во втором аллеле этого гена на гомологичной хромосоме. Это генетическое повреждение, связанное с полной потерей экспрессии HLA-I, описано при В-клеточных лимфомах, меланомах, КРР с микросателлитной нестабильностью и других типах рака. К мягким изменениям относится координированное подавление экспрессии антигенов HLA-I дефектами в регуляции генов тяжелых цепей HLA-I, B2m и компонентов антиген-процессирующего механизма. Такие аномальные фенотипы HLA-I имеют низкие уровни мРНК этих генов, которые могут быть исправлены *in vitro* и *in vivo* с помощью цитокинов типа Th1 [13].

Противоопухолевая активность ингибиторов ИКТ коррелирует с HLA-I-зависимой иммунной активностью Т-клеток CD8+. Обследование больных раком, получавших препараты против CTLA-4, PD-1/PD-L1 или их комбинацию, показало, что ингибиторы ИКТ, блокирующие ассоциированный с ЦТЛ белок CTLA-4, белок PD-1 или его лиганд PD-1L, заметно улучшили результаты лечения пациентов с различными типами рака, включая прогрессирующую меланому и НМРЛ в метастатической стадии. Однако распространена устойчивость к лечению. На клинический результат терапии ингибиторами ИКТ влияют специфичный для пациента генотип HLA-I и соматические изменения в опухолях [8].

Иммунотерапия модифицирует среду опухоли и индуцирует секрецию цитокинов Th1, таких как IFN и TNF, которые могут активировать молекулы HLA-I и II и восстанавливать антигенную презентацию опухолевых клеток. Различные клональные популяции праймированных Т-клеток снова могут распознавать опухолевые антигены. Это явление «распространения эпитопа» является четким признаком того, что иммунотерапия может повысить распознавание опухолевых клеток Т-клетками. Экспрессия HLA-I может быть восстановлена толь-

ко тогда, когда молекулярный механизм, ответственный за подавление HLA-I, обратим («мягкий»). Опухоль поддерживает HLA-I-негативный фенотип и прогрессирует, когда молекулярный механизм необратим («жесткий»). Действительно, метастазы меланомы, прогрессирующие после иммунотерапии, блокирующей иммунные контрольные точки, несут мутации в гене *B2M* и *LOH* в хромосомах 6 и 15 [21].

### **Иммунотерапия на основе CD4+ Т-лимфоцитов**

**Презентация антигена молекулами HLA-II и активация Т-лимфоцитов CD4+.** Активация наивных CD4+ Т-лимфоцитов инициируется взаимодействием Т-клеточных рецепторов (TCR) со специфическими комплексами пептид/HLA-II (pHLA-II), представленными профессиональными АПК. Тесный контакт между Т-клеткой и АПК приводит к образованию специализированной структуры, называемой иммунологическим синапсом. Чтобы полностью праймировать CD4+ Т-лимфоцит, антигенный сигнал усиливается взаимодействием АПК с коstimулирующими молекулами CD28, CD80 и CD86 и цитокинами. Молекула CD40 на АПК, которая связывает CD40L на активированных Т-клетках, также критически важна для ответов CD4+ Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты CD4+ дифференцируются в различные субпопуляции Т-хелперов, характеризующиеся различными профилями секреции цитокинов, которые наделяют их эффекторными функциями, адаптированными к различным инфекционным и эндогенным угрозам. Регуляторные Т-лимфоциты CD4+ являются одной из специализированных субпопуляций, которая играет фундаментальную роль в организации ЦТЛ и В-клеточных ответов. Манипулирование эффекторными или регуляторными реакциями Т-лимфоцитов CD4+ является перспективной стратегией иммунотерапии и, соответственно, хронических вирусных инфекций и рака или тяжелых аутоиммунных заболеваний [32].

**Роль CD4+ Т-лимфоцитов в противоопухолевых адаптивных ответах.** CD8+ Т-клетки считаются основными эффекторными клетками противоопухолевого иммунологического надзора, способными убивать опухолевые клетки и секретировать иммуностимулирующие цитокины. Клинические испытания адаптивной клеточной терапии в основном сосредоточены на эффекторных клетках CD8+, и очень мало исследований посвящено изучению терапевтического потенциала Т-лимфоцитов CD4+. Тем не менее помощь CD4+ Т-клеток имеет решающее значение для поддержания функций CD8+

Т-лимфоцитов во время противоопухолевого ответа и хронической инфекции [57]. Т-лимфоциты CD4+ необходимы для полной активации дендритных клеток, которые эффективно праймируют Т-клетки CD8+. Антигенная презентация и коstimуляция дендритных клеток происходит при взаимодействии CD40L–CD40 между активированными CD4+ Т-клетками и дендритными клетками [58], которое приводит к продукции хемокинов для привлечения наивных CD8+ Т-лимфоцитов к несущим антиген АПК в лимфоидных органах. «Лицензированные» дендритные клетки обеспечивают аутокринную секрецию IL-2 Т-клетками памяти CD8+. Хелперные Т-клетки CD4+ также стимулируют выработку IL-15 дендритными клетками, что способствует индукции долгоживущих Т-лимфоцитов CD8+ за счет увеличения экспрессии антиапоптотической молекулы Bcl-xL. Анализ генной экспрессии в биоптатах КРР показал, что инфильтрация опухоли CXCL13-продуцирующими Tfh (T follicular helper) CD4+ и В-клетками коррелирует с предоперационным ответом на химиотерапию и безрецидивной выживаемостью пациентов [32]. Инъекция  $10^7$ – $10^{11}$  аутологичных Т-клеток CD4+, несущих HLA-DPB1\*0401-рестриктированный TCR-трансген, который распознает опухолевый антиген MAGE-A3 (melanoma-associated antigen-A3), привела к полной или частичной ремиссии у некоторых пациентов с метастатическими солидными опухолями [59].

Технология секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), которая обнаруживает мутации генов HLA и *B2M* в рецидивирующих метастатических поражениях, дала возможность охарактеризовать мутации в опухоли пациента и потенциально иммуногенные неоантигены при многих раковых заболеваниях [60, 61]. Р.А. Ott и соавт. идентифицировали неоантигены у пациентов с прогрессирующей меланомой и вакцинировали их пулом длинных синтетических пептидов, полученных из предсказанных *in silico* (компьютерное моделирование эксперимента) неоантигенов [62]. Рецидивов через 25 мес после лечения не наблюдалось у 4 пациентов.

**Иммунотерапия на основе регуляторных Т-лимфоцитов CD4+.** На мышинной модели показано, что адаптивная иммунотерапия, использующая иммуносупрессивные свойства регуляторных Т-лимфоцитов CD4+, является перспективной терапевтической стратегией против реакции «трансплантат против хозяина» или отторжения аллотрансплантата. Этот тип стратегии имеет преимущества, позволяющие точно определять фенотип и функции инфузирова-

ных клеток и избегать токсичности иммунодепрессантов. CD4+ CD25+ Treg периферической крови человека являются основным источником такой клеточной терапии, но они составляют только 1–2% человеческих Т-лимфоцитов CD4+. Трансляция подхода от исследований на мышах к людям требует эффективных протоколов генерирования большого количества высокоочищенных Treg [32].

Недостатком использования поликлональных Treg в иммунотерапии является риск индукции общей иммуносупрессии, нарушающей полезные иммунные реакции. Антигенспецифичные Treg значительно эффективнее поликлональных в моделях на животных. Чтобы генерировать антигенспецифичные Treg, поликлональные CD4+ CD25+ Т-клетки можно стимулировать их антигеннагруженными АПК или трансдуцировать вирусным вектором для экспрессии TCR, распознающего специфический пептид. Химерные антигенные рецепторы (chimeric antigen receptor, CAR), предназначенные для перенаправления человеческих Treg к донорской молекуле HLA-A2, успешно использованы для предотвращения отторжения в модели ксенотрансплантата кожи. Иммунорегуляторные стратегии, которые уже доказали свою клиническую эффективность, могут быть объединены с адаптивной Treg-иммунотерапией [32].

### 3. НК

Естественные клетки-киллеры, как и другие клетки врожденного иммунитета, играют важную роль в противоопухолевом иммунологическом надзоре, участвуя в контроле роста опухоли и предотвращении метастазирования [63]. Противоопухолевый эффект НК связан как с прямой цитолитической активностью, так и с продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов и экспрессией рецепторов для цитокинов и хемокинов, активирующих другие эффекторные клетки и стимулирующих адаптивные ответы Th1. Активация и функция НК регулируются балансом сигналов от HLA-I-специфичных ингибирующих и активирующих рецепторов, распознающих лиганды, экспрессируемые *de novo* в опухолевых клетках. Клетки НК классифицируются как лимфоциты на основании их происхождения из общей лимфоидной клетки-предшественника в костном мозге. Однако, в отличие от Т- и В-лимфоцитов, они не экспрессируют антигенспецифичные рецепторы клеточной поверхности, кодируемые rearrанжированными генами, и считаются участниками врожденного иммунитета — цитотоксичными лимфоидными клетками врожденного иммунного

ответа. Многочисленные сообщения указывают на то, что НК дисфункциональны при раке и характеризуются либо анергией, либо пониженной цитотоксичностью. Это может объяснить, почему НК редко проникают в солидные опухоли и в основном ограничиваются стромой по краям опухоли, даже в случаях HLA-I-негативных опухолей [14]. Хотя НК-клетки проявляют сильную противоопухолевую активность, микросреда опухоли может резко ингибировать их эффекторные функции. Этот ингибирующий эффект, обусловленный опухолевыми клетками, заключается в подавлении экспрессии поверхностных рецепторов и в экспрессии *de novo* ИКТ (прежде всего PD-1) [63].

Подобно Т-лимфоцитам, НК экспрессируют поверхностные рецепторы, которые можно блокировать моноклональными антителами в терапевтических целях. Первой была идентифицирована иммунная контрольная точка НК — иммуноглобулиноподобный рецептор KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor), специфичный для аллотипических детерминант молекул HLA-I. Идентифицирован дополнительный рецептор, взаимодействующий с молекулами HLA-I, — HLA-E-специфичный гетеродимер CD94/NKG2A. Терапевтические антитела против HLA-I-специфичных ингибирующих рецепторов анти-pan-KIR2D лирилумаб и анти-NKG2A монализумаб нарушают взаимодействие KIR и NKG2A с HLA-I и индуцируют цитотоксическую активность противоопухолевых НК. НК экспрессируют и другие ингибирующие контрольные точки: TIGIT (T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domains), мембранный иммуноглобулин CD96/TACTILE (T cell activation, increased late expression), LAG-3 (lymphocyte activating 3) и TIM-3 (T-cell immunoglobulin mucin-3), экспрессия которых повышена на опухоли-ассоциированных НК и/или Т-клетках при различных злокачественных новообразованиях. Блокада этих белков индуцирует противоопухолевую иммунную активность. Блокада CD96 в монотерапии или в комбинации с анти-PD-1, анти-CTLA-4 или доксорубицином способствует активности НК (секреции IFN- $\gamma$ ) и ингибирует метастазирование. Высокоаффинные лиганды для LAG-3 представляют собой молекулы HLA-II, которые в основном экспрессируются АПК и некоторыми раковыми клетками. Эти рецепторы считаются потенциальными мишенями для иммунотерапии и проходят клинические исследования в комбинации со стандартной химиотерапией и ингибиторами ИКТ. Экспрессия TIM-3 на НК может иметь разные и противоположные эффекты, что связано с экспрессией

не только на NK, но и на Treg, и с существованием множества его лигандов. Блокада этих рецепторов приводит к увеличению цитотоксичности NK [49].

Адаптивные NK — гетерогенная субпопуляция NK с уникальной фенотипической и функциональной характеристикой: определенной эпигенетической сигнатурой, изменениями ключевых факторов транскрипции, сигнальных адаптеров и рецепторов клеточной поверхности. Общей для адаптивных NK является экспрессия активирующего гетеродимерного лектиноподобного рецептора CD94/NKG2C, который связывается с HLA-E, презентующим определенный набор пептидов. Этот фенотип сопровождается экспансией, напоминающей клональные T-клеточные ответы [23].

Установлена критически важная роль пептидов, прежде всего пептида лидерной последовательности HLA-G, представленного на HLA-E, в регуляции адаптивных NK. Неклассическая молекула HLA-I HLA-E играет тройственную роль в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Во-первых, молекулы HLA-E, нагруженные пептидами из различных лидерных последовательностей HLA-I, блокируют обычные NK, экспрессирующие ингибирующий рецептор NKG2A/CD94. Во-вторых, молекулы HLA-E, нагруженные лидерным пептидом HLA-G, обладают способностью индуцировать адаптивные NK, экспрессирующие активирующий рецептор NKG2C/CD94. В-третьих, молекулы HLA-E, презентующие различные эндогенные и вирусные пептиды, могут быть лигандами для цитотоксичных T-клеток CD8+, экспрессирующих T-клеточные рецепторы  $\alpha\beta$ . NKG2A-экспрессирующие NK, циркулирующие через кровеносные сосуды и лимфоидные ткани, постоянно подвергаются ингибирующим стимулам. Аллотип HLA-E<sup>A</sup> (HLA-E\*01:01 Arg), нагруженный пептидами, демонстрирует стабильно более низкую поверхностную экспрессию, чем HLA-E<sup>G</sup> (HLA-E\*01:03 Gly). Это означает, что фоновое взаимодействие с NKG2A/C будет очень низким у гомозигот HLA-E<sup>A</sup>, что может снизить порог ингибирования/активации NKG2A/C-экспрессирующих NK, а также T-клеток NKG2A+.

Лиганды HLA-E для рецепторов семейства NKG2 обычно образуются после загрузки молекул HLA-E 9-мерными пептидами из лидерных последовательностей различных аллотипов HLA-A, B и C, а также HLA-G. Таким образом, молекулы HLA-E контролируют биосинтез большинства полиморфных аллотипов класса Ia, а также HLA-G и регулируют активность NK. Лидерный пептид VMAPRTLFL из антигена HLA-G в комплексе

с HLA-E играет доминирующую роль в индукции цитотоксической активности NK NKG2C+, использующих пептидактивированные и экспрессирующие HLA-E\*01:01 B-лимфобластоидные клетки как стимуляторы. С помощью микросфер, заряженных нагруженными пептидом молекулами HLA-E\*01:03, A. Rölle и соавт. показали, что только комплекс HLA-E/pHLA-G способен индуцировать секрецию IFN- $\gamma$ , пролиферацию и антителозависимые ответы NK NKG2C+. В свете чрезвычайной пептидной специфичности адаптивных NK авторы предполагают, что взаимодействие HLA-E/NKG2C является молекулярной основой меж- и внутрииндивидуальной гетерогенности адаптивных NK [23].

Высокая экспрессия неклассических молекул HLA-I в опухоли часто связана с плохим клиническим прогнозом, что делает перспективным использование NK NKG2C+ в клеточной иммунотерапии таких злокачественных новообразований. Учитывая способность адаптивных NK опосредовать антителозависимые ответы, их можно сочетать с терапевтическим вмешательством, основанным на моноклональных антителах. Начата разработка клинических протоколов для использования адаптивных NK в клеточной терапии лейкоза [64]. Экспансия клеток NKG2C+, экспрессирующих HLA-E, является успешной стратегией для пролиферации функциональных популяций адаптивных NK [23].

Воспаленная («горячая») опухоль содержит инфильтраты различных типов иммунных клеток, включая T-лимфоциты CD8+ и CD4+, в отличие от микросреды невоспаленной («холодной») опухоли [65]. Чтобы инициировать активацию ЦТЛ CD8+, антиген должен быть представлен им HLA-I опухолевых клеток. Таким образом, уровни экспрессии молекул HLA-I на опухолевых клетках также могут указывать на состояние иммунологической микросреды опухоли [66]. PD-L1 принимает непосредственное участие в подавлении функциональной активности T-лимфоцитов и NK PD-1+ [67]. NK и T-клетки становятся бессильными, когда они особенно нужны. Низкие уровни ЦТЛ, HLA-I и экспрессия PD-L1 в опухоли связаны с высокой степенью иммунной толерантности. Специфические метаболические и цитокиновые паттерны опухолевых клеток связаны с иммуносупрессивной средой и их способностью избегать иммунного надзора. К ним относится экспрессия ангиогенного фактора VEGF, который активирует экспрессию PD-1, CTLA-4 и TIM-3, а также TGF $\beta$ , который усиливает функцию регуляторных T-клеток, ослабляя при этом функцию цитотоксичных T-клеток и NK [68].

До 2/3 случаев НМРЛ ранних стадий (плоскоклеточного рака и аденокарциномы) либо полностью негативны, либо экспрессируют низкие уровни HLA-I и  $\beta$ -микроглобулина. Уровни HLA-I, PD-L1 и внутриопухолевой инфильтрации ЦТЛ ассоциированы с ответом на ингибиторы ИКТ [69].

### **Ингибиторы иммунных контрольных точек и НК**

Нарушение цитотоксической активности НК связано с более высоким риском развития рака. Это знание побудило использовать НК для лечения больных раком. Идентификация рецепторов KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor/p49/CD158d) и NKG2A (NK group 2 member A), ингибирующих HLA-I-специфичные НК, обеспечила молекулярную основу для выяснения механизма, посредством которого НК убивают трансформированные клетки при сохранении нормальных клеток. Прямые взаимодействия между ингибирующими рецепторами НК и их лигандами HLA-I позволяют клеткам НК отличать здоровые клетки от трансформированных, которые часто демонстрируют измененную экспрессию молекул HLA-I. НК могут убивать раковые клетки, которые утратили или экспрессируют недостаточно молекул HLA-I, но не клетки, поддерживающие их экспрессию, что позволяет использовать моноклональные антитела против KIR или против NKG2A, чтобы блокировать ингибирующие сигналы, генерируемые этими рецепторами, и восстанавливать активность противоопухолевых НК. Опосредованное моноклональными антителами нарушение взаимодействия рецептор/лиганд отменяет функциональное ингибирование и восстанавливает противоопухолевую цитотоксическую активность, приводя к длительному регрессу опухоли. Это новая иммунотерапевтическая стратегия, известная как «блокада иммунных контрольных точек». В настоящее время эти антитела проходят клинические испытания при лечении гематологических и солидных опухолей. Однако в последнее время появился более сложный сценарий. НК могут экспрессировать дополнительные рецепторы ИКТ, включая PD-1, который был первоначально описан на Т-лимфоцитах, чьи лиганды (PD-1L) обычно экспрессируются на опухолевых клетках. Активация НК и их эффекторные функции находятся под контролем различных ИКТ, и их одновременная экспрессия обеспечивает дополнительные уровни подавления противоопухолевых ответов клеток НК [49, 67].

Анти-CTLA-4 антитело ипилимумаб был первым из этого класса иммунотерапевтических средств, которые стали доступны в клинической практике,

получив одобрение FDA США для лечения метастатической меланомы [70], а первым разрушающим взаимодействие PD-1/PD-L1 агентом, одобренным для лечения солидных опухолей, было моноклональное антитело ниволумаб против PD-1; впоследствии в клиническую практику внедрено еще несколько блокаторов PD-1/PD-L1. Другие в настоящее время проходят клинические испытания по лечению различных солидных и гематологических злокачественных новообразований, включая НМРЛ, меланому, рак головы и шеи, почечно-клеточный рак, уротелиальную карциному, лимфому Ходжкина. Кроме того, изучены в клинических испытаниях и внедряются в клиническую практику некоторые комбинированные методы лечения, в частности, в отношении НМРЛ, включая комбинации ниволумаба и ипилимумаба с химиотерапией на основе платины в сочетании с анти-PD-1 пембролизумабом или анти-PD-L1 атезолизумабом и антиангиогенным бевацизумабом [71]. Использование анти-PD-L1 дурвалумаба после химио-радиотерапии неоперабельного местно-распространенного НМРЛ, привело к значительному увеличению общей и безрецидивной выживаемости [72].

Экспрессия PD-L1 клетками опухоли может влиять на клиническое решение о лечении пациентов ингибиторами ИКТ; для назначения пембролизумаба в качестве терапии первой линии при прогрессирующем НМРЛ необходим уровень экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$ ; для введения пембролизумаба во второй и последующих линиях терапии и для введения дурвалумаба после химио-радиотерапии при локально распространенном НМРЛ необходима экспрессия PD-L1, по меньшей мере 1%. Однако не всегда биоптаты опухоли могут дать адекватную информацию о фактической экспрессии PD-L1 [73]. Эффективность монотерапии ниволумабом или атезолизумабом при ранее пролеченном НМРЛ не зависит от экспрессии PD-L1. Аналогичным образом, экспрессия PD-L1 не влияет на результаты лечения по комбинированным схемам с несколькими агентами, блокирующими иммунную контрольную точку, такими как ипилимумаб + ниволумаб, при солидных опухолях, включая почечно-клеточный рак, НМРЛ и меланому, или с использованием химиотерапии на основе платины + ингибитор PD-1 или PD-L1 при НМРЛ [74–77]. Эти данные предполагают, что другие факторы, кроме простого процента опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, играют роль в клинической эффективности блокады иммунной контрольной точки [78]. Действительно, помимо опухолевых клеток, другие типы клеток также кон-

ститутивно экспрессируют PD-L1 или могут повышать его экспрессию при стимуляции воспалительными цитокинами, включая IFN- $\gamma$ . Это означает, что PD-L1 из опухоли и других компартментов действуют совместно, ослабляя противоопухолевый иммунный ответ [79]. Для оптимальной иммунотерапии при почечно-клеточном раке и НМРЛ необходимо учитывать и экспрессию PD-L2 [80, 81].

Эффект блокады PD-1/PD-L1 связан с восстановлением активности ЦТЛ и NK и уничтожением опухолевых клеток, экспрессирующих молекулы HLA-I. Частичная или полная потеря экспрессии HLA-I является одним из наиболее частых механизмов уклонения от иммунного надзора различных типов опухолей. NK распознают опухоли, которые избегают опосредованного Т-клетками уничтожения благодаря аномальной или отсутствующей экспрессии HLA-I [49]. Использование моноклональных антител в качестве ингибиторов ИКТ, включая PD-1, CTLA-4, HLA-I-специфичных KIR и NKG2A, является настоящей революцией в терапии опухолей. Поскольку PD-1 экспрессируется не только опухоль-ассоциированными Т-клетками, но и NK-клетками, его блокирование может высвободить NK-клетки, играющие эффекторную роль в отношении HLA-I-дефицитных опухолей, которые не обнаруживаются Т-клетками [63].

Клетки NK PD-1+ обнаружены в периферической крови онкологических пациентов. Субпопуляция NK увеличена в микросреде опухоли, что предполагает ее накопление/индукцию в этом компартменте. Особенности опухоль-ассоциированных NK PD-1+ отличаются от характеристик субпопуляции у здоровых доноров [82]. Экспрессию PD-1 может индуцировать на поверхности NK постоянная стимуляция опухолевыми клетками, экспрессирующими лиганды рецепторов NK и другие факторы (включая VEGFA и эндогенные глюкокортикоиды). Этот фенотип коррелирует с нарушением функций NK (цитотоксичности, пролиферации и продукции цитокинов), которые могут быть частично восстановлены разрушением взаимодействия PD-1/PD-L1 антителами [83]. Одновременная экспрессия различных ИКТ обеспечивает множественные уровни подавления противоопухолевой активности NK. Эти клетки являются респондерами на блокаду PD-1 [67], их удаление отменяет противоопухолевую эффективность анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапии, особенно против опухолевых клеток с дефицитом HLA-I. В настоящее время проводятся клинические испытания, в которых анти-NKG2A (монализумаб) или анти-KIR (лирилумаб) антитела используются

в комбинированной терапии с анти-PD-1 (ниволумабом) для комплексного восстановления цитолитической активности NK против различных типов солидных опухолей [84].

Иммунотерапия рака с использованием NK включает в себя инфузию цитокинов IL-2 или IL-15, индуцирующих активацию и пролиферацию NK, экспрессия которых часто нарушена у раковых пациентов, а также комбинированную терапию, например, IL-15 с ингибиторами ИКТ. Иммунотерапия активированными NK влияет на некоторые метастазы меланомы (в легких), не затрагивая другие локализации. Ограниченные возможности этого вида терапии заставили разрабатывать новый подход в области адоптивной клеточной терапии, который заключается в создании NK, экспрессирующих химерные опухолевые антигены (chimeric antigen receptor, CAR) (CAR-NK). Клетки CAR-NK, таргетирующие опухолевые антигены, обладают высокой цитолитической активностью и способностью к специфическому хомингу, не вызывают болезнь «трансплатат против хозяина» и могут быть получены от неродственных доноров, преодолевая таким образом основные ограничения аутологичной Т-клеточной терапии (время, необходимое для подготовки, и высокие затраты) [85–87]. Важно, что в случае потери опухолевого антигена-мишени клетки CAR-NK все еще могут проявлять противоопухолевую активность, особенно в отсутствие комплексов KIR/HLA. Клетки CAR-NK, генетически модифицированные для гиперэкспрессии либо молекул, обеспечивающих уничтожение опухолей, либо цитокинов, способных поддерживать пролиферацию и/или функцию NK (например, IL-15), представляют собой ценный инструмент адоптивной клеточной терапии рака [63, 88, 89].

Еще один иммунотерапевтический подход основан на использовании микроРНК. Например, hsa-miR-146a-5p негативно регулирует поверхностную экспрессию некоторых KIR [90], miR-148a-3p и miR-873 негативно регулируют экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках [91, 92] и усиливают цитотоксичность NK. Таким образом, регуляторные оси микроРНК/мишень могут служить дополнительным инструментом в терапии опухолей.

## Генетика противоопухолевого иммунного ответа

### 1. Неоантигены. Слитные гены

Прогрессирование опухоли обычно сопровождается накоплением соматических мутаций в кодирующих областях генов. Некоторые из них приводят

к появлению новых ассоциированных с опухолью антигенов (неоантигенов), предъявляемых раковыми клетками иммунной системе. Поскольку распознавание антигенов необходимо для эффективного иммунного ответа, идентификация неоантигенов из трансформированных клеток имеет важное значение для иммунотерапии. Многочисленные исследовательские группы проводят экспериментальные и клинические испытания противоопухолевых вакцин, которые генерируют неоантигенспецифичные иммунные ответы. Количество и качество неоантигенов имеют прогностическое значение для клинических результатов иммунотерапии с использованием блокады иммунной контрольной точки.

Иммунная система млекопитающих обладает способностью отторгать раковые клетки посредством распознавания иммуностимулирующих неоантигенов и индукции Т-клеточной цитотоксичности. Этот механизм является основой иммунотерапии рака, включая ингибиторы ИКТ и адоптивную Т-клеточную терапию. Однако большинство пациентов не получает клинической пользы от этих методов лечения. Требуется улучшенная идентификация опухолевых неоантигенов, которые вызывают Т-клеточные ответы, чтобы увеличить эффективность иммунотерапии рака.

Противоопухолевый иммунитет обусловлен дискриминацией между «своим» и «не своим» и отторжением опухолевых клеток, экспрессирующих «не свои» антигены. Многие иммунотерапевтические методы используют опухолевые неоантигены, возникающие в результате соматических мутаций. Источником иммуногенных неоантигенов является реаранжировка и слияние генов, которые приводят к образованию химерных онкогенов. Некоторые типы рака с низкой мутационной нагрузкой характеризуются клональными онкогенными факторами, которые являются продуктами слияния генов. Такие «слитные» неоантигены, которые, по прогнозам *in silico* (компьютерное моделирование эксперимента), будут связываться с HLA, обнаружены в 24% (1404/5825) образцов опухолей 30 типов. Ответ опухоли на блокаду иммунной контрольной точки коррелирует не только с мутационной нагрузкой, но и с клональностью возникших в результате мутаций неоантигенов. Гибридные пептиды из этих неоантигенов могут генерировать эффективные антигены для регресса опухоли, которые, как ожидается, будут более иммунологически чуждыми, чем возникающие в результате миссенс-мутации [93]. Анализ данных о раковых опухолях, включая опухоли, леченные ингибиторами ИКТ, обнаружил доказатель-

ства негативной селекции клеток, экспрессирующих неоантигены, полученные из слитных онкогенов. Эти результаты имеют значение для таргетирования слитных генов при раке, который иначе был бы менее готов к ответу на иммунотерапию, включая опухоли с низкой мутационной нагрузкой и минимальной иммунной инфильтрацией [94].

У пациента с HPV-негативным плоскоклеточным раком головы и шеи, возникшим у основания черепа, с метастазами в легких, получен исключительный ответ на иммунотерапию. Первичная опухоль была неоперабельной. После обнаружения отдаленных метастазов пациент прошел курс химиотерапии платиной и 5-фторурацилом, который первоначально привёл к стабилизации в течение 1 года, но с последующим прогрессированием заболевания. После химиотерапии пациент начал лечение пембролизумабом, который индуцировал полный регресс заболевания через 8 мес. Пациент оставался в ремиссии 29 мес наблюдения. Микросреда опухоли демонстрировала низкую инфильтрацию иммунных клеток, большинство из которых были Т-клетками CD3+CD8+. Полногеномное секвенирование ДНК из замороженного образца первичной опухоли (полученного до иммунотерапии) выявило низкую частоту мутаций и неоантиген — слитный ген *DEK-AFF2*. Ген *DEK* обладает онкогенными свойствами в отношении HNSCC и других типов рака, а слияние *DEK-AFF2* было ведущим событием в патогенезе этой опухоли. Пептиды длиной 9 аминокислот из таких белков, согласно прогнозу *in silico*, должны связываться с пациентоспецифичными HLA (A\*02:01, A\*26:01, B\*35:01, B\*38:01, C\*04:01 и C\*12:03). Пептид из химерного белка *DEK-AFF2* (DKESSEEEVS) стабилизировал эти молекулы и стимулировал активацию Т-клеток CD8+ и секрецию IFN- $\gamma$ . Никакой другой пептид не вызывал эти ответы. Эти данные указывают на то, что иммунодоминантный эпитоп, вызвавший регресс метастазов у пациента, был получен из слитного гена *DEK-AFF2*. Наиболее распространенный Т-клеточный клон, идентифицированный как DKESSEEEVS-реактивные Т-клетки, не был выявлен в опухоли перед лечением, но был обнаружен в крови в процессе терапии, уменьшился по мере того, как опухоль отреагировала на лечение, но оставался через 21 мес после терапии. Эти данные согласуются с неоантигенспецифичным Т-клеточным ответом, возникающим во время регресса опухоли [94], а также с тем, что Т-клетки, реагирующие на опухоль, не обнаруживаются во внутриопухолевом репертуаре, но появляются во время индуцированного иммунотерапией регресса опухоли [95].

В 60% аденокарцином (тип опухолей головы и шеи с низкой мутационной нагрузкой и минимальной иммунной инфильтрацией) встречается слитный ген *MYB-NFIB* или *MYBL1-NFIB*. Три пептида из химерного белка *MYB-NFIB* (SLASPLQSWYL, SLASPLQPT, QFIDSSWYL) и один пептид из *NFIB-MYB* (MMYSPICLTQT) оказались способны связываться антигеном HLA-A\*02:01. Пептид QFDISSWYL индуцировал секрецию IFN- $\gamma$  Т-клетками пациента и экспрессию маркера Т-клеточной активации PD-1 на Т-клетках CD3+ и CD8+. Продемонстрирована пептидспецифичная экспансия CD8+ Т-клеток. Неоантигенспецифичные Т-клеточные ответы на опухоль-ассоциированные слитные пептиды могут индуцироваться в Т-клеточном репертуаре здоровых доноров. Это подразумевает, что слитный неоантиген может вызывать Т-клеточный ответ из независимого источника, если аутологичные Т-клетки пациента не демонстрируют реактивность [94].

Лимфоцитарная инфильтрация опухоли, в частности инфильтрация клеток Th1, негативно коррелирует с вероятностью экспрессии слитного неоантигена. На каждые 10% увеличения фракции лейкоцитов вероятность обнаружения слитного неоантигена снижается на 7,5%. Эти данные согласуются с процессом иммуноредактирования, приводящим к отбору неоантигенов. Другой характеристикой опухолей, связанной с уклонением от иммунитета, является соматическая потеря гетерозиготности в локусе HLA (LOH-HLA). LOH-HLA ассоциирована с более высокой вероятностью присутствия слитного неоантигена, что указывает на значимую обратную связь между показателями адаптивного иммунитета и присутствием слитного неоантигена. Слитные неоантигены чаще встречаются в опухолях с более истощенной иммунной средой или потерей HLA. Важное предостережение заключается в том, что этот анализ основан на предсказаниях связывания неоантигена *in silico* и поэтому не может доказать, что иммуноредактирование является детерминирующим механизмом. Тем не менее эти данные согласуются с наблюдениями, что адаптивная иммунная система может редактировать или ограничивать возникновение иммуногенных мутаций в опухолях. Соматические мутации и неоантигены чаще всего возникают в контексте низких показателей инфильтрации Т-клеток CD8+, мутаций или дефектной презентации HLA-I [96]. Преимущество таргетирования слитных неоантигенов, которые являются онкогенными факторами, состоит в том, что иммунная система воспринимает их как чужеродные, а опухоли не снижают их экспрессию [94].

Неоантигены возникают в результате генетических (соматических мутаций и транслокаций) и эпигенетических [94, 97–99], а также транскриптомных aberrаций, включая гиперэкспрессию канцероспецифичных генов, альтернативный сплайсинг, удержание интронов в транскрипте, преждевременное окончание транскрипции, повторное прохождение стоп-кодона рибосомами и преждевременное окончание трансляции. Вирусиндуцированные злокачественные новообразования, например HPV+ и ВЭБ+ опухоли, генерируют сильный иммунный ответ из-за презентации вирусных антигенов [100]. Канцероспецифичные посттрансляционные модификации белка (фосфорилирование, ацетилирование, метилирование, цитруллинирование и т.д.) также являются потенциальным источником неоантигенов. Гиперактивность протеинкиназ, гистонацетилаз и метилаз может продуцировать иммуногенные опухолеспецифичные неоантигены [101, 102].

Неоантигены различаются аффинностью к HLA, уровнем экспрессии, дифференциальным распознаванием Т-клеточными рецепторами, цитотоксическими и цитокиновыми ответами. Кроме того, в отличие от ОАА, неоантигены обладают избирательным потенциалом вызывать ответы опухолевых Т-клеток, что делает их привлекательным элементом для включения в противораковые вакцины. По мере того, как мутационный ландшафт опухоли развивается при продолжающейся иммунотерапии, иммунная система может приспосабливаться, изменяя специфичность инфильтрирующих клонов Т-клеток [103–105]. Идентификация иммуногенных опухолевых неоантигенов имеет ключевое значение для этого вида терапии.

Таким образом, в настоящее время средство HLA-I является единственным параметром, который можно с некоторой достоверностью предсказать *in silico*, используя последовательности неоантигена и аллельные последовательности HLA пациента. Концепция «качества неоантигена» [106] сочетает в себе биофизические, химические и вычислительные свойства неоантигена, которые повышают вероятность эффективного противоопухолевого иммунного ответа, такие как средство неоантигена к HLA, avidность комплекса пептид-HLA к распознающему TCR, тип Т-клеток, реагирующих на неоантиген, и сходство последовательностей с известными высокоиммуногенными эпитопами. Этот параметр критически важен при отборе респондеров для терапии ингибиторами ИКТ [50].

Т-клетки праймируются антиген-презентирующими клетками, которые поглощают опухолевые

антигены и превращают их в более мелкие пептиды, презентуемые молекулами HLA класса I и II. Пептиды длиной 9–12 аминокислотных остатков транспортируются из цитозоля с помощью специального белкового механизма (transporter associated with antigen presentation, TAP) и загружаются в молекулы HLA-I внутри эндоплазматического ретикулума [107]. По мере роста опухоли резидентные и мигрирующие дендритные клетки захватывают продукты распада опухолевых клеток и переносят их в дренирующие лимфатические узлы. Там АПК праймируют наивные Т-клетки и обучают их распознавать собранные антигены. В зависимости от субпопуляции АПК, природы антигена и типа процессинга могут быть достигнуты разные ответы — либо ответы CD4+ Т-клеток (Th1, Th2, Th17 и Treg), либо ответы ЦТЛ CD8+. Большинство АПК праймируют наивные Т-клетки CD4+ через HLA-II-презентированные пептиды, в то время как перекрестно-презентирующая субпопуляция дендритных клеток, экспрессирующих рецептор XCR1, однозначно праймирует наивные CD8+ Т-клетки [108, 109]. После праймирования реактивные и размноженные Т-клетки инфильтрируют опухоль и уничтожают ее клетки. Таким образом, в основе иммунного ответа лежат правильный выбор антигена и праймирование Т-клеток [50].

Существуют два подхода неантигенориентированной иммунотерапии — неоантигенные вакцины и неантигенная таргетная Т-клеточная терапия. Завершены или продолжаются несколько клинических испытаний усиления опухолеспецифических ответов посредством неоантигенной вакцинации для индукции пролиферации неоантигенспецифичных Т-клеток CD4+ и CD8+. Некоторые стратегии успешно использовали неоантигенспецифичные CD4+ и CD8+ цитотоксичные Т-клетки для уничтожения солидных опухолей [110, 111]. Например, инфузия  $10^{11}$  HLA-C\*08:02-рестриктированных опухоль-инфильтрирующих аутологичных Т-лимфоцитов CD8+, специфичных для клональных неоантигенов, полученных из онкогена (мутантного *KRAS G12D*), привела к почти полному регрессу опухоли [112]. Установлено участие неоантигенов в эволюции опухоли во время иммунотерапии антителами против молекул контрольных точек [98]. Количество и качество неоантигенов являются прогностическими для исхода блокады контрольных точек [113–119].

Общее число соматических кодирующих мутаций в раковом геноме коррелирует с ответом на ингибиторы ИКТ, так как увеличивает вероятность распознавания неоантигена цитотоксичными Т-клетками.

Гомозиготность по HLA-I и низкая мутационная нагрузка связаны с уменьшением выживаемости пациентов по сравнению с пациентами, гетерозиготными по локусу каждого класса I, и теми, чьи опухоли имели высокую мутационную нагрузку. Комбинированный эффект гетерозиготности по HLA-I и мутационной нагрузки на увеличение выживаемости выше по сравнению с одной мутационной нагрузкой [8].

Несколько инструментов и программ, которые постоянно совершенствуются, разработаны для прогнозирования взаимодействий между эпитопом опухолевого антигена и аллелями HLA классов I и II и выявления неоантигенов из общего пула мутантных пептидов. Наиболее широко применяемый алгоритм прогнозирования NetMHCrap использует комбинацию нескольких искусственных нейронных сетей для прогнозирования сродства пептида к определенным аллелям HLA. Прогнозы на основе NetMHC для опухолевых эпитопов априори лучше для высокочастотных HLA-аллелей, чем для низкочастотных. Одним из способов преодоления этой проблемы является улучшение прогнозов путем тренинга алгоритма на пептидах, элюированных из комплексов HLA моноаллельных раковых клеточных линий и идентифицированных с помощью масс-спектрометрического анализа. Однако сама масс-спектрометрия обладает ограниченной способностью обнаруживать все возможные элюированные антигены, поэтому уровень ложноотрицательных результатов может быть высоким. Данные масс-спектрометрического анализа показывают, что только небольшая доля неоэпитопов представлена на клеточной поверхности. Точность предсказания эпитопа HLA-II, участвующего в презентации опухолевого неоантигена и праймировании Т-клеток CD4+, низка по сравнению с HLA-I в связи с открытостью пептидсвязывающей канавки HLA-II, которая позволяет связывать больший набор пептидов и, следовательно, увеличивать размер наборов данных, необходимых для точного машинного обучения [50].

Не каждый неоантиген, представленный на комплексах HLA-I, обладает способностью индуцировать ответы CD8+ Т-клеток. Стимулирование Т-клеток иммуногенным неоантигеном происходит благодаря взаимодействию комплекса неоантиген–HLA-I с TCR на Т-клетках одного или нескольких клонов и их праймированию. Это обычно приводит к приобретению цитолитической активности и пролиферации Т-клеток CD8+, а также к секреции TNF- $\alpha$  и/или IFN- $\gamma$ , IL-2. Неоантигенспецифичные эффекторные Т-клетки идентифицированы среди мононуклеарных клеток крови после вакцинации или

спонтанной индукции инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Идентификация принципов взаимодействия TCR–неоантиген позволит разработать методы селекции иммуногенных неоантигенов для разработки вакцин, выбора наиболее активного TCR для адоптивной рекомбинантной Т-клеточной терапии и прогнозирования исхода иммунотерапии [50].

## 2. Генетические изменения, влияющие на иммунный ответ

Генетические события, происходящие в ходе развития опухоли, которые способствуют иммуно-толерантности, классифицируются в зависимости от типа функции пораженного гена на две основные группы: (1) мутации контрольных точек иммунного ответа и (2) мутации онкогенов и опухолевых супрессоров. Противоопухолевый иммунитет включает в себя распознавание опухолевых клеток цитотоксичными Т-лимфоцитами и точный баланс между стимулирующими и ингибирующими сигналами. Изменения любого из компонентов каждой из этих функций способствуют уклонению опухоли от иммунного надзора. Инактивация генов, кодирующих белки, которые участвуют в распознавании и презентации антигена и в ответе на IFN- $\gamma$  при раке, свидетельствует о наличии активной генетической селекции для функционального подавления иммунного ответа [51].

### Изменения генов, препятствующие распознаванию и антигенной презентации

Специфичность активации ЦТЛ против опухолевых клеток зависит от распознавания опухолевых неоантигенов, процессированных и презентируемых комплексом HLA-I на поверхности раковых клеток [120]. Распространенность изменений генов HLA-I, возможно, недооценена из-за их высокополиморфной природы, в отличие от *B2M*, который не является полиморфным. Мутации гена *B2M* обнаружены при секвенировании генома различных типов солидных и гематопозитические опухолей. Ген *B2M* инактивирован в 5% всех первичных НМРЛ и SCLC, и наличие мутаций сильно коррелирует с потерей комплекса HLA-I. Мутации потери функции гена *B2M* также участвуют в приобретении устойчивости к лечению ингибиторами ИКТ пациентов с меланомой [21] и НМРЛ [121].

Нарушение функции комплекса HLA-I в опухоли может возникнуть в результате изменений на любой стадии синтеза, сборки или транспортировки на клеточную поверхность любого его компонента. Локализация молекул HLA-I на клеточной поверхности

требует участия множества других белков, включая CANX, CALR, PDIA3, TAP1, TAP2 и TAPBP. Инактивирующие мутации в генах некоторых из этих молекул (например, CALR, PDIA3, TAP1) зарегистрированы при раке легкого [51].

### Изменения генов, влияющие на ответ на IFN- $\gamma$

Растворимый цитокин IFN- $\gamma$  вырабатывается преимущественно Т-лимфоцитами и NK в ответ на различные воспалительные или иммунные стимулы. IFN- $\gamma$  связывается со своим рецептором, который состоит из субъединиц IFNGR1 и IFNGR2, для активации протеинкиназ JAK1 и JAK2 и сигнального белка STAT1, затем транслоцируется в ядро, где связывается со специфическими промоторными элементами и модулирует транскрипцию генов, связанных с иммунным ответом, включая иммунное распознавание и презентацию антигена и PD-L1 [51].

Передача сигналов IFN- $\gamma$  влияет на развитие опухоли, поскольку она может напрямую ингибировать рост опухолевых клеток и способствовать их апоптозу. Генетические дефекты в генах *IFNGR1/2* или *JAK1/2* делают опухолевые клетки невосприимчивыми к IFN- $\gamma$ . При меланоме идентифицированы инактивирующие мутации молекул, которые регулируют ответ на IFN- $\gamma$  (JAK1, JAK2 и IFNGR1) и связаны с устойчивостью к лечению ингибиторами ИКТ [122]. Пациенты с меланомой, у которых опухоли несли потери числа копий в генах, кодирующих компоненты IFN- $\gamma$ -сигналинга, имели самый плохой ответ на лечение анти-CTLA4-антителом ипилимумабом [123]. Мутации потери функции JAK1 и JAK2 и внутригенные гомозиготные делеции затронули 5–10% клеточных линий рака легкого [124]. В соответствии с важностью IFN- $\gamma$ -сигналинга для эффективного иммунологического надзора генная сигнатура ответа на IFN- $\gamma$  становится предиктивным биомаркером для терапии ингибиторами ИКТ [55].

### Другие генетические изменения, влияющие на иммунный ответ

Гены *CD274* (ген, кодирующий PD-L1), *PDCD1LG2* (ген, кодирующий PD-L2) и *JAK2*, находятся в одном хромосомном локусе (9p23-p24.2). В некоторых опухолях наблюдается совместная гиперэкспрессия *JAK2*, *CD274* и *PDCD1LG2*, возможно, из-за существования ампликона, включающего в себя все эти гены. В НМРЛ амплификация *CD274* происходит примерно в 6% опухолей, в ассоциации с высоким уровнем инфильтрации ЦТЛ и длительным ответом на ингибиторы ИКТ [51].

Важным фактором, определяющим иммуногенность, является общее количество соматических мутаций, приобретенных клетками во время развития опухоли. Высокая частота мутаций, влияющих на кодирующие гены, увеличивает вероятность того, что антиген, способный стимулировать иммунный ответ, экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и может распознаваться иммунной системой. Мутационный груз опухоли (tumor mutational burden, ТМВ) рассчитывается как общее количество соматических мутаций, выявленных с помощью высокопроизводительных технологий секвенирования. Высокий ТМВ встречается при раке легких, меланоме, уротелиальном раке и раке прямой кишки с микросателлитной нестабильностью [95]. Высокий уровень ТМВ предсказывает ответ на ингибиторы ИКТ (анти-PD-1 ниволумаб и анти-CTLA-4 ипилимумаб) и увеличивает выживаемость пациентов без прогрессирования заболевания независимо от уровня экспрессии PD-L1 [76]. При прогрессирующих формах рака высокий соматический ТМВ также связан с улучшением общей выживаемости [95]. Однако генетические изменения, активирующие тирозинкиназные рецепторы ростовых факторов, которые активируют множество сигнальных путей, контролирующих ангиогенез и клеточную пролиферацию, связаны с конститутивной экспрессией ИКТ и плохим ответом на иммунотерапию [51]. Например, aberrantная активация онкогена *MET* (mesenchymal epithelial transition factor) в клетках рака легких индуцирует экспрессию генов негативных регуляторов иммунного ответа (*CD274* и *PDCD1LG2*) и факторов ангиогенеза и васкулогенеза (*VEGFA* и *NRPI*), необходимых для иммуносупрессии [124], и ухудшает ответ на ингибиторы ИКТ [125].

Аномалии в других связанных с раком молекулярных путях коррелируют с иммуносупрессивной микросредой. Например, генетическая инактивация опухолевого супрессора *PTEN* (phosphatase and tensin homolog), негативного регулятора сигнального пути PI3K-AKT, связана с конститутивной экспрессией PD-L1 и другими иммуносупрессивными особенностями [126]. Активация PI3K-AKT- и Wnt1-сигналинга индуцирует иммунную резистентность и обратно пропорционально ассоциирована с количеством Т-клеток [127]. Иммунная контрольная точка TIM-3 (T-cell immunoglobulin mucin-3) ингибирует противоопухолевую активность Т-клеток. Блокирование TIM-3 усиливает противоопухолевый иммунитет и увеличивает продукцию IFN- $\gamma$  Т-лимфоцитами. Гиперэкспрессия TIM-3 обнаружена при различных типах рака и является перспективной мишенью иммунотерапии рака [128].

### 3. Роль эпигеномной регуляции в ответе на терапию ИИКТ

За последние два десятилетия наше понимание роли эпигенетических нарушений в развитии рака значительно возросло. Гиперметилирование промоторов генов, которые содержат неоантигенные мутации, идентифицировано как эпигенетический механизм иммуноредактирования [98]. Эпигеномные изменения (метилирование ДНК или модификации гистонов) влияют на иммунотолерантность к раку и ответ на ингибиторы ИКТ. Изучение статуса метилирования 850 000 островков CpG обнаружило, что специфический профиль метилирования CpG, так называемая сигнатура EPIMMUNE, и деметилированный статус фактора Т-клеточной дифференцировки FOXP1 предсказывают благоприятный ответ на анти-PD-1 терапию у пациентов с НМРЛ [126]. В многоцентровом исследовании с участием 142 пациентов из 15 больниц Франции, Испании и Италии с гистологически подтвержденным НМРЛ IV стадии, которые получали анти-PD-1 терапию, установлено, что гены, ответственные за врожденный и адаптивный иммунитет, эпигенетически репрессированы в некоторых опухолях, и их экспрессия может быть реактивирована ДНК-метилирующими агентами, такими как 5-азацитидин и ингибитор гистондеацетилазы энтинонат [129].

Таким образом, генетический профиль дает ценную информацию об основных механизмах, которые позволяют опухолям избегать иммунного ответа организма. В частности, изменения генов компонентов ключевых механизмов, таких как иммунное распознавание, антигенная презентация, ответ на IFN- $\gamma$  и ТМВ, заслуживают включения в клинические испытания ингибиторов ИКТ. Другие хорошо известные онкогены или супрессоры опухолей, такие как *MET* и *STK11*, а также некоторые эпигенетические изменения, также играют роль в приобретении иммунотолерантности опухолями. Расшифровка полного набора внутренних факторов, позволяющих опухолям избежать иммунного надзора организма, окажет влияние на отбор пациентов для лечения ингибиторами ИКТ [51].

### Заключение

HLA представляет собой класс генов в локусе 6p21.3, который имеет решающее значение для индукции иммунного ответа человека. Гены HLA подразделяются на классические или неклассические HLA. Среди классических генов HLA именно гены HLA класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C) и HLA класса II (HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR) связаны с пре-

зентацией антигена. Классический HLA класса I представляет процессированный антиген цитотоксическим T-лимфоцитам (CD8+ T-клеткам) и экспрессируется на всех ядросодержащих клетках организма. HLA-рецепторы класса II экспрессируются только на профессиональных (иммунных) антиген-презентирующих клетках, таких как моноциты/макрофаги, дендритные клетки и В-клетки; они представляют антигены Th-лимфоцитам (T-хелперам CD4+). Рецепторы CD8+ или CD4+ T-клеток образуют связь с комплексом HLA-антиген-пептид, которая инициирует каскад событий, приводящих к клеточному (клеточноопосредованному) или гуморальному (образованию антител) иммунному ответу. Клетки врожденного иммунитета играют защитную роль в контроле роста опухоли и метастазов. Такой противоопухолевый эффект связан как с прямой цитолитической активностью, так и с продукцией цитокинов, активирующих другие эффекторные клетки и стимулирующих полезные адаптивные ответы.

Адаптация опухолевых клеток к защитной функции иммунитета происходит с помощью процесса иммуноредактирования посредством различных молекул, вызывающих иммунное уклонение через нарушение работы антигенпрезентирующего механизма, в том числе через HLA-антигены и контрольные точки иммунитета — молекулы, предназначенные для контроля иммунной толерантности. Иммуноредактирование включает в себя три последовательных фазы: фазу элиминации, при которой иммуногенные опухолевые клетки уничтожаются цитотоксичными иммунными клетками; фазу равновесия, при которой происходит селекция опухолевых клеток с пониженной иммуногенностью; фазу уклонения (избегания), при которой опухоль выходит из-под иммунного контроля, когда иммунная система перестает реагировать на трансформированные клетки. Клинически выявляемые раки представляют собой опухоль в фазе избегания.

В процессе иммуноредактирования опухолевые клетки усиливают поверхностную экспрессию HLA класса II и иммунных контрольных точек и ограничивают тем самым активацию цитотоксичных иммунных клеток. Приобретенная или модифицированная экспрессия молекул иммунной защиты клетками злокачественных опухолей, чтобы избежать обнаружения иммунной системой, используется в качестве мишеней противоопухолевой иммунотерапии. Иммунотерапевтические агенты — это в большинстве случаев моноклональные антитела

против иммунных контрольных точек, эктопически экспрессируемых опухолевыми клетками и играющих роль супрессоров иммунного ответа. Онкоиммунологи убеждены, что необходимо анализировать экспрессию опухолевых антигенов и других молекул, используемых опухолью для уклонения от иммунного надзора, до, во время и после иммунотерапии, чтобы понять, как, когда и почему происходят изменения, повысить эффективность иммунотерапии и минимизировать развитие резистентности к лечению.

### **Дополнительная информация** **Источник финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### **Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **Вклад авторов**

**Щербак С. Г., Голота А. С.** — написание текста статьи; **Шнейдер О. В., Вологжанин Д. А.** — написание и редактирование текста статьи; **Камилова Т. А.** — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### **Author contribution**

**Shcherbak S. G., Golota A. S.** — writing of the article; **Shneider O. V., Vologzhanin D. A.** — revision and writing of the article; **Kamilova T. A.** — search and analytical work, writing, revision of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Список литературы / References

1. Foroni I, Rita Couto A, Bettencourt BF, et al. HLA-E, HLA-F and HLA-G — the non-classical side of the MHC cluster. HLA and associated important diseases. Ed. Yongzhi Xi; 2014. P. 61–109.
2. Zhong C, Cozen W, Bolanos R, et al. The role of HLA variation in lymphoma aetiology and survival. *J Intern Med.* 2019;286(2):154–180. doi: 10.1111/joim.12911
3. Torres MI, Palomeque T, Lorite P. HLA in gastrointestinal inflammatory disorders. HLA and associated important diseases. Ed. Yongzhi Xi, 2014. P. 223–246.
4. Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, et al. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D948–D955. doi: 10.1093/nar/gkz950
5. Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, et al. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D423–431. doi: 10.1093/nar/gku1161
6. Kiyotani K, Mai TH, Nakamura Y. Comparison of exome-based HLA class I genotyping tools: identification of platform-specific genotyping errors. *J Hum Genet.* 2017;62(3):397–405. doi: 10.1038/jhg.2016.141
7. Dias FC, Castelli EC, Collares CV, et al. The role of HLA-G molecule and HLA-G gene polymorphisms in tumors, viral hepatitis, and parasitic diseases. *Front Immunol.* 2015;6:9. doi: 10.3389/fimmu.2015.00009
8. Chowell D, Morris LG, Grigg CM, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* 2018;359(6375):582–587. doi: 10.1126/science.aao4572
9. Perea F, Bernal M, Sanchez-Palencia A, et al. The absence of HLA class I expression in non-small cell lung cancer correlates with the tumor tissue structure and the pattern of T cell infiltration. *Int J Cancer.* 2017;140(4):888–899. doi: 10.1002/ijc.30489
10. Kunimasa K, Goto T. Immunosurveillance and immunoeediting of lung cancer: current perspectives and challenges. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):597. doi: 10.3390/ijms21020597
11. Aptsiauri N, Ruiz-Cabello F, Garrido F. The transition from HLA-I positive to HLA-I negative primary tumors: the road to escape from T-cell responses. *Curr Opin Immunol.* 2018;51:123–132. doi: 10.1016/j.coi.2018.03.006
12. McGranahan N, Swanton C. Cancer evolution constrained by the immune microenvironment. *Cell.* 2017;170(5):825–827. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.012
13. Garrido F, Aptsiauri N. Cancer immune escape: MHC expression in primary tumours versus metastases. *Immunology.* 2019b;158(4):255–266. doi: 10.1111/imm.13114
14. Garrido F, Perea F, Bernal M, Sánchez-Palencia A. The escape of cancer from T cell-mediated immune surveillance: HLA class I loss and tumor tissue architecture. *Vaccines.* 2017;5(1):7. doi: 10.3390/vaccines5010007
15. Garrido F, Ruiz-Cabello F, Aptsiauri N. Rejection versus escape: the tumor MHC dilemma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(2):259–271. doi: 10.1007/s00262-016-1947-x
16. Najafimehr H, Hajizadeh N, Nazemalhosseini-Mojarad E, et al. The role of Human leukocyte antigen class I on patient survival in Gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):728. doi: 10.1038/s41598-020-57582-x
17. Angell TE, Lechner MG, Jang JK, et al. MHC class I loss is a frequent mechanism of immune escape in papillary thyroid cancer that is reversed by interferon and selumetinib treatment in vitro. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6034–6044. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0879
18. Yoshihama S, Roszik J, Downs I, et al. NLRC5/MHC class I transactivator is a target for immune evasion in cancer. *PNAS USA.* 2016;113(21):5999–6004. doi: 10.1073/pnas.1602069113
19. Sucker A, Zhao F, Real B, et al. Genetic evolution of T-cell resistance in the course of melanoma progression. *Clin Cancer Res.* 2014;20(24):6593–6604. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0567
20. Garrido G, Rabasa A, Garrido C, et al. Upregulation of HLA Class I expression on tumor cells by the anti-EGFR antibody nimotuzumab. *Front Pharmacol.* 2017;8:595. doi: 10.3389/fphar.2017.00595
21. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375(9):819–829. doi: 10.1056/NEJMoa1604958
22. Sucker A, Zhao F, Pieper N, et al. Acquired IFN- $\gamma$  resistance impairs anti-tumor immunity and gives rise to T-cell-resistance melanoma lesions. *Nat Commun.* 2017;8:15440. doi: 10.1038/ncomms15440
23. Rölle A, Jäger D, Momburg F. HLA-E peptide repertoire and dimorphism-centerpieces in the adaptive NK cell puzzle? *Front Immunol.* 2018;9:2410. doi: 10.3389/fimmu.2018.02410
24. Zhang Y, Yu S, Han Y, et al. Human leukocyte antigen-G expression and polymorphisms promote cancer development and guide cancer diagnosis/treatment. *Oncol Lett.* 2018;15(1):699–709. doi: 10.3892/ol.2017.7407
25. Klippel ZK, Chou J, Towler AM, et al. Immune escape from NY-ESO-1-specific T-cell therapy via loss of heterozygosity in the MHC. *Gene Ther.* 2014;21(3):337–342. doi: 10.1038/gt.2013.87
26. Alkhouly N, Shehata I, Ahmed MB, et al. HLA-G expression in acute lymphoblastic leukemia: a significant prognostic tumor biomarker. *Med Oncol.* 2013;30(1):460. doi: 10.1007/s12032-013-0460-8
27. Murdaca G, Calamaro P, Lantieri F, et al. HLA-G expression in gastric carcinoma: clinicopathological correlations and prognostic impact. *Virchows Archiv.* 2018;473(4):425–433. doi: 10.1007/s00428-018-2379-0
28. Ben Amor A, Beauchemin K, Faucher MC, et al. Human leukocyte antigen G polymorphism and expression are associated with an increased risk of non-small-cell lung cancer and advanced disease stage. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161210. doi: 10.1371/journal.pone.0161210
29. Eugène J, Jouand N, Ducoin K, et al. The inhibitory receptor CD94/NKG2A on CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a promising new drugable immune checkpoint in the context of HLA-E/ $\beta$ 2m

- overexpression. *Mod Pathol.* 2020;33(3):468–482. doi: 10.1038/s41379-019-0322-9
30. Godfrey DI, Le Nours J, Andrews DM, et al. Unconventional T cell targets for cancer immunotherapy. *Immunity.* 2018;48(3):453–473. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.009
31. Unanue ER, Turk V, Neefjes J. Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:265–297. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055420
32. Couture A, Garnier A, Docagne F, et al. HLA-class II artificial antigen presenting cells in CD4+ T cell-based immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:1081. doi: 10.3389/fimmu.2019.01081
33. Seliger B, Kloor M, Ferrone S. HLA class II antigen-processing pathway in tumors: Molecular defects and clinical relevance. *Oncoimmunology.* 2017;6(2):e1171447. doi: 10.1080/2162402X.2016.1171447
34. Anczurowski M, Hirano N. Mechanisms of HLA-DP antigen processing and presentation revisited. *Trends Immunol.* 2018;39(12):960–964. doi: 10.1016/j.it.2018.10.008
35. Garrido F. HLA Class-II expression in human tumors. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1151:91–95. doi: 10.1007/978-3-030-17864-2\_4
36. Perea F, Sánchez-Palencia A, Gómez-Morales M, et al. HLA class I loss and PD-L1 expression in lung cancer: impact on T-cell infiltration and immune escape. *Oncotarget.* 2018;9(3):4120–4133. doi: 10.18632/oncotarget.23469
37. Yamashita, Y, Anczurowski M, Nakatsugawa M, et al. HLA-DP(84Gly) constitutively presents endogenous peptides generated by the class I antigen processing pathway. *Nat Commun.* 2017;8:15244. doi: 10.1038/ncomms15244
38. Samie M, Cresswell P. The transcription factor TFEB acts as a molecular switch that regulates exogenous antigen-presentation pathways. *Nat Immunol.* 2015;16(7):729–736. doi: 10.1038/ni.3196
39. Lee CY, Wang D, Wilhelm M, et al. Mining the human tissue proteome for protein citrullination. *Mol Cell Proteomics.* 2018;17(7):1378–1391. doi: 10.1074/mcp.RA118.000696
40. Brentville VA, Vankemmelbeke M, Metheringham RL, Durrant LG. Post-translational modifications such as citrullination are excellent targets for cancer therapy. *Semin Immunol.* 2020;47:101393. doi: 10.1016/j.smim.2020.101393
41. Hu JM, Li L, Chen YZ, et al. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 methylation changes promote the occurrence and progression of Kazakh ESCC. *Epigenetics.* 2014;9(10):1366–1373. doi: 10.4161/15592294.2014.969625
42. Leite FA, Lira RC, Fedatto PF, et al. Low expression of HLA-DRA, HLA-DPA1, and HLA-DPB1 is associated with poor prognosis in pediatric adrenocortical tumors (ACT). *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(11):1940–1948. doi: 10.1002/pbc.25118
43. Ramia E, Chiaravalli AM, Bou Nasser Eddine F, et al. CIITA-related block of HLA class II expression, upregulation of HLA class I, and heterogeneous expression of immune checkpoints in hepatocarcinomas: implications for new therapeutic approaches. *Oncoimmunology.* 2018; 8(3):1548243. doi: 10.1080/2162402X.2018.1548243
44. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoeediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014;27:16–25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004
45. Surmann EM, Voigt AY, Michel S, et al. Association of high CD4-positive T cell infiltration with mutations in HLA class II-regulatory genes in microsatellite-unstable colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;64(3): 357–366. doi: 10.1007/s00262-014-1638-4
46. Zanetti M. Tapping CD4 T cells for cancer immunotherapy: the choice of personalized genomics. *J Immunol.* 2015;194(5):2049–2056. doi: 10.4049/jimmunol.1402669
47. Grobner S, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature.* 2018;555(7696):321–327. doi: 10.1038/nature25480
48. Quaranta V, Schmid MC. Macrophage-mediated subversion of anti-tumour immunity. *Cells.* 2019;8(7):747. doi: 10.3390/cells8070747
49. Pesce S, Greppi M, Grossi F, et al. PD-1-PD-Ls checkpoint: insight on the potential role of NK cells. *Front Immunol.* 2019;10:1242. doi: 10.3389/fimmu.2019.01242
50. Roudko V, Greenbaum B, Bhardwaj N. Computational prediction and validation of tumor-associated neoantigens. *Front Immunol.* 2020;11:27. doi: 10.3389/fimmu.2020.00027
51. Saigi M, Alburquerque-Bejar JJ, Sanchez-Céspedes M. Determinants of immunological evasion and immuncheckpoint inhibition response in non-small cell lung cancer: the genetic front. *Oncogene.* 2019;38(31):5921–5932. doi: 10.1038/s41388-019-0855-x
52. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19): 1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774
53. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040–2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865
54. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005
55. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, et al. IFN- $\gamma$ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest.* 2017;127(8):2930–2940. doi: 10.1172/JCI91190
56. Kok VC. Current understanding of the mechanisms underlying immune evasion from PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in head and neck cancer. *Front Oncol.* 2020;10:268. doi: 10.3389/fonc.2020.00268
57. Borst J, Ahrends T, Babińska N, et al. CD4+ T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(10):635–647. doi: 10.1038/s41577-018-0044-0
58. Laidlaw BJ, Craft JE, Kaech SM. The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(2):102–111. doi: 10.1038/nri.2015.10
59. Lu YC, Parker LL, Lu T, et al. Treatment of patients with metastatic cancer using a major histocompatibility complex class II-restricted T-cell receptor targeting the cancer

- germline antigen MAGE-A3. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3322–3329. doi: 10.1200/JCO.2017.74.5463
60. Mennonna D, Maccalli C, Romano MC, et al. T cell neoepitope discovery in colorectal cancer by high throughput profiling of somatic mutations in expressed genes. *Gut.* 2017;66(3):454–463. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309453
61. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 2015;348(6230):69–74. doi: 10.1126/science.aaa4971
62. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017;547(7662):217–221. doi: 10.1038/nature22991
63. Vacca P, Pietra G, Tumino N, et al. Exploiting human NK cells in tumor therapy. *Front Immunol.* 2020;10:3013. doi: 10.3389/fimmu.2019.03013
64. Liu LL, Béziat V, Oei VY, et al. Ex vivo expanded adaptive NK cells effectively kill primary acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(8):654–665. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0296
65. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(3):197–218. doi: 10.1038/s41573-018-0007-y
66. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018;8(9):1069–108. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367
67. Trefny MP, Kaiser M, Stanczak MA, et al. PD-1+ natural killer cells in human non-small cell lung cancer can be activated by PD-1/PD-L1 blockade. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(8):1505–1517. doi: 10.1007/s00262-020-02558-z
68. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018;362(6411):eaar3593. doi: 10.1126/science.aar3593
69. Pereira C, Gimenez-Xavier P, Pros E, et al. Genomic profiling of patient-derived xenografts for lung cancer identifies B2m inactivation impairing immunorecognition. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):3203–3213. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1946
70. Ledford H. Melanoma drug wins US approval. *Nature.* 2011;471(7340):561. doi: 10.1038/471561a
71. Simsek M, Tekin SB, Bilici M. Immunological agents used in cancer treatment. *Eurasian J Med.* 2019;51(1):90–94. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.18194
72. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697
73. Munari E, Zamboni G, Sighele G, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 in non-small cell lung cancer: comparison between cytologic smears, core biopsies, and whole sections using the SP263 assay. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(1):52–61. doi: 10.1002/cncy.22083
74. Force J, Leal JH, McArthur HL. Checkpoint blockade strategies in the treatment of breast cancer: where we are and where we are heading. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(4):35. doi: 10.1007/s11864-019-0634-5
75. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the checkmate 016 study. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3851–3858. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1985
76. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946
77. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma. (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1480–492. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9
78. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16824–16837. doi: 10.1002/jcp.28358
79. Tang F, Zheng P. Tumor cells versus host immune cells: whose PD-L1 contributes to PD-1/PD-L1 blockade mediated cancer immunotherapy? *Cell Biosci.* 2018;8:34. doi: 10.1186/s13578-018-0232-4
80. Takamori S, Takada K, Toyokawa G, et al. PD-L2 expression as a potential predictive biomarker for the response to anti-PD-1 drugs in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2018;38(10):5897–5901. doi: 10.21873/anticancer.12933
81. Nishikawa H, Tanegashima T, Togashi Y, et al. Immune suppression by PD-L2 against spontaneous and treatment-related antitumor immunity. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4808–4819. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3991
82. Andre P, Denis C, Soulas C, et al. Anti-NKG2A mAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti-tumor immunity by unleashing both T and NK cells. *Cell.* 2018;175(7):1731–1743. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.014
83. Hsu J, Hodgins JJ, Marathe M, et al. Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade. *J Clin Invest.* 2018;128(10):4654–4668. doi: 10.1172/JCI99317
84. Sim F, Leidner R, Bell RB. Immunotherapy for head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(1):85–100. doi: 10.1016/j.coms.2018.09.002
85. Daher M, Rezvani K. Next generation natural killer cells for cancer immunotherapy: the promise of genetic engineering. *Curr Opin Immunol.* 2018;51:146–153. doi: 10.1016/j.coi.2018.03.013
86. Ingegnere T, Mariotti FR, Pelosi A, et al. Human CAR NK cells: a new non-viral method allowing high efficient transfection and strong tumor cell killing. *Front Immunol.* 2019;10:957. doi: 10.3389/fimmu.2019.00957
87. Rezvani K. Adoptive cell therapy using engineered natural killer cells. *Bone Marrow Transpl.* 2019;54(Suppl 2):785–788. doi: 10.1038/s41409-019-0601-6
88. Quintarelli C, Orlando D, Boffa I, et al. Choice of costimulatory domains and of cytokines determines CAR T-cell activity in neuroblastoma. *Oncoimmunology.* 2018;7(6):e1433518. doi: 10.1080/2162402X.2018.1433518

89. Sivori S, Meazza R, Quintarelli C, et al. NK cell-based immunotherapy for hematological malignancies. *J Clin Med.* 2019;8(10):E1702. doi: 10.3390/jcm8101702
90. Pesce S, Squillario M, Greppi M, et al. New miRNA signature heralds human NK cell subsets at different maturation steps: involvement of miR-146a-5p in the regulation of KIR expression. *Front Immunol.* 2018;9:2360. doi: 10.3389/fimmu.2018.02360
91. Ashizawa M, Okayama H, Ishigame T, et al. microRNA-148a-3p regulates immunosuppression in DNA mismatch repair-deficient colorectal cancer by targeting PD-L1. *Mol Cancer Res.* 2019;17(6):1403–1413. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0831
92. Gao L, Guo Q, Li X, Yang X, et al. MiR-873/PD-L1 axis regulates the stemness of breast cancer cells. *EBioMedicine.* 2019;41:395–407. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.034
93. Gao Q, Liang WW, Foltz SM, et al. Driver fusions and their implications in the development and treatment of human cancers. *Cell Rep.* 2018;23(1):227–238. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.050
94. Yang W, Lee K, Srivastava RM, et al. Immunogenic neoantigens derived from gene fusions stimulate T cell responses. *Nat Med.* 2019;25 (5):767–775. doi: 10.1038/s41591-019-0434-2
95. Samstein RM, Shoushtari AN, Hellmann MD, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nature Genet.* 2019; 51(2):202–206. doi: 10.1038/s41588-018-0312-8
96. Angelova M, Mlecnik B, Vasaturo A, et al. Evolution of metastases in space and time under immune selection. *Cell.* 2018;175(3):751–765. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.018
97. Efremova M, Finotello F, Rieder D, Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy. *Front Immunol.* 2017;8:1679. doi: 10.3389/fimmu.2017.01679
98. Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, et al. Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution. *Nature.* 2019;567(6):479–85. doi: 10.1038/s41586-019-1032-7
99. Roudko V, Bozkus CC, Orfanelli T, et al. Shared Immunogenic Poly-Epitope Frameshift Mutations in Microsatellite Unstable Tumors. *Cell.* 2020;183(6):1634–1649. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.004
100. Rosato PC, Wijeyesinghe S, Stolley JM, et al. Virus-specific memory T cells populate tumors and can be repurposed for tumor immunotherapy. *Nat Commun.* 2019; 10(1):567. doi: 10.1038/s41467-019-08534-1
101. Malaker SA, Penny SA, Steadman LG, et al. Identification of glycopeptides as posttranslationally modified neoantigens in leukemia. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(5): 376–384. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0280
102. Raposo B, Merky P, Lundqvist C, et al. T cells specific for post-translational modifications escape intrathymic tolerance induction. *Nat Commun.* 2018;9(1):353. doi: 10.1038/s41467-017-02763-y
103. Riaz N, Havel JJ, Makarov V, et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab. *Cell.* 2017;171(4):934–949. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.028
104. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(3):133–150. doi: 10.1038/s41568-019-0116-x
105. Yost KE, Satpathy AT, Wells DK, et al. Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade. *Nat Med.* 2019;25(8):1251–1259. doi: 10.1101/648899
106. Richman LP, Vonderheide RH, Rech AJ. Neoantigen dissimilarity to the self-proteome predicts immunogenicity and response to immune checkpoint blockade. *Cell Syst.* 2019;9(4):375–382. doi: 10.1016/j.cels.2019.08.009
107. Santambrogio L, Berendam SJ, Engelhard VH. The antigen processing and presentation machinery in lymphatic endothelial cells. *Front Immunol.* 2019;10:1033. doi: 10.3389/fimmu.2019.01033
108. Hammerich L, Marron TU, Upadhyay R, et al. Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with in situ vaccination. *Nat Med.* 2019;25(5): 814–824. doi: 10.1038/s41591-019-0410-x
109. Salmon H, Remark R, Gnjjatic S, Merad M. Host tissue determinants of tumour immunity. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(4):215–227 doi: 10.1038/s41568-019-0125-9
110. Emerson R, Chapuis AG, Desmarais C, et al. Tracking the fate and origin of clinically relevant adoptively transferred CD8+ T cells in vivo. *Sci Immunol.* 2017;2(8):eaal2568. doi: 10.1126/sciimmunol.aal2568
111. Yamaguchi N, Winter CM, Wu MF, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science.* 2014;9(6184): 641–646. doi: 10.1126/science.1251102
112. Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2255–2262. doi: 10.1056/NEJMoa1609279
113. Balachandran VP, Luksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature.* 2017;551(7681):512–516. doi: 10.1038/nature24462
114. Bränunlein E, Krackhardt AM. Identification and characterization of neoantigens as well as respective immune responses in cancer patients. *Front Immunol.* 2017;8: 1702. doi: 10.3389/fimmu.2017.01702
115. Charoentong P, Angelova M, Charoentong P, et al. Pan-cancer immunogenomic analyses reveal genotype-immunophenotype relationships and predictors of response to checkpoint blockade: cell reports. *Cell Rep.* 2017;18(1):248–262. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.019
116. Luksza M, Riaz N, Makarov V, et al. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nature.* 2017;551(7681):517–520. doi: 10.1038/nature24473
117. Turajlic S, Litchfield K, Xu H, et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8):1009–1021. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30516-8
118. Wood MA, Paralkar M, Paralkar MP, et al. Population-level distribution and putative immunogenicity of cancer neoepitopes. *BMC Cancer.* 2018;18(1):414. doi: 10.1186/s12885-018-4325-6

119. Zhang J, Caruso FP, Sa JK, et al. The combination of neo-antigen quality and T lymphocyte infiltrates identifies glioblastomas with the longest survival. *Commun Biol*. 2019;2:135. doi: 10.1038/s42003-019-0369-7
120. O'Donnell JS, Teng MW, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(3):151–167. doi: 10.1038/s41571-018-0142-8
121. Gettinger S, Choi J, Hastings K, et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1420–1435. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0593
122. Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov*. 2017;7(2):188–201. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1223
123. Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN $\gamma$  pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell*. 2016;167(2):397–404. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.069
124. Saigi M, Alburquerque-Bejar JJ, Mc Leer-Florin A, et al. MET-oncogenic and JAK2-Inactivating alterations are independent factors that affect regulation of PD-L1 expression in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4579–4587. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0267
125. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2085–2091. doi: 10.1093/annonc/mdy334
126. Best SA, De Souza DP, Kersbergen A, et al. Synergy between the KEAP1/NRF2 and PI3K pathways drives non-small-cell lung cancer with an altered immune microenvironment. *Cell Metab*. 2018;27(4):935–943. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.006
127. Kerdidani D, Chouvardas P, Arjo AR, et al. Wnt1 silences chemokine genes in dendritic cells and induces adaptive immune resistance in lung adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2019;10(1):1405. doi: 10.1038/s41467-019-09370-z
128. He Y, Cao J, Zhao C, et al. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy. *Oncotargets Ther*. 2018;11:7005–7009. doi: 10.2147/OTT.S170385
129. Duruisseau M, Martínez-Cardús A, Calleja-Cervantes ME, et al. Epigenetic prediction of response to anti-PD-1 treatment in non-small-cell lung cancer: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):771–781. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30284-4

## Информация об авторах

**Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент [Aleksandr S. Golota, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б [address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д.м.н. [Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Камилова Татьяна Аскарровна**, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Шнейдер Ольга Вадимовна**, к.м.н. [Olga V. Shneider, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

**Щербак Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

<https://doi.org/10.36425/rehab77963>

## Методические аспекты развертывания центра медицинской реабилитации на базе военной санаторно-курортной организации

А.В. Шакула<sup>1</sup>, Н.П. Требина<sup>2</sup>, В.А. Косов<sup>2</sup>, Н.В. Свист<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центральный военный клинический санаторий «Архангельское», Московская область, Российская Федерация

Одним из направлений использования военных санаториев в мирное и военное время является организация на их базе центров медицинской реабилитации. Медицинский состав лечебно-профилактических учреждений на этапе реабилитации должен иметь четкие представления о месте и значении медицинских мероприятий в общей задаче защите войск, эффективно взаимодействовать с другими специалистами при решении задач обеспечения военнослужащих, проведения реабилитации пораженных и больных с целью скорейшего возвращения реконвалесцентов в строй, медицинской реабилитации пациентов после плановых операций, обеспечения режима наблюдения и эффективной постковидной реабилитации больных.

**Ключевые слова:** центр медицинской реабилитации; индивидуальная программа реабилитационных мероприятий; природные физические и преформированные лечебные факторы; обсервация; новая коронавирусная инфекция.

**Для цитирования:** Шакула А.В., Требина Н.П., Косов В.А., Свист Н.В. Методические аспекты развертывания центра медицинской реабилитации на базе военной санаторно-курортной организации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(4):393–398. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab77963>

Поступила: 14.08.2021 Принята: 28.09.2021 Опубликовано: 23.11.2021

## Methodical Aspects of the Deployment of a Medical Rehabilitation Center Based on the Military SPA Organization

A.V. Shakula<sup>1</sup>, N.P. Trebina<sup>2</sup>, V.A. Kosov<sup>2</sup>, N.V. Swist<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Military Clinical Sanatorium "Arhangelsky", Moscow Region, Russian Federation

One of the areas of use of military sanatoriums in peacetime and wartime is the organization of medical rehabilitation centers (CMR) at their base. The medical staff of medical and preventive institutions at the stages of rehabilitation should have a clear understanding of the place and importance of medical measures in the overall task of protecting troops, effectively interact with other specialists in the tasks of providing military personnel, carrying out rehabilitation of the affected and sick for the rapid return of the reconvalescences, medical rehabilitation of patients after routine operations, ensuring the observation regime and effective postcovid rehabilitation of patients.

**Keywords:** medical rehabilitation center; individual program of rehabilitation activities; natural physical and preformed therapeutic factors; observatory; new coronavirus infection.

**For citation:** Shakula AV, Trebina NP, Kosov VA, Svist NV. Methodical Aspects of the Deployment of a Medical Rehabilitation Center Based on the Military SPA Organization. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(4):393–398. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab77963>

Received: 14.08.2021 Accepted: 28.09.2021 Published: 23.11.2021

## Список сокращений

ЦМР — центр медицинской реабилитации  
НУНА (New York Heart Association) —  
Нью-Йоркская классификация функциональных классов хронической сердечной недостаточности

## Обоснование

Многолетний опыт работы врачей санатория по изучению и обобщению лечения раненых и больных, перенесших последствия современных видов огнестрельной, термической и механической травмы в период локальных конфликтов и условиях мирного времени, свидетельствует о возрастающей роли реабилитационных мероприятий в восстановлении боеспособности и трудоспособности военнослужащих [1]. Одним из направлений использования военных санаториев в мирное и военное время является организация на их базе центров медицинской реабилитации (ЦМР). Развертывание на базе военного санатория ЦМР является элементом подсистемы медицинской реабилитации, создаваемой с целью решения проблемы восстановления бое- и трудоспособности раненых и больных после боевой терапевтической травмы, а также повышения эффективности использования госпитальной сети. ЦМР может развертываться как в составе центральных учреждений медицинской службы в целях обеспечения преемственности и своевременного перевода из лечебных учреждений раненых и больных, перспективных для возвращения в строй, и проведения им восстановительного лечения [2, 3].

В ЦМР на базе военных санаториев должны направляться преимущественно вторичные контингенты раненых и больных. Основным содержанием реабилитационного процесса у них является восстановительное лечение патологии внутренних органов, местных последствий боевой терапевтической травмы и осложнений, возникших в ходе травматической (ожоговой) болезни. Базисной терапией на санаторном этапе является применение физических факторов (как естественных, так и преформированных), лечебной физкультуры, лечебного питания, психотерапии, рефлексотерапии. Применению природных физических и преформированных лечебных факторов в этом комплексе базовых мероприятий придают первостепенное значение. Клиническая практика и данные научной литературы свидетельствуют о благоприятном воздействии курортных факторов на многие нарушенные патоло-

гическим процессом системы и функции организма, что позволяет проводить реабилитационные мероприятия более эффективно [3, 4].

Особенно актуальной и чрезвычайно востребованной ролью военных санаториев в условиях появления новой коронавирусной инфекции COVID-2019 является возможность их использования для наблюдения лиц, прибывших из эпидемически неблагоприятных территорий, а также контактировавших с больными пациентами, в связи с наличием в санаториях подготовленного медицинского персонала и лечебной базы. Использование домов и баз отдыха с имеющимися медицинскими пунктами, усиленными дополнительным медицинским персоналом, позволяет также сформировать дополнительные резервы коечного фонда на особый период [5].

В условиях пандемии и угрозы распространения новой коронавирусной инфекции военные здравницы одними из первых в стране столкнулись с необходимостью перепрофилизации своей работы, когда филиалы ФГБУ «СМК «Подмосковье» Минобороны России с февраля 2020 года в кратчайшие сроки были переведены в режим работы наблюдателя для лиц, участвующих в эвакуации граждан России из эпидемически неблагоприятных районов Китая. Полученный опыт позволяет определить основное предназначение военных санаториев в борьбе с COVID-2019 и демонстрирует высокую готовность к проведению режимно-ограничительных мероприятий [6, 7].

Не менее важной задачей ЦМР на базе военных здравниц является их использование для организации и проведения комплексных мероприятий по медико-психологической реабилитации больных с постковидным синдромом, который, по заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, у большинства пациентов проявляется долгосрочными последствиями заболевания [8, 9].

По результатам многочисленных наблюдений за состоянием пациентов с новой коронавирусной инфекцией, после выписки из стационара 40–45% из них будут нуждаться в медицинской и/или социальной помощи, а 5–10% потребуются длительная интенсивная реабилитация, при этом почти 2/3 пациентов будут нуждаться в психологической помощи и поддержке [10].

## Задачи и организация центра медицинской реабилитации

В развертываемых на базе военных санаториев ЦМР основной контингент реабилитируемых лиц должны составлять раненые и больные, которых после завершения госпитального лечения переводят для долечивания и восстановления временно утраченных функций.

Основными задачами ЦМР являются прием поступающих раненых и больных; уточнение диагноза в реабилитационном плане; разработка для каждого раненного (больного) индивидуальной программы реабилитационных мероприятий с учетом характера, степени тяжести перенесенной травмы и заболевания; проведение полного комплекса мероприятий восстановительного лечения с использованием природных и преформированных физических факторов в целях наиболее полного восстановления боеспособности военнослужащих; формирование оптимальной психологической реакции на последствия травмы и заболевания; изучение и распространение передового опыта отечественной и мировой практики по вопросам медицинской реабилитации раненных и пораженных, перенесших травмы, оперативные вмешательства и острые заболевания внутренних органов; внедрение новых методов восстановительного лечения раненных и больных; проведение военно-экспертной работы; хозяйственно-обслуживание раненных и больных.

Организационно в структуру ЦМР должны включаться подразделения управления и обеспечения, восстановительного лечения, лечебной физкультуры, физиотерапии, функциональной диагностики, лабораторное, рентгенологическое, стоматологическое; кабинеты психотерапии, рефлексотерапии, мануальной терапии, нейрофункциональной диагностики. Штатные медицинские отделения ЦМР функционируют за счет имеющегося штата врачей и среднего медицинского персонала, а организуемые вновь медицинские отделения комплектуются за счет подразделений личного состава санатория. Кроме этого, для функционирования вновь создаваемых отделений штат санатория может доукомплектовываться общими хирургами, хирургом-ортопедом, отоларингологом, окулистом, инфекционистом, врачами-специалистами по лечебной физкультуре, физиотерапии и др.

В ЦМР планируется осуществление мероприятий по восстановлению боеспособности раненых и больных со сроком лечения, устанавливаемым нормативными документами и директивами Главного военно-медицинского управления Минобороны. Военнослужащие, перенесшие повреждающее действие боевой терапевтической травмы, после ликвидации острых проявлений травматических повреждений и заболеваний будут переводиться в ЦМР для проведения санаторного этапа медицинской реабилитации, при этом будут учитываться условия их самообслуживания и отсутствие выраженных органических и функциональных изменений со стороны внутренних органов и отдельных систем.

В соответствии с поставленными ЦМР задачами ожидается поступление следующего контингента

раненных и больных: с временными ограничениями движений после травм опорно-двигательного аппарата, ранений и операций на костях и суставах, после пластики или тендолиза сухожилий (кроме пальцев кисти и стопы), при неокрепших костных мозолях после переломов длинных трубчатых и других костей; с последствиями перенесенных травм и повреждений грудной клетки, хирургических операций на ее внутренних органах с незначительными или умеренными нарушениями функции системы дыхания временного характера с толерантностью к физической нагрузке I-II функционально класса по NYHA; с последствиями перенесенных травм и повреждений органов брюшной полости и оперативных вмешательств (болезни оперированного желудка, постхолецистэктомического синдрома, перивисцериты и спаечные процессы) с незначительным или умеренным временным нарушением функции пищеварения; с последствиями травм головного мозга, периферической нервной системы, позвоночника и спинного мозга без выраженных нарушений движения, чувствительности, трофики; с неокрепшими рубцами после обширных ранений мягких тканей без повреждения магистральных сосудов и нервов и выраженных нарушений функции; с рубцовыми изменениями кожи после термических ожогов и пластических операций без выраженных нарушений функции, после перенесенных острых заболеваний внутренних органов при отсутствии резидуальных органических изменений; с последствиями перенесенных острых экзогенных интоксикаций и воздействий при наличии временных функциональных расстройств; после перенесенных постинфекционных пневмоний, колитов, энтероколитов, холециститов, состоянием после перенесенного вирусного гепатита без выраженных нарушений функции дыхания и пищеварения.

В структуре ЦМР предусматривается создание военно-врачебной комиссии, которая является внештатным подразделением со следующими задачами: контроль обоснованности решений госпитальных военно-врачебных комиссий о переводе раненых и больных в центр реабилитации; осуществление медицинского наблюдения за соблюдением преемственности лечебно-восстановительных мероприятий в звене госпиталь-центр реабилитации; контроль за выполнением реабилитационных программ и своевременная их коррекция; принятие экспертных решений в отношении раненных и больных с неполным восстановлением боеспособности на предмет годности к прохождению службы в прежней военной специальности или их профессиональной переориентации.

### Принципы и содержание лечебно-восстановительных мероприятий

При проведении восстановительного лечения в обязательном порядке должны соблюдаться основные клинические и организационные принципы реабилитации раненых и больных, основными из которых являются своевременность; строгая последовательность и преемственность лечебно-восстановительных мероприятий; комплексность в использовании методов лечения, направленных на различные стороны течения патологического процесса; контроль за ходом восстановительного лечения и своевременная коррекция программ реабилитации.

Период реконвалесценции больных и раненых характеризуется полисиндромальностью, нарушением гемодинамики (увеличен минутный объем сердца, тахикардия), часто развиваются миокардиодистрофия, нефрит или пиелонефрит, гепатит, значительные психовегетативные изменения, нарушение адаптации. В связи с этим, кроме проведения реабилитационных мероприятий, требуется применение методов инструментальной, лабораторной диагностики, исследования нервной системы, других клинических приемов. Тщательное клиническое исследование необходимо при оценке общего состояния организма, его реактивности, адаптации. В обязательный минимум дополнительных исследований должны быть включены общие анализы крови и мочи, рентгенография или крупнокадровая флюорография, электрокардиография, спирометрия, велоэргометрия, биохимические исследования; белок крови и его фракции, билирубин, мочевины, креатинин, ферменты, тимоловая проба, сахар крови, по показаниям фиброгастроскопия, консультации необходимых специалистов. В любом случае состояние больных, поступающих на лечение, будет требовать от хирурга внимания к больному, а от терапевта — знания клинической картины травматической болезни и диагностического опыта.

Содержание лечебно-восстановительных мероприятий ЦМР на базе военного санатория должно строиться с максимальным использованием курортных факторов: именно они должны являться основным средством комплексного лечения. Эффективность реабилитации во многом зависит от рационально назначенного режима, адекватного клинической картине, степени тяжести ранения (заболевания), а также индивидуальных особенностей организма. Режим определяет порядок и объем воздействия природных, преформированных и других факторов на организм раненого и больного, регламентирует вид, методику воздействия, дозировку и последовательность проведения лечебных процедур. Следует считать целесообразным в условиях ЦМР использование трех основ-

ных режимов — щадящего, щадяще-тренирующего и тренирующего. По оценке степени нагрузок воздействия на организм периоды реабилитации соответствуют лечебно-щадящему, функционально-тренировочному и периоду активного восстановления бое- и трудоспособности. Отличаются режимы характером и интенсивностью применения физических нагрузок и лечебных факторов.

Основные курортные факторы, применяемые в ЦМР, складываются из климатотерапевтических воздействий (аэро-, гелио-, талассотерапия), назначений по показаниям физиотерапии и бальнеотерапии, лечебной физкультуры с постепенно нарастающей и регулируемой интенсивностью воздействий. При необходимости, по общетерапевтическим показаниям, применяется медикаментозная терапия. Лечебное питание должно быть полноценным и сбалансированным по составу, с высоким содержанием белков, витаминов, микроэлементов.

Объем лечебно-восстановительных мероприятий в ЦМР применительно к соответствующим ранениям, поражениям и заболеваниям установлен в рамках разработанных программ медицинской реабилитации. Программа реабилитации раненых и больных в военном санатории — это комплекс лечебно-восстановительных мероприятий для однородных групп раненых и больных с соблюдением принципа индивидуального подхода. Разработку индивидуальной программы в ЦМР осуществляет терапевт совместно с хирургом или травматологом при участии физиотерапевта, врача лечебной физкультуры, психотерапевта. При необходимости используются консультации других специалистов. Во всех случаях за ранеными пациентами продолжает наблюдать хирург или травматолог, оказывая консультативную помощь или принимая непосредственное участие в лечебном процессе.

Частная терапия должна строиться по синдромному или нозологическому принципу. По показаниям назначаются методы бальнеотерапии (ванны простые, минеральные, газовые, хвойные, жемчужные), различные виды душей, электропроцедуры, магнитотерапия, различные виды светолечения, лазерное облучение, аэрозольтерапия, электростимуляция, электросон, теплогрязелечение (грязевые аппликации, электрогрязелечение, парафиноозокеритовое лечение), гипербарическая оксигенация, озонотерапия, гипокситерапия и др.

Большое значение имеют утренняя гигиеническая гимнастика, лечебная гимнастика, корригирующая гимнастика, механотерапия, плавание, лыжи, гребля. Нагрузки комплексов при назначении процедур наращиваются постепенно, под контролем, при необходимости в них вносятся коррективы.

В настоящее время в целях реабилитации раненых и больных наряду с традиционными методами физиотерапии успешно используется широкий арсенал более эффективных физиотерапевтических методик. При реабилитации больных с последствиями боевой травмы широко используют лазерное излучение, которое обладает мощным противовоспалительным и антимикробным действием, стимулирует трофику тканей и процессы заживления ран и переломов костей, регенерацию поврежденных нервов. В лечении травматического повреждения могут быть использованы дециметрово- и сантиметрово-волновая ультразвукотерапия, магнитные поля, обладающие способностью подавлять воспалительные процессы, улучшать микроциркуляцию и трофику тканей, повышать иммунологический статус организма и стимулировать процессы регенерации [11].

Импульсные токи низкой частоты (диадинамо- и амплипульстерапия) обладают болеутоляющим и противовоспалительным действием, стимулируют функциональную деятельность нервно-мышечной ткани, усиливают крово- и лимфообращение и обменно-трофические процессы в тканях, повышают функциональную активность центральной нервной системы, подкорковых вегетативных центров, симпатoadреналовой системы, периферических отделов нервной системы. Принципиально новым направлением в лечении последствий боевой терапевтической травмы является электростимуляция мягких тканей, остеосинтеза, поврежденных периферических нервов и мышц.

Новые методы лечения найдут широкое применение и в реабилитации больных и пораженных с боевой терапевтической патологией. Лазерная терапия, общие ультрафиолетовые облучения, дециметровая терапия, ударно-волновая терапия, магнитотерапия, миллиметровая (КВЧ) терапия, нормобарическая гипоксия способствуют достоверному повышению иммунологических и защитно-приспособительных резервов организма, снятию переутомления и восстановлению умственной и физической работоспособности, ликвидации отрицательных последствий воздействия ионизирующего излучения и различных токсических компонентов.

### Заключение

Организация ЦМР на базе военных санаторно-курортных организаций является эффективной фор-

мой оказания специализированной медицинской помощи раненым и больным на этапе медицинской реабилитации и позволяет с высокой эффективностью проводить комплекс медико-психологических мероприятий по восстановлению здоровья и возвращению в строй военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации.

В современных условиях пандемии новой коронавирусной инфекции ЦМР на базе военных санаторно-курортных организаций показали высокую готовность к проведению режимно-ограничительных мероприятий, а также комплекса мероприятий по реабилитации пациентов с постковидным синдромом.

### Дополнительная информация Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Список литературы / References

1. Чиж И.М., Иванов В.Н., Голов Ю.С., Щегольков А.М. Становление и перспективы развития медицинской реабилитации в Вооруженных Силах Российской Федерации // Военно-медицинский журнал. 2000. № 1. С. 4–15.

[Chizh IM, Ivanov VN, Golov YuS, Shchegolkov AM. Formation and prospects for the development of medical rehabilitation in the Armed Forces of the Russian Federation. *Military Medical Journal*. 2000;(1):4–15. (In Russ).]

2. Клячкин Л.М., Щегольков А.М., Клячкина И.Л. Санаторная реабилитация в гериатрии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2000. № 1. С. 35–40. [Klyachkin LM, Shchegolkov AM, Klyachkina IL. Sanator rehabilitation in geriatrics. *Issues of Resortology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*. 2000;(1):35–40. (In Russ).]
3. Щегольков А.М. Современное состояние в пути совершенствования организации медицинской реабилитации в Московском регионе // Военно-медицинский журнал. 2002. № 4. С. 91–94. [Shchegolkov AM. Modern state in the way of improving the organization of medical rehabilitation in the Moscow region. *Military Medical Journal*. 2002;(4):91–94. (In Russ).]
4. Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Шакула А.В. Развитие и внедрение восстановительной медицины как профилактического направления медицинской науки в практику здравоохранения. Санаторно-курортная реабилитации работников железнодорожного транспорта: руководство для врачей. Москва, 2008. С. 7–11. [Razumov AN, Bobrovnitsky IP, Shakula AV. Development and implementation of restorative medicine as a preventive direction of medical science in the practice of health. *Spa-resort rehabilitation of railway transport workers: a guide for doctors*. Moscow; 2008. P. 7–11. (In Russ).]
5. Тришкин Д.В., Долгих С.В., Азаров И.И., и др. Опыт проведения режимно-ограничительных мероприятий в санаторно-курортной организации Минобороны в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Военно-медицинский журнал. 2021. № 2. С. 4–13. [Trishkin DV, Dolgich SV, Azarov II, et al. Experience of regime-limitation activities in the spa organization of the Ministry of Defense in connection with the new coronavirus infection COVID-19. *Military Medical Journal*. 2021;(2):4–13. (In Russ).]
6. Тришкин Д.В. Медицинское обеспечение Вооруженных Сил Российской Федерации в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции: итоги деятельности и задачи на 2021 год // Военно-медицинский журнал. 2021. № 1. С. 4–19. [Trishkin DV. Medical support of the Armed Forces of the Russian Federation in the face of the pandemic of the new coronavirus infection: the results of activities and tasks for 2021. *Military Medical Journal*. 2021;(1):4–19. (In Russ).]
7. Соболев А.В., Гулеватый Г.В., Кузнецов В.М., Шакула А.В. Санаторно-курортные организации: возможность и эффективность использования во время режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению коронавирусной инфекции // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021. № 1. С. 22–24. [Sobolev AV, Gulevaty GV, Kuznetsov VM, Shakula AV. Sanatorium-Resort Organizations: the possibility and effectiveness of use during the regime-restrictive measures on the non-proliferation of coronavirus infection. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2021;(1): 22–24. (In Russ).]
8. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.19.20214494
9. Иванова Г.Е., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., и др. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2, № 2. С. 98–117. [Ivanova GE, Shmonin AA, Maltseva MN, et al. Rehabilitation care during the epidemic of new coronavirus infection COVID-19 in the first and third stages of medical rehabilitation. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2020; 2(2):98–117. (In Russ).] doi: 10.36425/rehab34148
10. Профилактика осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Вооруженных Силах Российской Федерации. Методические рекомендации. Москва, 2021. 97 с. [Prevention of complications of new coronavirus infection (COVID-19) in the Armed Forces of the Russian Federation. *Methodical recommendations*. Moscow; 2021. 97 p. (In Russ).]
11. Улащик В.С. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии. Справочное пособие. Мн.: Книжный Дом, 2013. 448 с. [Ulashchik VS. *Physiotherapy. Latest Methods and Technology. Reference Manual*. Mn.: Knizhnyi dom; 2013. 448 p. (In Russ).]

## Информация об авторах

**Шакула Александр Васильевич**, д.м.н., профессор, с.н.с. [Aleksander V. Shakula, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate]; адрес: Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; [address: 32 New Arbat st., 121099, Moscow, Russia]; e-mail: shakula-av@mail.ru; eLibrary SPIN: 1741-9569  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9952-9630>

**Требина Наталья Петровна**, к.м.н. [Natalia P. Trebina, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: trebinanp@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6270-9766>  
**Косов Валерий Алексеевич**, д.м.н., доцент [Valeriy A. Kosov, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: kva250948@gmail.com  
**Свист Наталья Витальевна** [Natalia V. Svist]; e-mail: natasv311@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4918-2127>

<https://doi.org/10.36425/rehab80253>

## Дистанционная реабилитация: роль и возможности

И.В. Борисов<sup>1</sup>, В.А. Бондарь<sup>2</sup>, М.М. Канарский<sup>1</sup>, Ю.Ю. Некрасова<sup>1</sup>, Н.В. Реутова<sup>1</sup>,  
Н.П. Борисова<sup>1</sup>, С.Н. Матафонова<sup>1</sup>, М.Р. Юрасова<sup>1</sup>, В.В. Евстифеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Медицинская реабилитация — сложный, продолжительный и финансово затратный процесс восстановления физиологических функций организма после травм и последствий перенесенных заболеваний. Индивидуальный подход к каждой жизненной ситуации обуславливает необходимость поиска и разработки новых технологий в методике оказания реабилитационной помощи. Один из принципов успешного реабилитационного процесса — непрерывность, который в большинстве случаев нарушается после перевода пациентов на амбулаторный этап. В отличие от предыдущего, XXI век отличается более доступными технологиями для использования в повседневном и индивидуальном порядке. Отдельной категорией пациентов являются больные с последствиями поражения головного мозга, для которых наиболее сложными задачами в реабилитационной практике являются социализация и возвращение способности к самообслуживанию. Технология дистанционной реабилитации, реализованная в виде Портала дистанционной нейрореабилитации ФНКЦ РР, обеспечивает принцип непрерывности, социальной и информационной поддержки родственников, ухаживающих за больными в амбулаторных условиях.

**Ключевые слова:** здравоохранение; портал; реабилитация; дистанционные технологии; технологии; медицина; помощь.

**Для цитирования:** Борисов И.В., Бондарь В.А., Канарский М.М., Некрасова Ю.Ю., Реутова Н.В., Борисова Н.П., Матафонова С.Н., Юрасова М.Р., Евстифеев В.В. Дистанционная реабилитация: роль и возможности. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(4):399–408. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80253>

Поступила: 16.08.2021 Принята: 16.09.2021 Опубликовано: 23.11.2021

## Remote Rehabilitation: Role and Opportunities

I.V. Borisov<sup>1</sup>, V.A. Bondar<sup>2</sup>, M.M. Kanarskii<sup>1</sup>, Yu.Yu. Nekrasova<sup>1</sup>, N.V. Reutova<sup>1</sup>, N.P. Borisova<sup>1</sup>,  
S.N. Matafonova<sup>1</sup>, M.R. Yurasova<sup>1</sup>, V.V. Evstifeev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Medical rehabilitation is a complex, long-term and financially costly process of restoring the physiological functions of the body after injuries and the consequences of past diseases. The need for an individual approach to each life situation necessitates the search and development of new technologies in the method of providing rehabilitation assistance. One of the principles of a successful rehabilitation process is continuity, which, in most cases, is disrupted after the transfer of patients to the outpatient stage. The 21st century, in contrast to the previous one, is distinguished by more accessible technologies for everyday and individual use. A separate category of patients are patients with the consequences of brain damage, socialization and the return of the ability to self-serve for whom is one of the most difficult in rehabilitation practice. One of these technologies is distance rehabilitation, which provides the principle of continuity, social and informational support for relatives who provide care for patients on an outpatient basis.

**Keywords:** healthcare; portal; rehabilitation; distance technologies; technologies; medicine; assistance.

**For citation:** Borisov IV, Bondar VA, Kanarskii MM, Nekrasova YuYu, Reutova NV, Borisova NP, Matafonova SN, Yurasova MR, Evstifeev VV. Remote Rehabilitation: Role and Opportunities. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(4):399–408. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab80253>

Received: 16.08.2021 Accepted: 16.09.2021 Published: 23.11.2021

## Введение

Несмотря на отсутствие официальных статистических данных в Российской Федерации о частоте пациентов с хроническим нарушением сознания, некоторое представление можно получить путем анализа зарубежных публикаций и отдельных исследований в нашей стране. Так, по данным Мультидисциплинарной рабочей группы (Multi-Society Task Force) по изучению персистирующего вегетативного состояния, распространенность вегетативного состояния в Соединенных Штатах Америки оценивалась как 6,4–14 случаев на 100 тыс. населения. В странах Европы показатель варьирует от 0,2 до 3,4 случаев на 100 тыс. населения [1].

Оценить количество случаев состояния минимального сознания более затруднительно из-за отсутствия диагностического кода в Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра. Следует добавить, что в новом, 11-м пересмотре документа в раздел «Нарушения сознания» были включены стойкое вегетативное состояние (8E20), перманентное вегетативное состояние (8E21), а также состояние минимального сознания (8E22). Под стойким вегетативным состоянием понимается подострое или хроническое нарушение сознания продолжительностью не менее месяца, чередующееся восстановлениями циклических состояний возбуждений, имитирующих циклы сна и бодрствования после тяжелой черепно-мозговой травмы. Для перманентного вегетативного состояния не ожидается перспективы восстановления [2].

Принятие новой классификации болезней 11-го пересмотра будет способствовать лучшему пониманию эпидемиологии хронических нарушений сознания, однако в настоящий момент некоторое представление об этом дают результаты отдельных российских исследований, и в частности эпидемиологическое исследование 2017 года, выполненное в Санкт-Петербурге на базе 35 стационаров. По данным анкетирования, число пациентов, находившихся в отделениях реанимации более 30 сут в 2016 году, составило 705, из них 533 с хроническим нарушением сознания [1].

Реабилитация пациентов с хроническим нарушением сознания имеет продолжительный период, и отсутствие надлежащих реабилитационных мероприятий после выписки приведет к обнулению достигнутых в стационаре результатов. Именно поэтому родственники больного должны быть проинформированы о своих правах и возможностях, знать, что они не остались один на один в тяжелой жизненной ситуации, а имеют право на социальную

и медицинскую помощь. В сети Интернет размещены сайты ведомств, где опубликована информация по получению той или иной поддержки. К числу таких ресурсов можно отнести сайты Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (<http://mintrud.gov.ru>), Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы (<http://dszn.ru>), Пенсионного фонда Российской Федерации (<http://pfr.gov.ru>), портал государственных услуг Российской Федерации (<http://gosuslugi.ru>) и др. С целью непрерывной информационной медицинской поддержки для родственников, ухаживающих за больным, создан портал дистанционной нейрореабилитации ФНКЦ РР (далее — Портал). Суть дистанционной реабилитации — информационная поддержка граждан с использованием телемедицинских технологий. Для этого пользователю необходимо зарегистрироваться на Портале и получить доступ к видеоинформационным материалам по обслуживанию и уходу за пациентом, а также организации прямой связи с медицинским представителем с целью получения консультации и др.

## Портал дистанционной нейрореабилитации ФНКЦ РР

Следует отметить конкурентные преимущества дистанционной реабилитации в сравнении со стационарным лечением (табл. 1).

Стационарная и дистанционная помощь имеют свои преимущества и недостатки. В частности, важна непрерывность в оказании помощи и наличие обратной связи для медицинской организации после выписки из стационара, что в настоящее время в условиях пандемии COVID-19 ограничено. В целом качество обслуживания больного на дому может не отличаться от стационарных условий, если ориентироваться на видеоролики, представленные на Портале, и полностью соблюдать все рекомендации. Это является необходимым компонентом обучения родственников правильному уходу за больным. Необходимые технические средства реабилитации для использования на дому можно получить на бесплатной основе. В свою очередь, необходимость создания Портала для больных с хроническим нарушением сознания обусловлена отсутствием единого информационного сайта для данной группы пациентов с возможностью проведения телемедицинских консультаций.

Сравнительная характеристика сайтов схожей тематики представлена в табл. 2.

Найденные в интернете сайты посвящены паллиативной помощи, помощи инвалидам и родственникам, ухаживающим за больными; имеют инструкции

**Таблица 1.** Отличия и преимущества дистанционной реабилитации в сравнении со стационарным лечением

Функции	Стационарная реабилитация		Дистанционная реабилитация	
	Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
Доступность	-	В настоящий момент количество многопрофильных реабилитационных центров базового уровня, расположенных в шаговой и транспортной доступности от места жительства лиц с инвалидностью, составляет порядка 775 организаций. В некоторых случаях необходимо ожидание для госпитализации и получения направления из поликлиники	Не имеет привязанности к территориальному расположению и может быть оказана в любом месте, где есть доступ к сети Интернет. Информация на Портале доступна круглосуточно	Необходимость пользователя иметь навыки работы с сетью Интернет и сайтом, а также иметь оборудование (персональный компьютер или смартфон)
Непрерывность	Наблюдение за пациентом осуществляется в круглосуточном режиме	Реабилитационная помощь имеет ограничение по числу дней госпитализации	Оказывается непрерывно ухаживающим персоналом (родственником); имеется возможность получения дистанционной консультации врача по предварительной записи на Портале	Консультация медицинским работником может быть проведена только в рабочее время и в некоторых случаях необходимо ожидание
Качество	Реабилитационная помощь оказывается по действующим стандартам оказания медицинской помощи сотрудниками медицинской организации	-	Все видеоинформационные материалы на Портале представлены максимально доступным для понимания образом и включают практически все манипуляции для больного	Сложно оценить правильность выполнения реабилитационных процедур при дистанционном консультировании
Технические средства реабилитации	Технические средства представлены в медицинской организации и проводятся в присутствии медицинского работника	-	На Портале представлена информация по получению технических средств реабилитации, а также видеоинформация по их применению	Необходимо участие родственников для получения технических средств реабилитации
Поддержка родственников	-	Оказание поддержки со стороны родственников больного ограничено правилами посещения медицинской организации	Непосредственное участие родственников, оказываемое в домашней среде. В большей степени оказывается индивидуальный подход по уходу за больным	-

**Таблица 2.** Информационные сайты по дистанционной реабилитации

Название	Адрес сайта	Инструкции по получению инвалидности, ТСР и др.	Видеоролики по работе	Телемедицинские консультации	Связь с медицинской организацией
Портал дистанционной нейрореабилитации ФНКЦ РР	dom.fnkrr.ru	+	+	+	+
Про Паллиатив	Pro-palliativ.ru	+	+	-	-
Про Хоспис	Pro-hospice.ru	+	-	-	-
Министерство труда и социальной защиты	Mintrud.gov.ru	+	-	-	-
Федеральный реестр инвалидов	Sfri.ru	+	-	-	-
DISLIFE	Dislife.ru	+	-	-	-

*Примечание.* ТСР — технические средства реабилитации.

и ссылки на законодательство о правах и возможностях, которые государство предоставляет в сложных жизненных ситуациях. Лишь на одном сайте (pro-palliativ.ru) были представлены видеоматериалы по уходу за больными детьми и взрослыми, использованию технических средств реабилитации, однако возможность дистанционной реабилитации в формате телемедицинских консультаций для родственников, ухаживающих за больными, отсутствовала. При этом большинство сайтов медицинских организаций, оказывающих паллиативную или иную помощь, размещают данные об услугах, отделениях, оснащении, сотрудниках и правилах госпитализации, что удобно для получения контактной информации или подготовки документов для госпитализации, однако функционал сайтов не предусматривает поддержку пациентов после выписки.

В предлагаемом нами Портале внимание акцентируется на всех ключевых элементах для родственников больного: наличие инструкций и данных о правах граждан, видеоматериалы по правильному проведению гигиенических процедур и помощи больным, бесплатные телемедицинские консультации, а также неразрывная связь с ФНКЦ РР.

Для ФНКЦ РР наличие данного Портала — активная позиция в поддержку населения, столкнувшегося со сложной жизненной ситуацией, а также вклад в науку. В первую очередь, неразрывная связь с выписанным пациентом дает возможность осуществлять контроль и коррекцию необходимой лекарственной терапии и таким образом оценивать ее эффективность в каждой ситуации; возможность определить наиболее сбалансированное питание для пациентов с хроническим нарушением сознания и многое другое (табл. 3).

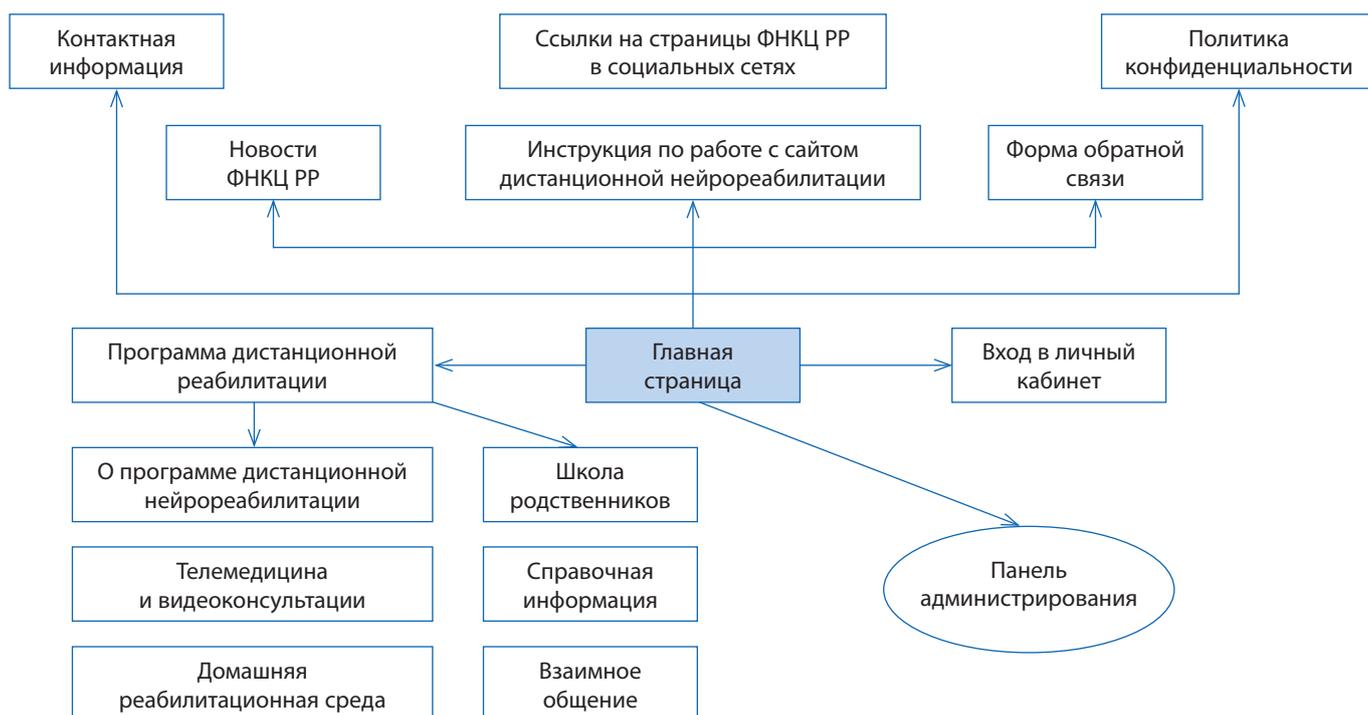
Научная функция тесно связана с социальной направленностью Портала, благодаря чему появляется возможность оценить показатели выживаемости, эффективность применения новых клинических рекомендаций, в том числе вклад медицинских работников, оказывающих обслуживание на дому; роль технических средств реабилитации и вклад всех сфер государственной поддержки в социальную и психологическую обстановку в семье.

Необходимость создания Портала обусловлена рядом ограничений: статистических — для медицинских и научных организаций; информационных — для родственников, которые оказывают уход за больными и сами нуждаются в социальной, психологической и медицинской в поддержке. По данным исследования эмоционального состояния членов семьи, оказывающих уход за паллиативными больными, выявлено наличие семейной тревоги более чем в половине случаев. Почти в 90% семей наблюдается склонность к состоянию тревоги в ситуациях оценки их компетентности. У 12% родственников больного возникает чувство вины или неуверенности в правильности своей позиции в семье, в том числе вины за все проблемы, возникающие дома [3].

Обслуживание тяжелобольных людей — тяжелое испытание для родственников, зачастую граничащее с человеческими возможностями. Сотрудники душепопечительской службы нередко слышат от родственников такие фразы, как «Я не могу больше», «Для меня это слишком» и др. [4, 5]. Учитывая эти аспекты, важно создание реабилитационной среды, в которой родственники, социальные работники и больной будут находиться в связке с медицинскими работниками и не чувствовать себя брошенными в трудной жизненной ситуации.

**Таблица 3.** Научные возможности Портала дистанционной нейрореабилитации ФНКЦ РР

Функция	Значение	Результат
Анкета опроса родственника о состоянии больного	Со стороны родственника оценить тяжесть состояния больного, зафиксировать возраст больного, дату события и другие данные	По полученным данным будет сформирована общая картина больного и сформированы рекомендации по уходу за пациентом, питанию и рекомендуемым техническим средствам реабилитации
Анкета динамического состояния пациента	С периодичностью не реже одного раза в месяц родственнику будет предложена к заполнению анкета опроса состояния больного, в том числе о получаемой лекарственной терапии, наличии специалистов, оказывающих помощь на дому и др.	Данные о состоянии больного будут аккумулироваться и соотноситься с данными о назначенной терапии и питании. По данным о весе больного, субъективной оценке родственников будет оцениваться эффективность назначенных рекомендаций
Алгоритм машинного обучения	С увеличением количества пациентов на Портале и данных о назначенной и принимаемой терапии информация будет подвержена обработке с участием алгоритма машинного обучения	Алгоритм машинного обучения будет соотносить изменения состояния больных в зависимости от назначенной терапии, даты события, наличия средств реабилитации и других параметров для разработки наиболее эффективной технологии дистанционной реабилитации
Новые подходы к реабилитации	На Портале размещаются современные клинические рекомендации по обслуживанию больных с хроническим нарушением сознания, которые родственники могут применить на практике	Применение новых клинических рекомендаций, в том числе европейских, будет отражено в динамических анкетах опроса, благодаря чему можно на практике оценить их эффективность
Исходы	Имея непрерывную связь с родственниками пациентов, имеется возможность регистрировать динамику уровня сознания и дату смерти	Данные о смерти пациента на дому позволяют проанализировать выживаемость в зависимости от различных факторов: пол, возраст, диагноз, качество ухода, сопутствующая патология и др.

**Рис. 1.** Структура Портала для всех посетителей

### Структура Портала

На этапе формирования концепта Портала нами были подготовлены блок-схемы разделов для всех посетителей Портала и личный кабинет для зарегистрированных пользователей (рис. 1).

Обязательным компонентом Портала являются разделы «Контактная информация», «Программа дистанционной реабилитации» и «Справочная информация», где посетители имеют возможность определить задачи и возможности Портала, роль ФНКЦ РР, а также контакты для непосредственной связи с сотрудниками, курирующими данный Портал, и/или приемным отделением ФНКЦ РР по вопросам госпитализации в Центр.

Для удобства использования Портал представлен в виде блоков, каждый из которых ведет в соответствующий раздел (рис. 2).

### Раздел «Взаимное общение»

Еще одним из направлений Портала является разработка форума для родственников больных, где они будут иметь возможность общаться и взаимодействовать друг с другом для психологической поддержки, обмена техническими средствами реабилитации и расходниками, а также опытом ухода за больным. Возможность обмена сообщениями между посетителями Портала будет предоставляться только после предварительной регистрации и принятия согласия о правилах обмена сообщениями, невозможности разглашения личной информации о зарегистрированных пользователях и трансляции их сообщений в других сообществах и средствах массовой информации без предварительного разрешения пользователей и администрации Портала. Данные меры необходимы для защиты личной ин-

формации пользователей, ограничения распространения рекламной информации между пользователями и исключения распространения нежелательной информации, которая может оказать неблагоприятное влияние на посетителей, спровоцировав тем самым возможные опасные действия. К подобным случаям можно отнести возможные рекомендации пользователей Портала по отказу или замене лекарственной терапии для больных на неразрешенные к применению в Российской Федерации и др.

### Разделы справочной информации

Для посетителей Портала предусмотрен раздел справочной информации, который включает наиболее подробные инструкции по вопросам получения инвалидности, госпитализации в медицинских организациях, о возможностях получения поддержки от государства и фондов. Данная информация достаточно широко представлена в сети Интернет, но мы посчитали необходимым систематизировать информацию на Портале, чтобы посетители могли получить все интересующие данные в одном месте.

### Разделы по уходу за больным

Ключевые разделы по уходу за больным, такие как «Гигиена», «Питание» и «Лечебные процедуры», представлены для всех посетителей Портала с целью понимания важности и правильности проведения процедур при обслуживании больного. Вся представленная информация базируется на актуальных клинических рекомендациях. Раздел создан в ознакомительных целях для всех пользователей, и отчасти дублирует информацию, которая представлена каждому пользователю после регистрации и получения доступа в личный кабинет.

### Раздел дистанционной реабилитации

Информация о роли и возможностях дистанционной реабилитации, домашней реабилитационной среде и нарушении сознания представлены для всех пользователей без регистрации с целью ознакомления и понимания сущности проблематики и возможностей, которые могут быть оказаны при применении информационных технологий в дистанционном формате. В разделе описывается понятие «нарушения сознания», даны общие сведения об особенностях состояния минимального сознания.

### Личный кабинет для зарегистрированных пользователей

Для зарегистрированных пользователей после прохождения электронного опроса о больном открываются разделы «Дневник пациента», «План

Рис. 2. Главная страница Портала для незарегистрированных пользователей

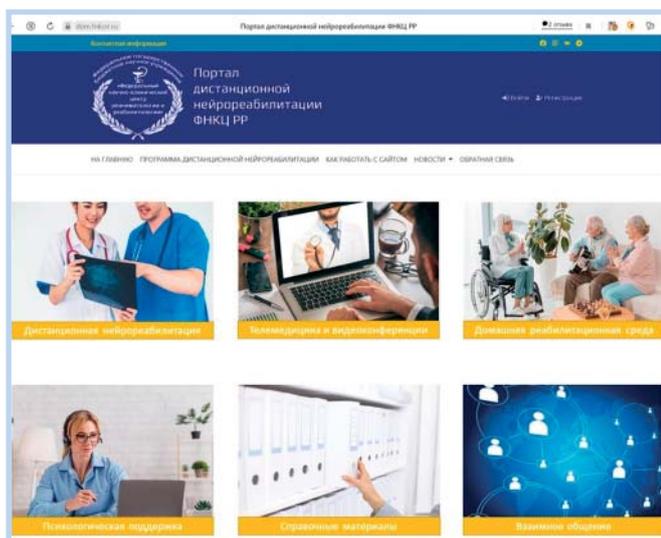
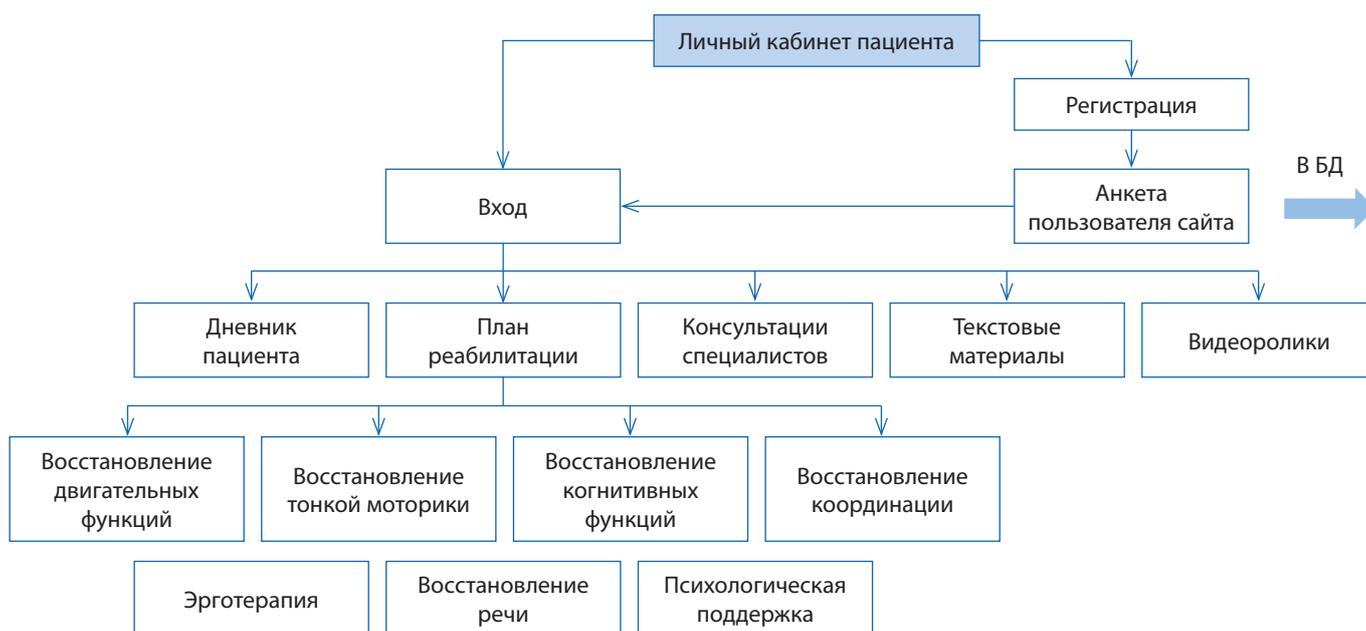


Рис. 3. Структура личного кабинета Портала



Примечание. В БД — в базу данных, где сохраняется вся информация.

реабилитации» и «Консультации специалистов» (рис. 3). Дизайн личного кабинета для зарегистрированного пользователя ориентирован на предоставление информации в доступном для понимания виде с учетом разной степени владения компьютерной техникой. Для этого в личном кабинете информация представляется в формате блоков с изображением.

#### Раздел «Дневник пациента»

Для родственников создана форма для динамической оценки состояния пациента с указанием текущей лекарственной терапии, ее дозировки и регулярности приема; субъективной оценки изменения его состояния; результатов консультации специалистов и др. Раздел является частью телемедицинских консультаций и удобен для аналитической деятельности медицинского работника, оказывающего консультацию. Наиболее подробное ведение «Дневника пациента» родственником дает возможности более эффективно оценить динамику состояния пациента и дать необходимые рекомендации.

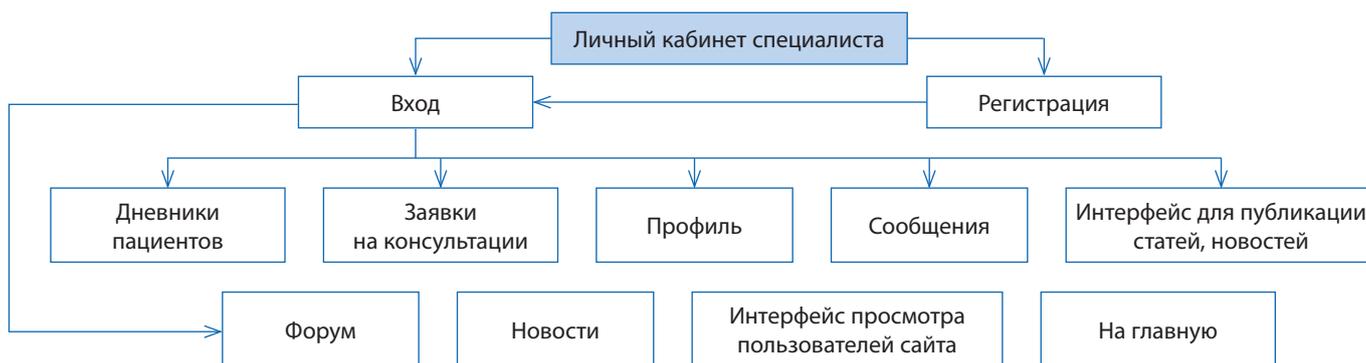
#### Раздел «Консультации специалистов»

Одним из важных шагов, позволивших использовать телемедицинские технологии, — вступление в силу федерального закона № 242-ФЗ от 29.07.2017 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». Закон регламентирует процедуру консуль-

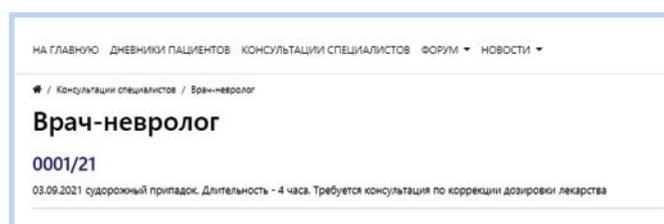
таций с применением телемедицинских технологий пациента с медицинским работником, обеспечивающим дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента после очного приема (осмотр, консультация) у лечащего врача [6]. Кроме того, телемедицинские технологии открывают возможности получения помощи как в крупных городах, так и в отдаленных населенных пунктах и труднодоступных территориях (учитывается в том числе географическая удаленность пациента от врача) [7]. Подобные меры улучшают доступность медицинской помощи по нескольким обстоятельствам: скорость (как следствие, своевременность) получения медицинской услуги, не требующей личного присутствия; обеспечение условий непрерывного наблюдения за больным независимо от места его регистрации и др. [8].

Телемедицинские консультации в настоящее время достаточно широко применяются в практике, в том числе коммерческой. По данным ФГБУ «Федеральный ресурсный центр по информатизации и технологическому развитию» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на 24.04.2021 действует 41 медицинская организация и 36 национальных исследовательских центров, которые оказывают телемедицинские консультации различного профиля. Обращает на себя внимание малое количество направлений телемедицинских консультаций по профилю «неврология» (5 организаций из перечня национальных медицинских исследовательских центров, 1 из списка федеральных государственных

**Рис. 4.** Структура личного кабинета специалиста Портала



**Рис. 5.** Запрос на консультацию от пациента с ИБ № 0001/21 к врачу-неврологу



бюджетных учреждений), медицинская реабилитация (3 в перечне НМИЦ, из которых одна детская; 6 из списка ФГБУ) [9].

В коммерческом секторе телемедицинских консультаций в основном представлены системы (операторы) с интегрированными в них клиниками. К таким системам можно отнести «ONDOC», «Яндекс.Здоровье», «СберЗдоровье», «Доктор рядом», «ТелеМед», «Онлайн Доктор» и др. Различие между данными системами — количество включенных клиник или предоставление телемедицинских услуг сотрудниками собственных клиник. Часть организаций предоставляет возможность бесплатного приема (по полису обязательного медицинского страхования). Однако следует иметь в виду, что большинство сервисов не обладают лицензией на осуществление медицинской деятельности, и оказываемые услуги носят информационный характер [10].

Реализация телемедицинских консультаций средствами ФНКЦ РР для родственников, ухаживающих за тяжелобольными, предусматривает исключительно бесплатный характер оказываемых услуг и проводится только после первичной, очной, консультации специалистами ФНКЦ РР.

### Раздел «План реабилитации»

Сотрудниками ФНКЦ РР подготовлены и опубликованы видеоматериалы по разделам «Восстановление двигательных функций», «Восстановление тонкой

моторики», «Восстановление когнитивных функций» и другим ключевым разделам реабилитации, в которых на примерах и в доступной форме изложена технология реабилитационного процесса, оказываемая силами ухаживающих за больным родственников. К каждому представленному видео указывается периодичность и продолжительность оказываемых процедур.

### Личный кабинет специалиста

Для своевременного контроля за использованием личного кабинета посетителями, определением количества поступивших заявок на консультации, публикацией новостей и других задач был разработан личный кабинет специалиста (рис. 4).

Благодаря интеграции всех ключевых разделов сайта, личный кабинет специалиста позволяет своевременно определять и контролировать ведение дневников пациентов, регистрацию новых пользователей, модерировать работу форума, а также публиковать сообщения и новости для посетителей сайта.

В разделе «Консультации специалистов» каждый специалист Портала может увидеть запросы на консультацию от всех пациентов (рис. 5).

При выборе типа консультации «Консилиум специалистов» система разошлет уведомления всем участникам дистанционно-контролируемой реабилитации для определения наиболее компетентного решения в запрашиваемом вопросе.

### Заключение

На фоне существующих проектов Портал дистанционной реабилитационной среды для родственников, ухаживающих за больными с хроническими нарушениями сознания, выделяется принципом непрерывности наблюдения, формированием потребительской корзины пациента и его родственника.

Направленность Портала предусматривает все доступные пути формирования реабилитационного потенциала для больных с целью продления их

жизни, улучшения условий обслуживания и облегчения труда родственников больного.

### Дополнительная информация

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Вклад авторов

**И. В. Борисов** — анализ данных, написание статьи; **В. А. Бондарь** — редактирование статьи;

**М. М. Канарский** — кураторство работы, редактирование статьи; **Ю. Ю. Некрасова** — дизайн исследования, анализ данных, кураторство статьи; **Н. В. Реутова, Н. П. Борисова, С. Н. Матафонова, М. Р. Юрасова, В. В. Евстифеев** — написание статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

#### Author contribution

**I. V. Borisov** — data analysis, manuscript writing; **V. A. Bondar** — reviewing the article; **M. M. Kanarskiy** — supervising the work, manuscript editing; **Yu. Yu. Nekrasova** — research design, data analysis, manuscript editing; **N. V. Reutova, N. P. Borisova, S. N. Matafonova, M. R. Yurasova, V. V. Evstifeev** — manuscript writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Список литературы / References

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14, № 1. С. 5–16. [Piradov MA, Suponeva NA, Vosnyuk IA, et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(1):5–16. (In Russ).] doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1
2. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). 2018. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Accessed: 15.09.2021.
3. Черкасова Т.Н., Мальяр К.В. Психологические особенности семей, воспитывающих детей с паллиативными состояниями // *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2016. Т. 2, № 1. С. 55–58. [Cherkasova TN, Malyar KV. Psychological features of families raising children with palliative conditions. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk region*. 2016;2(1):55–58. (In Russ).]
4. Нечитайло И.Н. «Хоспис на дому» как социальная технология // *Инновационная наука*. 2016. № 4-2. С. 173–176. [Nechitailo IN. "Hospice at home" as a social technology. *Innovative Science*. 2016;(4-2):173–176. (In Russ).]
5. Советы по уходу. Паллиативная помощь / под ред. Томаса Зитте. Пер. с нем. И. Титова. 16-е изд. Deutscher PalliativVerlag; 2016. 96 с. [Tips for care. Palliative care. Ed. By Thomas Zitte. Translated from German by I. Titov. 16th ed. Deutscher PalliativVerlag; 2016. 96 p. (In Russ).]
6. Федеральный закон N 242-ФЗ от 29.07.2017 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». [Federal Law No. 242-FZ of 29.07.2017 "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the use of information technologies in the field of health protection". (In Russ).] Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_221184/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/). Дата обращения: 15.09.2021.
7. Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Фомина И.В., и др. Эволюция интернет-технологий в системе здравоохранения // *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2017. № 2. С. 63–78. [Lebedev GS, Shaderkin IA, Fomina IV, et al. The evolution of Internet technologies in the healthcare system. *Journal of Telemedicine and Health*. 2017;(2):63–78. (In Russ).]
8. Лебедев Г.С., Фомина И.В., Шадеркин И.А., и др. Основные направления развития интернет-технологий в здравоохранении (систематический обзор) // *Соци-*

- альные аспекты здоровья населения. 2017. № 5. С. 10. [Lebedev G.S, Fomina IV, Shaderkin IA, et al. The main directions of the development of Internet technologies in healthcare (a systematic review). *Social Aspects of Public Health*. 2017;(5):10. (In Russ).]
9. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Телемедицинская система. [Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Telemedicine system. (In Russ).] Режим доступа: <http://frc.minzdrav.gov.ru/tmk/>. Дата обращения: 15.09.2021.
10. Яндекс. Дзен. Обзор телемедицинских сервисов. [Yandex. Dzen. Overview of telemedicine services. (In Russ).] Режим доступа: <https://zen.me/on0gM>. Дата обращения: 15.09.2021.

## Информация об авторах

**Борисов Илья Владимирович**, м.н.с. [Ilya V. Borisov, Junior Research Associate]; адрес: Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777 [address: 777, Lytkino, Moscow region 141534, Russia]; e-mail: [realzel@gmail.com](mailto:realzel@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

**Бондарь Валерия Александровна**, аспирант [Valeria A. Bondar, Post-Graduate Student]; e-mail: [bondva23@gmail.com](mailto:bondva23@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3244-463X>

**Канарский Михаил Михайлович**, м.н.с. [Mikhail M. Kanarskii, Junior Research Associate]; e-mail: [kanarmm@yandex.ru](mailto:kanarmm@yandex.ru); eLibrary SPIN: 1776-1160

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

**Некрасова Юлия Юрьевна**, к.т.н., н.с. [Yuliia Yu. Nekrasova, Cand. Sci. (Tech), Research Associate]; e-mail: [nekrasova84@yandex.ru](mailto:nekrasova84@yandex.ru); eLibrary SPIN: 8947-4230  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-8501>

**Реутова Наталья Владимировна**, старшая медсестра [Nataliya V. Reutova, MD]; e-mail: [nreutova@fnkcrr.ru](mailto:nreutova@fnkcrr.ru)

**Борисова Наталья Пранасовна**, старшая медсестра [Natalya P. Borisova, MD]; e-mail: [nborisova@fnkcrr.ru](mailto:nborisova@fnkcrr.ru)

**Матафонова Светлана Николаевна**, врач-реаниматолог [Svetlana N. Matafonova, MD]; e-mail: [smatafonova@fnkcrr.ru](mailto:smatafonova@fnkcrr.ru)

**Юрасова Марина Рудольфовна**, врач-реаниматолог [Marina R. Yurasova, MD]; e-mail: [myurasova@fnkcrr.ru](mailto:myurasova@fnkcrr.ru)

**Евстифеев Виталий Вячеславович**, врач-реаниматолог [Vitaliy V. Evstifeev, MD]; e-mail: [evstifeev@fnkcrr.ru](mailto:evstifeev@fnkcrr.ru)