

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ

**Ю. И. Должикова¹, К. М. Новрузов¹, Ю. В. Алдушкина², А. Н. Грицай²,
Э. А. Оганнисян², Н. Ю. Анисимова^{1,4,5}, Р. Я. Власенко¹, В. В. Решетникова¹,
М. Х. Салпагаров³, М. В. Киселевский^{1,2}**

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

⁴ НИТУ «МИСиС», Москва

⁵ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Цель исследования. Обосновать актуальность поиска и исследование ранних прогностических и диагностических маркеров рака яичников.

Материалы и методы. В обзоре приведены данные из зарубежных и отечественных статей по рассматриваемой теме, опубликованных в течение последних восьми лет в PubMed, Scopus и E-library.

Результаты. Проанализированные литературные данные свидетельствуют о том, что у больных раком яичников, особенно в поздних стадиях, отмечается развитие иммуносупрессивных состояний, которые проявляются в угнетении функции эффекторов противоопухолевого иммунитета и повышении супрессорного воздействия за счет увеличения субпопуляций Т-регуляторных клеток и Th2-хелперов. Существенную роль в развитии иммунной дисфункции у больных раком яичников играют моноциты/макрофаги и миелоидные дендритные клетки, продуцирующие медиаторы воспаления, стимулирующие ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток.

Заключение. Определение параметров, позволяющих оценить системный иммунный статус и особенности иммунного микроокружения опухоли, может иметь важное значение для уточнения диагностики, выработки тактики лечения и разработки дополнительных терапевтических стратегий у больных раком яичников.

Ключевые слова: рак яичников, противоопухолевый иммунитет, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, диагностика рака яичников, прогностические маркеры, микроокружение опухоли

IMMUNOLOGICAL DYSFUNCTION IN OVARIAN CANCER: PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS

**Y. I. Dolzhikova¹, K. M. Novruzov¹, Y. V. Aldushkina², A. N. Gritsai²,
E. A. Ogannisyan², N. Yu. Anisimova^{1,4,5}, R. Ya. Vlasenko¹, V. V. Reshetnikova¹,
M. H. Salgaparov³, M. V. Kiselevskiy^{1,2}**

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N. A. Lopatkin — a Branch of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³ State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital named after S. P. Botkin of Moscow Department of Healthcare, Moscow,

⁴ National Research Technological University "Moscow Institute of Steel and Alloys", Moscow

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"

Objective of the study is to substantiate the relevance of search and study of early prognostic and diagnostic markers of ovarian cancer.

Materials and Methods. The review provides data of foreign and Russian scholarly articles of the subject published over the past 8 years in PubMed, Scopus and E-library.

Results. The analyzed literature data indicate that patients, especially those in the later stages, develop the immunosuppressive conditions, which are manifested in the inhibition of the function of effectors of antitumor immunity and in an enhancement of the suppressive effect due to an increase in subpopulations of T-regulatory cells and Th2 — helpers. Monocytes/macrophages and myeloid dendritic cells, which produce inflammatory mediators, stimulate angiogenesis and tumor cell proliferation, play an essential role in the development of immune dysfunction in ovarian cancer patients.

Conclusion. The identification of parameters that allow to assess the systemic immune status and the intricacies of the immune microenvironment of the tumor, can be important for the clarification of diagnosis, development of treatment strategy and of additional therapeutic strategies in ovarian cancer patients.

Keywords: ovarian cancer, antitumor immunity, cellular immunity, humoral immunity, ovarian cancer diagnosis, prognostic markers, tumor microenvironment

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает одно из лидирующих мест в мире по распространённости, тяжести течения заболевания и летальности. Так, по данным J. Ferlay и соавт., это заболевание занимает восьмое место по распространённости среди злокачественных гинекологических заболеваний в мире [1]. За период 2015–2019 гг. в США РЯ был выявлен у 10,6 пациенток из 100 000 человек; в 2019 году число пациентов с этим диагнозом насчитывало 233 565 женщин, а в 2020 году число новых случаев составило 21 750 [2, 3]. Высокая частота встречаемости данного заболевания регистрируется и в России, занимая девятое место среди всех онкологических заболеваний женского населения [4] и третье место среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [5]. В частности, в 2018 году РЯ был диагностирован у 14 318 пациенток, что, по данным различных авторов, составило 76,2 случая на 100 000 женщин России [4, 5].

К сожалению, несмотря на достижения современной диагностики и усилия врачей, в целом отмечена тенденция нарастания заболеваемости как в России, так и в мире. В частности, известно, что в России прирост заболеваемости в период с 2008 года по 2018 год составил 4,6 % [4]. Показатель поздней диагностики с выявлением запущенных случаев болезни на III–IV стадии за 10 лет с 2009 по 2019 годы не снижался, составляя 60,3 % [5].

В Индии эта проблема стоит еще более остро, занимая третье место по частоте среди онкологических заболеваний у женщин, что составляет около 6 % от общего числа случаев рака среди индийских женщин [6]. Такая высокая частота заболеваемости РЯ обусловлена, по мнению ря-

да авторов, трудностью его диагностики из-за длительного бессимптомного течения, высокой частотой рецидивирования и, соответственно, высоким риском неблагоприятного прогноза развития заболевания [7–10].

Сложность диагностики данного заболевания связана с недостаточным уровнем его выявления на ранних стадиях. Часто РЯ в начальной стадии протекает бессимптомно, и клинические признаки болезни проявляются в продвинутой стадии заболевания. В России РЯ I–II стадии выявляют в 40,3 % случаев, III стадии — в 30 % случаев, IV стадии — в 20 % случаев [5]. Казахский НИИ онкологии и радиологии сообщает, что в 70 % случаев злокачественные новообразования яичников выявляли лишь на III–IV стадиях.

Поздняя диагностика увеличивает риск летальности пациентов. Так, в Казахстане пятилетняя выживаемость пациенток была диагностирована на следующем уровне: на I стадию приходилось 75 %, на II — 41 %, при этом безрецидивная выживаемость составляла 60 и 38 %, соответственно [11]. В России в 2018 году пятилетнюю выживаемость пациенток с этим заболеванием оценивали в 62,1 %, от РЯ умерло 7616 больных, что соответствует уровню одногодичной летальности в 21,3 % [4,5]. Согласно данным национального института рака США, РЯ находится на 3-м месте по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, а по летальному исходу занимает 1-е место. Уровень летальности за период 2016–2019 гг. составил 6,3 % на 100 000 женщин [3]. По сведениям Американского конгресса акушеров и гинекологов, от 70 до 75 процентов случаев РЯ диагностируется поздно, а пятилетняя выживаемость для большинства женщин составляет 20–30 % [12].

В связи с вышеизложенным поиск новых диагностических и прогностических критериев представляется чрезвычайно актуальной задачей. Все больше данных указывает на то, что опухолевые клетки при РЯ могут быть распознаны иммунной системой пациента [12], и взаимодействие между иммунной системой и раковыми клетками имеет решающее значение для прогрессирования опухоли. Следовательно, определение параметров, позволяющих оценить системный иммунный статус и особенности микроокружения опухоли, имеет большое значение для выработки тактики лечения и разработки дополнительных терапевтических стратегий у больных РЯ. Поэтому представляется целесообразным провести анализ современного состояния работ, посвященных изучению особенностей иммунологических параметров у больных РЯ для выявления перспективных, прогностических и диагностических критериев.

Гематологические показатели

Многие виды онкологических заболеваний сопровождаются выраженными нарушениями кроветворения. Наиболее заметно они проявляются в экспансии незрелых нейтрофилов и моноцитов, которые способствуют развитию системной и интратуморальной иммуносупрессии [13, 14]. Ряд исследователей указывают, что при РЯ, также как и при других онкологических заболеваниях, отмечаются изменения качественного и количественного состава клеток крови. Тромбоцитоз встречается при предоперационном обследовании РЯ примерно у 30 % больных РЯ [15]. Известно о взаимосвязи повышенного количества тромбоцитов крови с гинекологическими злокачественными новообразованиями. Н. Eggemann и соавт. [16, 17] провели анализ результатов обследования 450 пациенток с гинекологическими опухолями и констатировали высокую частоту тромбоцитоза у больных РЯ. По утверждению авторов, риск тромбоцитоза возрастает при асците, низкодифференцированных опухолях и в поздней стадии заболевания. Отмечена корреляция высокого количества тромбоцитов в крови и средней продолжительности жизни пациентов. Было обнаружено, что тромбоцитоз связан с риском развития РЯ, а также с агрессивностью злокачественного новообразования, включая продвинутую стадию, выраженный асцит и химиорезистентность опухоли

[17]. Кроме того, в единственном опубликованном проспективном исследовании, оценивавшем взаимосвязь количества тромбоцитов крови и исхода заболевания при РЯ, было показано, что тромбоцитоз, выявленный до повторной операции, тесно взаимосвязан с прогрессированием заболевания. В частности, в исследовании с участием 104 пациенток с рецидивом заболевания тромбоцитоз перед первичным лечением (≥ 300) коррелировал со значительным ухудшением показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемостью [18]. Исследование послеоперационного периода у 1072 больных РЯ продемонстрировало связь между тромбоцитозом и развитием серьезных осложнений [19]. На этом основании было предложено рассматривать число тромбоцитов перед первичным хирургическим вмешательством как перспективный диагностический фактор для больных РЯ, особенно на ранней стадии заболевания, а также как прогностический маркер наличия метастазов, и развития неблагоприятных послеоперационных осложнений [20]. У пациентов с тромбоцитозом отмечали повышение уровней тромбопоэтина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в системном кровотоке [21]. Предположения о механизме данной взаимосвязи можно сделать на основании данных эксперимента на мышах, показавших, что подавление синтеза тромбопоэтина и ИЛ-6 вследствие введения гомологичных антител снижало концентрацию тромбоцитов крови и повышало терапевтическую эффективность применения паклитаксела у мышей с привитой опухолью РЯ. Также авторами данного исследования приводятся данные о том, что аналогичная зависимость была зафиксирована при введении антител против ИЛ-6 больным РЯ. На основании этого авторами был сделан вывод о том, что повышенный синтез тромбопоэтина в печени в ответ на ИЛ-6 опухолевого происхождения был основной причиной паранеопластического тромбоцитоза. В этой связи было высказано предположение о том, что анализ описанных взаимосвязей может позволить корректировать тактику неoadъювантной химиотерапии [22].

В результате изучения гематологических параметров больных РЯ были выявлены и другие особенности. В частности, ряд авторов сообщает о значительном повышении при данном заболевании концентрации в крови эритроцитов, гемоглобина и гематокрита [23] на фоне нарастания

ширины распределения эритроцитов [24]. Однако эти показатели значительно колеблются в зависимости от стадии заболевания. В частности, было установлено, что у пациентов с III–IV стадиями РЯ уровень гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов и сывороточного железа был значительно ниже по сравнению с субъектами контрольной группы и пациентками с I–II стадиями этого заболевания, тогда как уровень ферритина в сыворотке был более высоким [25].

Опубликованы данные о прямой зависимости нарастания в крови уровней гликопротеина СА-125 и количества нейтрофилов и моноцитов, и обратной зависимости относительно содержания лимфоцитов. Последнее согласуется с данными о лимфопении у больных РЯ [26]. Авторами было выявлено, что повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам крови чаще наблюдали при более тяжелой стадии РЯ и наличии осложнений в виде асцита. Многофакторный статистический анализ, проведенный авторами исследования, показал, что указанное соотношение коррелировало с ухудшением выживаемости, а повышение концентрации лимфоцитов крови — с улучшением показателя выживаемости пациенток. В работе S. Nersesian и соавторы [27] была показана информативность определения в крови пациентов соотношения лимфоцитов к моноцитам. Снижение этого соотношения до лечения коррелирует с ухудшением показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных РЯ. На этом основании был сделан вывод о высокой прогностической значимости этого легкодоступного показателя. К аналогичным выводам пришли авторы и другого исследования, показавшие в своей работе, что низкий уровень соотношения лимфоцитов к моноцитам был тесно связан с высокой вероятностью обнаружения опухоли с гистологическим типом G2/G3 и поздними III–IV стадиями по шкале FIGO, а также с обнаружением в сыворотке крови высокого уровня СА-125, наличием злокачественного асцита и метастазов в лимфатических узлах [28].

Известно, что моноциты и макрофаги способны продуцировать различные цитокины, например, ИЛ-6 и ИЛ-10, и поэтому могут способствовать ангиогенезу, пролиферации и усилению метастатического потенциала опухолевых клеток [29, 30]. Как отмечено в работе T. Chanmee и со-

авт., истощение содержания моноцитов в крови, возможно, обусловлено их рекрутированием в ткань опухоли в ответ на ее хемотаксические факторы [31]. Исходя из этого, вероятно, что именно интра- и паратуморальные моноциты/макрофаги благодаря продукции провоспалительных медиаторов способствуют росту опухоли.

Роль дендритных клеток (ДК) в развитии РЯ не столь однозначна. В состоянии покоя ДК присутствуют в организме в незрелой форме и отвечают за обнаружение и отбор антигенов. Зрелые ДК, нагруженные антигеном, мигрируют в лимфатические узлы для презентации антигенов и активации Т-лимфоцитов. ДК, полученные из моноцитов периферической крови больных РЯ, нагруженные антигеном аутологичной опухоли *in vitro* стимулировали цитотоксическую активность Т-клеток пациента. На основании подобных фактов некоторыми авторами был сделан вывод о перспективности применения вакцин, содержащих ДК, для лечения данного заболевания. Противоопухолевый эффект этого вида вакцин у больных РЯ связывали со значительным повышением уровня Th1-поляризующих хемокинов и цитокинов, таких как: IL-12, IL-1Ra, TNF- α , в то время как концентрация Th2-праймирующих цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 была низкой [32]. С другой стороны, скопившиеся в высокой концентрации в ткани опухоли или в асците плазматоцитоподобные ДК, продуцируя высокие уровни цитокинов TNF α и IL-8, стимулируют васкуляризацию опухоли, способствуя ее росту [33].

Характеризуя информативность гематологических показателей, следует указать, что в результате специального исследования, проведенного D. Tan и соавторами, не было обнаружено статистически значимых различий между отношением концентрации в крови нейтрофилов и тромбоцитов к лимфоцитам у пациенток с доброкачественными опухолями яичников эпителиального и неэпителиального происхождения [34]. Однако обнаруживали значительные отличия между пациентами с доброкачественными или пограничными опухолями яичников и больными со злокачественными опухолями яичников по количеству лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и концентрации гемоглобина. Однако описанные изменения более характерны для больных РЯ III–IV стадий.

Гуморальный и клеточный иммунитет

Иммунная система может быть как медиатором канцерогенеза яичников, так и играть важную роль в опухолевой прогрессии [35]. В последние десятилетия было неоднократно показано, что больные РЯ имеют повышенный уровень цитокинов в крови. На этом основании высказывались предположения, что цитокиновый статус при РЯ может иметь диагностическое и прогностическое значение [36]. В ретроспективном исследовании Т. Egdel и соавт. заметили, что обнаружение сочетания плазменных ИЛ-6, ИЛ-8 и маркеров воспаления (С-реактивный белок и сывороточный амилоид А) с уровнями СА-125 повышает эффективность диагностики по сравнению с одним СА-125 [37]. А. J. Lambeck и соавт. изучали прогностическую значимость ряда цитокинов (ИЛ-7, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, MCP-1 и IP-10) и СА-125 при сравнении РЯ с доброкачественными новообразованиями [38]. Хотя ни один из цитокинов сам по себе не имел прогностической ценности, низкие уровни ИЛ-7 в сочетании с высоким СА-125 характеризовались высокой специфичностью по отношению к РЯ. Анализ прогностической значимости динамики цитокинов у пациентов при РЯ показал благоприятное значение повышения уровня IL-6R [39].

Общепризнано, что больные РЯ имеют иммуносупрессивный статус, который проявляется изменениями профиля циркулирующих лимфоцитов по сравнению с пациентами с доброкачественными или пограничными опухолями. У больных РЯ отмечали снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов. При этом баланс отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов нарушен, обеспечивая тенденцию нарастания Т-супрессоров [26]. Кроме того, у больных РЯ отмечается значительный дисбаланс соотношения CD4/CD8. Например, в исследовании Ye S. и соавт. было зарегистрировано достоверное повышенное значение иммунорегуляторного индекса у больных РЯ в сравнении с пациентами с доброкачественными гинекологическими опухолями [40]. По данным авторов, изменение соотношения CD4/CD8 опосредовано подавлением относительного числа Т-хелперов и повышением относительного содержания Т-супрессоров. У больных РЯ по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями

субпопуляции цитотоксических CD3+CD8+ и CD8+ CD28+ Т-клеток были уменьшены [41], в то время как содержание супрессорных Тreg клеток было достоверно выше, чем у пациенток с пограничной опухолью яичников [42]. Как известно, Т-супрессоры стимулируют продукцию антител В-клетками, влияя тем самым на уровень иммуноглобулинов. Действительно, в исследовании Х. Н. Мухтаржанова и соавт. показано нарастание концентрации в крови больных РЯ уровней IgA и IgM, что сопровождалось хроническим воспалительным процессом на поверхности слизистых оболочек, тогда как уровень IgG достоверно не изменялся в сравнении со здоровыми лицами репродуктивного возраста — группой контроля [26]. Роль В-клеток в развитии РЯ остается неясной, хотя имеются данные о том, что снижение доли циркулирующих В-клеток коррелировало с поздней стадией и резистентностью к препаратам платины [40, 43]. На мышинных моделях было показано, что В-клетки могут ингибировать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов за счет воздействия на праймирующий эффект CD4 + Т-клеток на CD8 + Т-клеток [44]. С другой стороны, исследование, проведенное S. Ye с соавт. [40], продемонстрировало прямую связь снижения доли CD19+ В-клеток в периферической крови с агрессивностью течения РЯ. Поскольку CD4+Т-клетки Th2 типа являются продуцентами таких иммуносупрессивных цитокинов, как ИЛ-4 и ИЛ-10, то очевидно, что увеличение этого клеточного пула будет способствовать подавлению реактивности иммунной системы пациента. Опубликованы данные, что Т-лимфоциты пациентов с поздней стадией РЯ содержали повышенную долю регуляторных Т-клеток, опосредующих секрецию трансформирующего фактора роста (TGF-β) [45]. Этот цитокин способен блокировать активацию лимфоцитов и макрофагов, влияя на регуляторные Т-клетки и Т-хелперы посредством белка Foxp3, поддерживая каскад иммуносупрессии [46]. Согласно результатам исследований, проведенных на лабораторных животных, было установлено, что CD25+CD4+ регуляторные Т-клетки могут ингибировать активность и пролиферацию CD4+ и CD8+Т-клеток, препятствуя реализации эффективного противоопухолевого ответа. Таким образом, снижение иммунорегуляторного индекса может быть опосредовано уменьшением количества

CD8+Т-клеток, обладающих противоопухолевым потенциалом, после дифференцировки в цитотоксические лимфоциты за счет превалирования иммуносупрессивных факторов.

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты

В последние годы проведено много исследований, посвященных характеристике опухолю-инфильтрирующих лейкоцитов (ОИЛ) при РЯ [47, 48]. В исследовании L. Zhang и соавт. [12], основанном на анализе данных гистологических образцов 186 больных РЯ, была установлена корреляция между высокой экспрессией фактора роста эндотелия сосудов и низким количеством Т-клеток в опухоли. При этом авторы предположили, что повышение васкуляризации опухоли ускоряет ее рост. В то же время было показано, что увеличение инфильтрации Т-лимфоцитами ткани опухоли прямо коррелировало с положительным исходом болезни. Это позволило сделать вывод о том, что присутствие опухолю-инфильтрирующих Т-лимфоцитов можно рассматривать как прогностический фактор. Однако исследование E. Sato и соавт. [49] не подтвердило прогностической значимости CD3+ ОИЛ в отношении выживаемости больных РЯ. Позитивный прогноз исхода заболевания был отмечен при увеличении концентрации ОИЛ в целом и CD8+ ОИЛ, в частности, а также соотношений TNF α /IL-4 и CD8/Трег, и при уменьшении соотношения CD4/CD8 [50]. Расхождения в результатах свидетельствуют о том, что прогностическое значение ОИЛ при РЯ остается спорным. Имеются сведения о том, что инфильтрация Т-регуляторными лимфоцитами (Трег) опухоли связана со снижением общей выживаемости при РЯ [51, 52]. J. C. Barnett и соавт. [53], исследовав 232 образца первичного серозного РЯ, пришли к выводу, что степень инфильтрации опухоли Трег была связана с большей агрессивностью РЯ и поздней клинической стадией. Эти данные соответствуют заключению об увеличении количества циркулирующих Трег на фоне прогрессирования заболевания [54]. Однако другие исследования не выявили такой связи [55, 56]. Более того, N. Leffers и соавт. [57] установили положительное влияние инфильтрации Трег на выживаемость больных РЯ. Повышенная инфильтрация В-клеток была связана с худшей выживаемостью [58]. Несколько исследований

показали, что расположение ОИЛ в опухолевой массе имеет решающее значение для прогностического эффекта при РЯ. Так, интраэпителиальные ОИЛ, в отличие от стромальных ОИЛ, связаны с благоприятным прогнозом при РЯ, что подчеркивает важность оценки местоположения ОИЛ в микроокружении опухоли. У больных РЯ часто отмечают инфильтрацию ткани опухоли не только Т-лимфоцитами и ДК, но и натуральными киллерами (НК) [12], которые также обнаруживают и в асците [59–61]. При этом продемонстрировано, что НК микроокружения опухоли показывают пониженную цитотоксическую активность и способность продуцировать цитокины, а также имеют измененный фенотип в сравнении с лимфоцитами этого типа периферической крови как того же пациента, так и здоровых доноров [62, 63]. Есть данные о том, что изменения фенотипа и функциональной активности НК обусловлены сочетанным воздействием биологически активных веществ, продуцируемых опухолью, и супрессорными Т-лимфоцитами, в частности Трег [64]. Например, высокая концентрация в ткани опухоли фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), подавляет транскрипцию рецептора NKG2D на мембране НК, способного активировать их функциональность [65]. Также известно, что избыточная экспрессия TGF- β при опухолевом росте может угнетать продукцию провоспалительных цитокинов и цитотоксичность НК и других иммунокомпетентных клеток, усиливая иммуносупрессорный эффект ИЛ-10 [66]. Эти факторы способствуют подавлению секреции НК ИНФ γ , а также снижению экспрессии рецепторов CD16, NKp30, DNAM1, способствующих активации клеточной противоопухолевой реактивности и повышению экспрессии PD-1, опосредующего иммуносупрессивный ответ [67]. Учитывая ключевую роль НК в противоопухолевом иммунитете, неудивительно, что были зафиксированы данные о взаимосвязи обнаружения НК в микроокружении опухоли с выживаемостью пациентов. В частности, согласно исследованию H. C. Bosmuller и соавт. [68], повышенная концентрация опухолю-инфильтрирующих НК, наряду с Т-лимфоцитами, прямо коррелировала с пятилетней выживаемостью пациентов: наличие Т-лимфоцитов и НК (90 %), только НК-клетки (63 %), отсутствие Т-лимфоцитов и НК (0 %).

Аналогичные выводы были сделаны авторами ретроспективного исследования относительно ДК, инфильтрирующими опухоль, установившими, что увеличение их количества коррелирует с хорошим прогнозом исхода РЯ [69]. Однако С. S. Chae с соавт. отмечали дисфункциональность и незрелость этих ДК вследствие высокого уровня ИЛ-10 и VEGF в микроокружении опухоли [70]. Вследствие чего ДК, инфильтрирующие опухоль, не могут активировать цитотоксические Т-лимфоциты, но способны стимулировать дифференцировку Трег, усугубляя иммуносупрессию. Кроме того, обнаружены данные о том, что высокие концентрации в крови молекулы СА-125, которые наблюдаются у 80 % больных РЯ, могут угнетать цитотоксическую активность НК, препятствуя формированию иммунного синапса между лимфоцитом и опухолевой клеткой [71]. Однако, согласно результатам, опубликованным Х. Fang и соавт., высокая концентрация СА-125 способна опосредовать эффективный Т-клеточный ответ в условиях *in vitro* [72].

Заключение

Таким образом, у больных раком яичников, особенно в поздних стадиях, отмечается развитие иммуносупрессивных состояний, которые проявляются в угнетении функции эффекторов противоопухолевого иммунитета и повышении супрессорного воздействия за счет увеличения субпопуляций Т-регуляторных клеток и Th2-хелперов. Существенную роль в развитии иммунной дисфункции у больных раком яичников играют моноциты/макрофаги и миелоидные дендритные клетки, продуцирующие медиаторы воспаления, стимулирующие ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток. Представленные в настоящем обзоре материалы свидетельствуют о том, что выявление иммунологических критериев, обладающих прогностической и предиктивной значимостью, сможет способствовать раннему выявлению этого заболевания и коррекции терапевтических стратегий, что позволит повысить эффективность лечения больных раком яичников.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancerbase No. 1. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 70(1), (2020), pp. 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
3. National cancer institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 252 с. ISBN 978-5-85502-280-3.
5. Леонов М. Г., Тихонова Е. Н., Тесленко Л. Г. [и др.] Онкоэпидемиологические особенности, анализ диагностики и выявляемости рака яичников в России // Эффективная фармакотерапия.. — 2020. — Т. 16. № 11. — С. 18–21.
6. NCRP Report. “Three Year Report of Population Based Cancer Registries 2012–14”. National Cancer Registry Program, Indian Council of Medical Research (2016).
7. Mahadevappa A., Shruthi M. K., and Manjunath G. V. Diagnostic and prognostic significance of Ki-67 immunohistochemical expression in surface epithelial ovarian carcinoma. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR, 11(2), (2017), pp. 8–12, doi: 10.7860/JCDR/2017/24350.9381.
8. Tian F., Jia L., Chu Z., et al. MicroRNA-519a inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of ovarian cancer cells through targeting signal transducer and activator of transcription 3. Exp Ther Med., 15(2), (2018), pp. 1819–1824, doi: 10.3892/etm.2017.5600.
9. Zayyan M. S. Risk factors for ovarian cancer Tumor Progression and Metastasis, 8, (2020), pp. 75–102, doi: 10.5772/intechopen.86712.
10. Torre L. A., Trabert B., DeSantis C. E. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(4), (2018), pp. 284–296, doi: 10.3322/caac.21456.
11. Каирбаева М. Ж., Кузнецов В. В., Никогосян С. О., Каранетян В. Л. Анализ результатов лечения больных ранних стадий рака яичника // Онкология и радиология Казахстана. — 2010. — № 1. — С. 57–60.
12. Zhang L., Conejo-Garcia J. R., Katsaros D., et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med., 348, (2003), pp. 203–213, doi: 10.1056/NEJMoa020177.
13. Gabrilovic D. I., Ostrand-Rosenberg S. & Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. Nat. Rev. Immunol, 12, (2012), pp. 253–268, doi: 10.1038/nri3175.

14. Jaillon S. *et al.* Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 20, (2020), pp. 485–503, doi: 10.1038/s41568-020-0281-y.
15. Stone R. L., Nick A. M., McNeish I. A., *et al.* Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 366,(2012), pp. 610–618, doi: 10.1056/NEJMoa1110352.
16. Eggemann H., Ehrlicke J., Ignatov T., *et al.* Platelet Count After Chemotherapy is a Predictor for Outcome for Ovarian Cancer Patients. *Cancer Invest*, 33(5), (2015),pp. 193–196. doi: 10.3109/07357907.2015.1020384.
17. Cozzi G. D., Samuel J. M., Fromal J. T., *et al.* Thresholds and timing of pre-operative thrombocytosis and ovarian cancer survival: Analysis of laboratory measures from electronic medical records. *BMC Cancer*, 16, (2016), p. 612, doi: 10.1186/s12885-016-2660-z.
18. Hu Q., Hada A., Han L. Platelet count as a biomarker for monitoring treatment response and disease recurrence in recurrent epithelial ovarian cancer *J Ovarian Res.*,13(1), (2020), p. 78, doi: 10.1186/s13048-020-00682-z.
19. Barber E. L., Boggess J. F., Van Le L., *et al.* Association of Preoperative Thrombocytosis and Leukocytosis With Postoperative Morbidity and Mortality Among Patients With Ovarian Cancer. *Obstet. Gynecol*, 126, (2015), pp. 1191–1197, doi: 10.1097/AOG.0000000000001138.
20. Hufnagel D. H., Cozzi G. D., Crispens M. A., Beeghly-Fadiel A. Platelets, Thrombocytosis, and Ovarian Cancer Prognosis: Surveying the Landscape of the Literature. *Int J Mol Sci.*,21(21), (2020),p. 8169, doi: 10.3390/ijms21218169.
21. Stone R. L., Nick A. M., McNeish I. A., *et al.* Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 366, (2012), pp. 610–618, doi: 10.1056/NEJMoa1110352.
22. Gastl G., Plante M., Finstad C. L., *et al.* High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer *Br. J. Haematol*, 83, (1993), pp. 433–441, doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb04668.x.
23. Nomelini R. S., da Silva T. M., Tavares Murta B. M., Murta E. F. Parameters of blood count and tumor markers in patients with borderline ovarian tumors: a retrospective analysis and relation to staging. *ISRN Oncol*, 2012, (2012), p. 947831, doi: 10.5402/2012/947831.
24. Qin Y., Wang P., Huang Z., *et al.* The value of red cell distribution width in patients with ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)*, 96(17),(2017), e6752. doi: 10.1097/MD.00000000000006752.
25. Muramatsu T., Mukai M., Sato S. *et al.* Clinical usefulness of serum and immunohistochemical markers in patients with stage Ia and Ic ovarian cancer. *Oncology Reports*, 14(4), (2005), pp. 861–865, PMID:16142343.
26. Мухтаржанова Х. Н., Зияев И. П., Абдурашидов А. А., [и др.]. Противоопухолевой иммунитет больных раком яичников // Молодой ученый. — 2018. — № 31(217). — С. 42–44. <https://moluch.ru/archive/217/52052>.
27. Nersesian S., Glazebrook H., Toulany J., *et al.* Naturally Killing the Silent Killer: NK Cell-Based Immunotherapy for Ovarian Cancer. *Front Immunol*,10, (2019), p. 1782. doi: 10.3389/fimmu.2019.01782.
28. Gong, J., Jiang, H., Shu, C. *et al.* Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis *J Ovarian Res.*, 12, (2019), p. 51, doi.org/10.1186/s13048-019-0527-z.
29. Condeelis J., Pollard J. W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*,124, (2006), pp. 263–266, doi: 10.1016/j.cell.2006.01.007.
30. Galdiero M. R., Bonavita E., Barajon I. *et al.* Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology*, 218,(2013), pp. 1402–1410, doi: 10.1016/j.imbio.2013.06.003.
31. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*, 6(3), (2014), pp. 1670–1690, doi: 10.3390/cancers6031670.
32. Zhang X., He T., Li Y., *et al.* Dendritic Cell Vaccines in Ovarian Cancer. *Front Immunol*, 11, (2021), p. 613773, doi: 10.3389/fimmu.2020.613773.
33. Fricke I., Gabrilovich D. I. Dendritic cells and tumor microenvironment: a dangerous liaison. *Immunol Invest*, 35, (2006), pp. 459–483, doi: 10.1080/08820130600803429.
34. Tan D., Fu Y., Tong W. *et al.* Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Surg*, 55, (2018), pp. 128–138, doi: 10.1016/j.ijsu.2018.05.030.
35. Merritt M. A., Green A. C., Nagle C. M., Webb P. M. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*, 122,(2008), pp. 170–176. doi: 10.1002/ijc.23017.
36. Tempfer C., Zeisler H., Sliutz G., Haeusler G., Hanzal E., Kainz C. Serum evaluation of interleukin 6 in ovarian cancer patients. *GynecolOncol*, 66, (1997), pp. 27–30, doi: 10.1006/gyno.1997.4726.
37. Edgell T., Martin-Roussety G., Barker G., *et al.* Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer *J Cancer Res ClinOncol*, 136,(2010), pp. 1079–1088.
38. Lambeck A. J., Crijns A. P., Leffers N., *et al.* Serum cytokine profiling as a diagnostic and prognostic tool in ovarian cancer: a potential role for interleukin 7. *Clin Cancer Res.*, 13,(2007), pp. 2385–2391. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1828.

39. *Isobe A., Sawada K., Kinose Y., Ohyagi-Hara C., et al.* Interleukin 6 receptor is an independent prognostic factor and a potential therapeutic target of ovarian cancer. *PLoS One*, 10(2), (2015), e0118080, doi: 10.1371/journal.pone.0118080Jaillon.
40. *Ye S., Chen W., Zheng Y., et al.* Peripheral lymphocyte populations in ovarian cancer patients and correlations with clinicopathological feature. *J Ovarian Res.*, 15,(2022),p. 43, doi: 10.1186/s13048-022-00977-3.
41. *Shunrong Ji., Zhang Bo., Yongfeng Xu., et al.* Expression of CD8+CD28+ and CD8+CD28- in the peripheral blood of pancreatic cancer patients. *Shanghai Med J.*, 35, (2012), pp. 316–319.
42. *Wicherek L., Jozwicki W., Windorbska W., et al.* Analysis of Treg cell population alterations in the peripheral blood of patients treated surgically for ovarian cancer — a preliminary report. *Am J ReprodImmunol*,66, (2011), pp. 444–450, doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01024.x
43. *Nelson B. H.* CD20+ B cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol (Baltimore, Md : 1950)*,185, (2010), pp. 4977–82. doi: 10.4049/jimmunol.1001323.
44. *Shah S., Divekar A. A., Hilchey S. P., et al.* Increased rejection of primary tumors in mice lacking B cells: inhibition of anti-tumor CTL and TH1 cytokine responses by B cells. *Int J Cancer*, 117, (2005), pp. 574–586, doi: 10.1002/ijc.21177.
45. *Ke X., Shen L.* Targeting cytokines secreted by CD4+CD25highCD127low regulatory T cells inhibits ovarian cancer progression. *Scand J Immunol*, 89(2), (2019), e12736, doi: 10.1111/sji.12736.
46. *Yu H. R., Tsai C. C., Chang L. S. et al.* l-Arginine-Dependent Epigenetic Regulation of Interleukin-10, but Not Transforming Growth Factor- β , Production by Neonatal Regulatory T Lymphocytes *Front Immunol*,8, (2017), p. 487.
47. *Gasparri M. L., Attar R., Palaia I., et al.* Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer *Asian Pac J Cancer Prev.*,16, (2015), pp. 3635–3638.
48. *Santojemma P. P., Powell D. J.* Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *CancerBiolTher.*,16, (2015), pp. 807–820, doi: 10.1080/15384047.2015.1040960.
49. *Sato E., Olson S. H., Ahn J., et al.* Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *ProcNatAcadSci U S A*,102, (2005), pp. 18538–18543, doi: 10.1073/pnas.0509182102.
50. *Junzo Hamanishi, Masaki Mandai, Masashi Iwasaki et al.*. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer *PNAS*, 104(9),(2007),pp, 3360–3365, doi.org/10.1073/pnas.0611533104.
51. *Adams S. F., Levine D. A., Cadungog M. G., et al.* Intraepithelial T cells and tumor proliferation: impact on the benefit from surgical cytoreduction in advanced serous ovarian cancer. *Cancer-Am Cancer Soc.*,115, (2009), pp. 2891–2902, doi: 10.1002/cncr.24317.
52. *Curiel T. J., Coukos G., Zou L., et al.* Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.*,10, (2004), pp. 942–949, doi: 10.1038/nm1093.
53. *Barnett J. C., Bean S. M., Whitaker R. S., et al.* Ovarian cancer tumor infiltrating T-regulatory (T(reg)) cells are associated with a metastatic phenotype *GynecolOncol*, 116,(2010),pp. 556–562, doi: 10.1016/j.ygyno.2009.11.020.
54. *Fialova A., Partlova S., Sojka L., et al.* Dynamics of T-cell infiltration during the course of ovarian cancer: The gradual shift from a Th17 effector cell response to a predominant infiltration by regulatory T-cells *Int J Cancer*132, (2013); pp. 1070–9. doi: 10.1002/ijc.27759.
55. *Vermeij R., de Bock G. H., Leffers N., et al.* Tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocytes as independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer with wilms tumor protein 1 overexpression *J Immunother*,34, (2011), pp. 516–52,243.
56. *Knutson K. L., Maurer M. J., Preston C. C., et al.*. Regulatory T cells, inherited variation, and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *Cancer ImmunolImmunother*,64, (2015), pp. 1495–1504. doi: 10.1007/s00262-015-1753-x.
57. *Leffers N., Gooden M. J., de Jong R. A., et al.* Prognostic significance of tumor-infiltrating T-lymphocytes in primary and metastatic lesions of advanced stage ovarian cancer *CancerImmunolImmunother*,58, (2009), pp. 449–459, doi: 10.1007/s00262-008-0583-5.
58. *Yang C., Lee H., Jove V., et al.* Prognostic significance of B-cells and pSTAT3 in patients with ovarian cancer *PloS One*,8, (2013), e54029, doi: 10.1371/journal.pone.0054029.
59. *Felices M., Chu S., Kodali B., et al.* IL-15 super-agonist (ALT-803) enhances natural killer (NK) cell function against ovarian cancer *GynecolOncol*,145(3), (2017), pp. 453–461, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.028
60. *Geller M. A., Knorr D. A., Hermanson D. A., et al. S.* Intraperitoneal delivery of human natural killer cells for treatment of ovarian cancer in a mouse xenograftmodel *Cytotherapy*,15(10), (2013), pp. 1297–1306, doi: 10.1016/j.jcyt.2013.05.022
61. *Uppendahl L. D., Dahl C. M., Miller J. S., et al.* Natural Killer Cell-Based Immunotherapy in Gynecologic Malignancy: A Review *Front Immunol*,8, (2018), p. 1825, doi: 10.3389/fimmu.2017.01825. PMID: 29354116; PMCID: PMC5760535.

62. da Silva I. P., Gallois A., Jimenez-Baranda S., et al. Reversal of NK-cell exhaustion in advanced melanoma by Tim-3 blockade *Cancer Immunol Res.*, 2(5), (2014), pp. 410–422, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0171. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24795354; PMCID: PMC4046278.
63. Miescher S., Whiteside T. L., Carrel S., von Flidner V. Functional properties of tumor-infiltrating and blood lymphocytes in patients with solid tumors: effects of tumor cells and their supernatants on proliferative responses of lymphocytes *J Immunol*, 136, (1986), pp. 1899–1907.
64. Stojanovic A., Cerwenka A. Natural killer cells and solid tumors *J Innate Immun*, 3, (2011) pp. 355–364, doi: 10.1159/000325465.
65. Groh V., Wu J., Yee C., Spies T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation *Nature*, 419, (2002), pp. 734–738, doi: 10.1038/nature01112.
66. Yigit R., Massuger L. F., Figdor C. G., Torensma R. Ovarian cancer creates a suppressive microenvironment to escape immune elimination *Gynecol Oncol*, 117, (2010) pp. 366–372, doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.019.
67. Trotta R., Dal Col J., Yu J., et al. TGF-beta utilizes SMAD3 to inhibit CD16-mediated IFN-gamma production and antibody-dependent cellular cytotoxicity in human NK cells *J Immunol*, 181, (2008), pp. 3784–3792, doi: 10.4049/jimmunol.181.6.3784.
68. Bösmüller H. C., Wagner P., Peper J. K., et al. Combined immunoscore of CD103 and CD3 identifies long-term survivors in high-grade serous ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2016; 26(4):671–679. doi: 10.1097/IGC.0000000000000672.
69. Gabrilovich D. I., Chen H. L., Girgis K. R., et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med.*, 2, (1996), pp. 1096–103, doi: 10.1038/nm1096-1096.
70. Chae C. S., Teran-Cabanillas E., Cubillos-Ruiz J. R. Dendritic cell rehab: new strategies to unleash therapeutic immunity in ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 66, (2017), pp. 969–977, doi: 10.1007/s00262-017-1958-2.
71. Patankar M. S., Jing Y., Morrison J. C., et al. Potent suppression of natural killer cell response mediated by the ovarian tumor marker CA125. *Gynecol Oncol*, 99, (2005), pp. 704–713, doi: 10.1016/j.ygyno.2005.07.030.
72. Schuster H., Peper J. K., Bosmüller H. C., et al. The immunopeptidomic landscape of ovarian carcinomas *Proc Natl Acad Sci USA*, 114, (2017), e9942–9951, doi: 10.1073/pnas.1707658114.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Должикова Юлия Ивановна, научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ORCID: 0000-0003-2138-7323, e-mail: julius.87@mail.ru

Dolzhikova Yulia I., Researcher Laboratory of Cellular Immunity, Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, ORCID: 0000-0003-2138-7323; e-mail: julius.87@mail.ru

Новрузов Керям Мурсали оглы, научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, ORCID: 0000-0002-0773-255X, e-mail: nkeryam@gmail.com

Novruzov Keryam Mursali ogly, Researcher Laboratory of Cellular Immunity, Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, ORCID: 0000-0002-0773-255X, e-mail: nkeryam@gmail.com

Алдушкина Юлия Владимировна, врач-гинеколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51, с. 1, ORCID: 0000-0002-9486-2028, e-mail: Juliaald@mail.ru

Aldushkina Yulia V., Gynecologist, Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, Russia, 105425, Moscow, 3rd Parkovaya st., 51, bldg. 1, ORCID: 0000-0002-9486-2028, e-mail: Juliaald@mail.ru

Грицай Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением неконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51, с. 1, ORCID: 0000-0001-5235-6509, e-mail: gritsay69@gmail.com

Gritsai Anatoly N., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Non-Constructive Plastic Gynecology and Oncology, N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, Russia, 105425, Moscow, 3rd Parkovaya st., 51, bldg. 1, ORCID: 0000-0001-5235-6509, e-mail: gritsay69@gmail.com

Оганнисян Эдгар Артурович, врач-гинеколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51, с. 1, e-mail: edgar.hovhannisyan2010@yandex.ru

Ogannisyan Edgar A., Gynecologist, Department of Reconstructive Plastic Gynecology and Oncology, N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, Russia, 105425, Moscow, 3rd Parkovaya st., 51, bldg. 1, e-mail: edgar.hovhannisyan2010@yandex.ru

Анисимова Наталья Юрьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: n_anisimova@list.ru

Anisimova Natalya Yu., Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher Laboratory of Cellular Immunity, Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: n_anisimova@list.ru

Власенко Раймонда Яновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: vlasenko2002@bk.ru

Vlasenko Raimonda Y., PhD in Medical sciences, Senior Researcher Laboratory of Cellular Immunity, Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: vlasenko2002@bk.ru

Решетникова Вера Владимировна, к.т.-м.н, научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: veravr@gmail.ru

Reshetnikova Vera V., Ph.D., Researcher Laboratory of Cellular Immunity, Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: veravr@gmail.ru

Митрушкин Дмитрий Евгеньевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: 89035718861@mail.ru

Mitrushkin Dmitry E., PhD in Biological sciences, Senior researcher, Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: 89035718861@mail.ru

Киселевский Михаил Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: kisele@inbox.ru

Kiselevskiy Mikhail V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory of Cellular Immunity, Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kisele@inbox.ru