

## ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССАХ И ИХ РЕГУЛЯЦИЯ С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Канд. мед. наук В. С. РОГОВСКИЙ, чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ,  
канд. биол. наук Е. Г. СЕРГЕЕВА

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация*

**В обзоре рассмотрены вопросы нарушения регуляции иммунновоспалительного ответа, которые приводят к различным патологическим состояниям (опухолевый рост, хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания и т. д.). Предположительно важное значение при этом имеет формирование иммунологической толерантности, запускаемое незавершающимся иммунновоспалительным процессом. Способность воспалительных медиаторов вызывать толерантность используется и в норме (при беременности, толерантности к пищевым антигенам и т. д.). Установлены механизмы, которые связывают развитие опухолей, толерантность и хроническую воспалительную реакцию, а также возможную регулируемую роль ряда лекарственных веществ в этих процессах.**

*Ключевые слова: воспаление, иммунная толерантность, беременность, опухоль.*

Как известно, в процессе иммунновоспалительной реакции сначала происходит устранение вызвавших ее раздражителей, а затем восстановление (пролиферация) в зоне повреждения. Таким образом, можно выделить две стороны этой реакции: собственно воспаление (повреждение) и восстановление (разрешение). Если на этапе повреждения эффекторные механизмы иммунной системы функционируют интенсивно, то в процессе разрешения они менее активны, поэтому при длительном незавершающемся воспалении создаются условия постоянного незавершающегося восстановления. При этом происходит локальная иммуносупрессия, предрасполагающая к развитию опухолей. Еще Рудольф Вирхов высказал гипотезу, согласно которой опухолевый рост является ошибочно работающим механизмом заживления ран. В современной литературе опухоль также называют незаживающей раной [1].

Экспериментальные модели канцерогенеза свидетельствуют о важной роли хронического воспаления в этом процессе. Например, на модели ДМБА (диметилбензантрацен)-опосредованного канцерогенеза и ей подобных можно видеть типичную картину: для индукции опухолей необходимо, во-первых, появление мутации и, во-вторых, наличие постоянного воспаления в этой зоне. Зачастую воспаление и мутация вызываются одним и тем же раздражителем [2].

В настоящее время получено достаточно много данных о состоянии иммунной системы в опухолевом микроокружении, известно, что она распознает опухолевые клетки как чужеродные. Ткань опухоли инфильтрирована лимфоцитами, активированными в отношении опухолевых клеток (опухольинфиль-

трирующие лимфоциты), но при этом они не атакуют опухолевые клетки, так как у них нарушена эффекторная функция [1]. Таким образом, в опухолевом окружении есть факторы, блокирующие эффекторную функцию лимфоцитов [1].

Механизмы, лежащие в основе толерантности к опухолям, в целом схожи с механизмами плацентарной и других типов нормальной толерантности.

Если хроническое воспаление ассоциировано с иммуносупрессией и опухолевым ростом, то острое воспаление может привести к отторжению и расплавлению опухоли. Вследствие этого чрезвычайно важным является понимание механизмов регуляции иммунновоспалительной реакции. В кратком обзоре рассмотрены механизмы иммунной толерантности, свидетельствующие о взаимосвязи толерантности и воспаления, а также отражающие их двойственную роль в процессе опухолевого роста, с одной стороны, предотвращающую появление опухолей путем уменьшения воспаления, а с другой — стимулирующую уход уже сформировавшейся опухоли от иммунного ответа.

### УНИВЕРСАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

По современным представлениям, одни и те же факторы могут оказывать как иммуносупрессивное, так и иммуноактивирующее действие. В каждый момент времени общее состояние системы определяется совместным действием всех факторов, в результате баланс может быть сдвинут в сторону активации или супрессии иммунного ответа (в частности при опухолях). Иммунорегуляторные

механізми представлені Т-регуляторними клітками (Treg), супресорними клітками миелоїдного походження (MDSC), супресорними макрофагами. Для виконання своїх функцій регуляторні клітки використовують гуморальні фактори, які представлені протівовоспалительними цитокинами IL-10, TGF- $\beta$ , фрагментами гіалуронану, такими ферментами, як НО-синтаза, індоламін 2,3-діоксигеназа. Різні медіатори, відомі раніше як тільки провоспалительні (включаючи PGE2, IL-6, IL-17 і др.), також здатні грати імунносупресивну роль. При оцінці механізмів імунної толерантності в опухолі важливо розуміти, на якому етапі відбувається вирішальна подія, що не дозволяє атакувати опухолеві клітки. Незважаючи на сокривання опухолевими клітками антигенів МНС (головного комплексу гистосовместимости), їх розпізнавання в більшості випадків все ж відбувається. Виходячи з літературних даних, можна відзначити, що вирішальна подія відбувається при спробі атакувати опухолеві клітки, коли замість їх знищення відбувається апоптоз або анергія опухолініфілюючих лімфоцитів [3].

#### *Стимулятори апоптоза*

Одним з кінцевих ефектів різних механізмів регуляції імунної відповіді є запуск апоптозу або анергії Т-ефекторів при їх взаємодії з антигеном. К цьому події призводять різні імунорегуляторні механізми. Згідно експериментальним даним, фагоцитоз апоптотических кліток індуктує продуцію ряду протівовоспалительних факторів (TGF- $\beta$ , PGE2), що більше зсуває баланс в бік імуносупресії [4].

В опухолевих клітках синтезується багато лігандів, що стимулюють лімфоцитарний апоптоз. Рівень цих лігандів часто корелює зі ступенем злоякісності опухолі [3].

Одним з найважливіших стимуляторів апоптозу є PD-L1 (programmed death ligand 1). Зв'язування PD-L1 з відповідним рецептором (PD-1) на поверхні Т-кліток призводить до їх гібелі або анергії. В опухолевому мікроокруженні Т-лімфоцити, як правило, перебувають у стані виснаження (T-cell exhaustion), що характеризується експресією великої кількості інгібіторних рецепторів: PD-1, CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen) і др. [3]. Перспективним засобом імунотерапії опухолі є застосування антитіл до подібних інгібіторних рецепторів. В частині, іпілімумаб (препарат антитіл до CTLA-4) одобрено FDA і показує порівняльну високу ефективність в терапії меланоми пізніх стадій [5].

Відомим стимулятором апоптозу є також ліганд Fas (FasL). Зв'язь FasL з Fas-рецептором (Fas) стимулює апоптоз клітки, несущої Fas. Fas експресується на активованих Т-ефекторах, особливо після розпізнавання

опухолевих антигенів. В той же час різні опухолі синтезують велику кількість FasL, що спричиняє апоптоз опухолініфілюючих лімфоцитів. Як і всі шляхи імунної регуляції, FasL грає неоднозначну роль. Так, в ряду опухолі виробка FasL асоційована з протівопухолевим ефектом [6].

Відомо, що нейтрофіли здатні знищувати клітки, експресуючі FasL, однак в опухолі їх активність зазвичай зменшена. Серед інших молекул, синтезованих опухолевими клітками і інгібуючих імунну відповідь, можна відзначити B7-H4, Galectin-1 (Gal1), TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) [6]. Експресія вказаних індукторів апоптозу збільшується в відповідь на імунновоспалительну реакцію і має в своїй основі регуляторну роль. Опухолеві клітки використовують цей фізіологічний механізм для уникнення імунної відповіді. Незважаючи на певну клінічну ефективність блокування індукторів апоптозу (наприклад, з допомогою іпілімумаб), кардинального прогресу в ліченні опухолі до нинішнього часу досягти не вдалося. По-видимому, це пов'язано з паралельним залученням в опухолінідуцйовану імуносупресію не одного, а багатьох перетікаючих механізмів.

#### *Цитокини*

**Цитокин TGF- $\beta$**  має типовий двуправлений ефект. З одного боку, він інгібує клітинний цикл, стимулює апоптоз і посилює ефекторну функцію CD8 кліток (наприклад, в клітинних лінійках гепатомі і карциномі шлунка [7]), проявляючи протівопухолеву дію, з іншого боку, стимулює епітеліально-мезенхімальний перехід, що асоційовано з посиленням опухолі прогресії (наприклад, в клітинках опухолі молочної залози і т. д.) [8]. Основними продуцентами TGF- $\beta$  (особливо в опухолевому мікроокруженні) є MDSC і Treg [8], останній важливий для забезпечення нормальної толерантності. В стінці кишечника TGF- $\beta$  опосередковує конверсію наївних CD4 Т-кліток в Treg, кофактором даної реакції може слугувати ретиноева кислота, що грає важливу роль в толерантності до їжевого антигену [9]. При вагітності рівень TGF- $\beta$ 1 в сировотці жінок збільшується в 10-кратні значення (к 32-й тижню) порівняно з вагітними [10].

Опухоль використовує всі властивості TGF- $\beta$  в своїй прогресії. При його підвищеному вмісті в опухолевому мікроокруженні самі опухолеві клітки мають знижену чутливість до TGF- $\beta$ . Так, мутації і зниження експресії рецепторів до TGF- $\beta$  зафіксовані в різних типах опухолі (толстої кишечника, молочної залози, сечового міхура, мозку, печінки, легень, простати і т. д.) [8].

TGF- $\beta$  середі решти подавляє функцію натуральних киллерів (NK-кліток), продуцію

IL-2, активацию цитотоксических Т-лимфоцитов [8, 11], а также нейтрофилопосредованное опухолевое отторжение, снижая способность нейтрофилов к элиминации клеток, экспрессирующих FasL [8]. TGF- $\beta$  стимулирует развитие Th17, обладающих проопухолевым действием [6].

Показано, что в моноцитах и макрофагах TGF- $\beta$  может повысить экспрессию рецепторов CXCR4 (лиганд CXCL12) — одного из наиболее распространенных хемокиновых рецепторов на опухолевых клетках, что во многих новообразованиях увеличивает риск метастазирования [12].

Принимая во внимание важность TGF- $\beta$  для опухолевой прогрессии, сегодня разрабатываются препараты, блокирующие его передачу (антитела к TGF- $\beta$ , антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы рецепторассоциированной киназы, SMAD-ингибиторы). Ввиду важности данного цитокина для различных физиологических процессов, TGF- $\beta$ -таргетная терапия сопряжена со множеством побочных эффектов и не приводит к полноценной опухолевой супрессии, однако может использоваться в комплексной терапии [7, 13].

**Иммунорегуляторный цитокин IL-10** также обладает двойственным эффектом в отношении иммуновоспалительной реакции, оказывая выраженное противовоспалительное действие, снижая активность макрофагов, Т-регуляторных клеток, Th-17, а также выработку IL-6, IL-12/23 [14]. В то же время IL-10 способен усиливать цитотоксическую активность CD8 Т-клеток. Знаменательно, что для индукции противоопухолевого ответа изучаются как антагонисты IL-10, так и агонисты. В настоящее время клинические испытания проходят противоопухолевый препарат на основе пегилированного IL-10 [14]. Данный цитокин является одним из основных компонентов патологической иммунной толерантности опухолей [15].

Однако у нокаутных по IL-10 экспериментальных мышей наблюдается увеличение риска канцерогенеза [16]. Рост опухолей у них сопровождается увеличением содержания Treg и MDSC в опухолевом окружении, а кроме того, у животных с дефицитом IL-10 развиваются воспалительные заболевания кишечника [17].

IL-10 секретируется практически всеми иммунными клетками, особенно Treg и Th2. Продукция IL-10 Т-регуляторными клетками индуцируется интерферонами 1-го типа (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) [18], что может свидетельствовать о регуляции воспалительной реакции по типу отрицательной обратной связи с помощью IL-10 и IFN-1.

Связь IL-10 и рецепторов к нему, экспрессированных на огромном количестве типов клеток, ведет к снижению уровня продукции провоспалительных цитокинов, презентации антигенов и фагоцитоза. IL-10 уменьшает также количество Th-17 в ткани опухоли и селезенке [18].

Различные патогены индуцируют повышенный синтез IL-10, создавая более благоприятную среду для своего развития.

IL-10 содержится также в грудном молоке, препятствуя воспалительному поражению ЖКТ новорожденных. При недостаточности IL-10 риск патологического воспаления возрастает. Показано также, что IL-10 играет важную роль в безрубцовом заживлении ран в среднем гестационном периоде [19].

Таким образом, можно предположить наличие следующего процесса: при изначальной недостаточности IL-10 происходит интенсификация и хронизация воспалительных реакций, что с определенным моментом запускает процесс патологической толерантности, препятствующий эффективному удалению трансформировавшихся клеток. На этом этапе IL-10 начинает играть патологическую, онкостимулирующую роль, являясь важным компонентом опухолевой иммуносупрессии [13, 14].

**Продукты циклооксигеназы.** Широко известно, что вещества, образующиеся при участии ферментов липо- и циклооксигеназы (COX), играют важную роль в процессе воспаления. Данные ферменты опосредуют синтез как провоспалительных продуктов (PGE2 и др.), так и противовоспалительных (липоксины, протектины, резольвины, марезины) [20]. PGE2 — один из основных опухольстимулирующих простагландинов — усиливает активность Treg, индуцирует накопление MDSC и напрямую ингибирует активность опухолеинфильтрирующих лимфоцитов. Показано, что PGE2 снижает секрецию TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 и IL-12, повышает секрецию опухольстимулирующих цитокинов IL-4, IL-6 и IL-10. PGE2-опосредованная неоваскуляризация с участием VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и CXCR4 имеет важное значение во время беременности [21]. Эти факты могут объяснить снижение риска онкологических заболеваний, наблюдаемое при хроническом приеме ингибиторов COX-2 [22].

Таким образом, очевидно, что PGE2 способен регулировать иммуновоспалительную реакцию в нескольких направлениях: первое (физиологическое) заключается в провоспалительном эффекте (на начальных стадиях воспаления), второе (также физиологическое) связано с противовоспалительными свойствами он на завершающих стадиях воспаления, когда PGE2 опосредует заживление ран [23], третье (патологическое) обуславливает постоянную экспрессию PGE2 в опухолях и развитие толерантности [13].

**Цитокин IL-6** играет ключевую роль в острой фазе воспалительного ответа, стимулируя продукцию большинства белков. Как и другие провоспалительные цитокины, при своей продолжительной экспрессии он способен вызывать иммунную толерантность: это свойство проявляется и в норме. Известно, что определенный уровень IL-6 необходим для предотвращения спонтанных абортотворения и нормального функционирования иммунопривилегированных органов и тканей, а также для заживления ран [24, 25]. Установлено, что как снижение, так и повышение концентрации

IL-6 в матке, плаценте и децидуальной оболочке увеличивает риск бесплодия и выкидышей [24]. В семенниках также экспрессирован ряд провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\alpha$  и TNF- $\alpha$ , а также IL-6 и фермент COX-2, синтез которых опосредован функционированием половых и миелоидных перитубулярных клеток [26].

Повышенный уровень IL-6 наблюдается и при опухолях, и при аутоиммунных заболеваниях. Так, при идиопатическом артрите отмечается повышение уровня IL-6, Th-17 и IL-17, коррелирующее с тяжестью воспалительного процесса [27]. IL-6 активирует Stat3, усиливает дифференциацию Th17, стимулируя переход к хроническому воспалительному ответу и способствуя пролиферации опухолевых клеток и ингибированию их апоптоза [28].

IL-6 стимулирует развитие резистентности опухоли молочной железы к тамоксифену, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу и снижая уровень эстрогенных рецепторов альфа на клетках MCF7 и T47D [29]. В воспалительном микроокружении в присутствии IL-6, TGF- $\beta$  и IL-1 $\beta$  из нативных CD4 T-клеток развиваются клетки Th17 [30]. Обладая смешанными иммуностимулирующими/иммуносупрессорными свойствами, Th17 важны для развития опухолей, способствуя усилению продукции IL-6 (позитивная обратная связь) [28].

Можно предположить, что и в случае опухолей, и при беременности поддержание определенного уровня IL-6 может быть необходимо для индукции толерантности. В то же время более высокий уровень цитокина может свидетельствовать о преобладании процессов отторжения над процессами толерантности.

#### **Изменение метаболизма аминокислот**

Регуляция метаболизма некоторых аминокислот имеет отношение к состоянию иммунновоспалительного ответа. Так, их дефицит позволяет снизить воспалительный ответ и индуцировать иммунологическую толерантность [31].

Одним из путей иммунорегуляции является контроль за уровнем триптофана. Фермент триптофан-гидроксилаза-1 (Trh-1) вызывает дефицит триптофана. Его недостаток нарушает толерантность к аллогraftным трансплантатам, а также способствует опухолевой ремиссии. IDO (индоламин-2,3-диоксигеназа) аналогично локально уменьшает концентрацию триптофана, высвобождая кинуренины, что приводит к редукции иммунного ответа. В норме IDO — важный компонент иммунной толерантности в семенниках, а также при беременности [32]. Гиперэкспрессия IDO в опухолевых клетках положительно коррелирует со степенью злокачественности различных типов опухолей [33].

Другим иммунорегуляторным механизмом является изменение уровня NO и его предшественника аргинина. Содержание фермента ARG1 (аргиназа 1) повышено в крови женщин с нор-

мальной беременностью, что способствует снижению уровня аргинина. Дефицит аргинина вызывает обратимые иммуносупрессорные изменения в путях передачи T-клеточного рецептора, внося свой вклад в иммунологическую толерантность при беременности [34].

NO и его реакционноспособные метаболиты (активные формы азота) могут обладать ингибирующей активностью по отношению к T-клеткам [35]. Ферменты ARG1 (аргиназа 1) и iNOS (индуцибельная NO-синтаза) гиперэкспрессированы в микроокружении различных опухолей, что приводит к уменьшению уровня аргинина и увеличению продукции NO. По-видимому, NO также является возможным медиатором рекрутирования MDSC и их активации через модулирование высвобождения VEGF [36]. Вероятно, это свидетельствует о позитивной обратной связи между количеством MDSC и активацией iNOS (так как MDSC продуцируют ARG1, iNOS и IDO).

#### **Клеточные механизмы**

**T-регуляторные клетки (Treg)** занимают одно из важнейших мест среди клеточных механизмов иммунной регуляции. Treg (фенотип CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>) обладают свойством подавлять функцию эффекторных клеток (Тэфф и Вэфф), предохраняя окружающие органы и ткани от иммунного повреждения [37]. Иммуносупрессивные свойства Treg опосредованы активацией метаболизма триптофана (с помощью IDO), выделением IL-10, TGF- $\beta$ , PGE2, аденозина, а также контактными механизмами (granzyme B/perforin, Fas/FasL) [38]. Экспансия Treg запускается преимущественно IL-2, т. е. это неотъемлемая часть иммунного ответа [37].

Многие авторы выделяют два типа T-регуляторных клеток — естественные, образующиеся в тимусе, и индуцибельные, способные образовываться из других T-лимфоцитов (iTreg, регуляторные клетки типа 1). iTreg являются основным компонентом Treg, представленным в опухолях [37].

В норме Treg обеспечивает физиологическую иммуносупрессию, способствуя заживлению ран [39] и сохранению беременности. Уровень Treg повышается уже в период преимплантации под действием факторов, содержащихся в семенной жидкости (опосредовано CCL19 и CCR7) [40]. Повышенный уровень эстрогенов во время менструального цикла вызывает усиленный синтез лигандов к хемокиновому рецептору CCR5 на поверхности Treg [41]. Таким образом, периодически, во время каждого цикла в конце фолликулярной фазы происходит усиление пролиферации Treg, что может свидетельствовать о подготовке к возможной беременности [42]. Примечательно, что онкотрансформация также индуцирует экспрессию CCR5, а антагонисты CCR5 подавляют метастазы рака молочных желез [41].

Эстрогены усиливают продукцию TGF-10 и IL-10 T-регуляторными клетками, что снижает

активность остеокластов и препятствует остеолisisу. Этот механизм является компонентом протекторного действия эстрадиола в отношении остеопороза [43].

В большинстве случаев повышение количества Treg в опухолях коррелирует с негативным прогнозом, однако в ряде случаев показана противоположная роль Treg [44]. Так, при колоректальном раке выявлена закономерность более благоприятного прогноза у пациентов с высокой плотностью Treg [37]. Подобная закономерность показана и для опухолей головы и шеи [37].

Нормальный уровень функционирования Treg препятствует избыточной воспалительной реакции, предотвращая чрезмерную активацию механизмов иммуносупрессии и потенциальную опухолевую трансформацию. В опухолях же происходит извращение роли Treg. При хроническом воспалении возникает хроническое усиление активности Treg, играющее онкопротекторную роль.

При чрезвычайно выраженной активации Treg может произойти интенсивное угнетение воспалительной реакции, которое влечет за собой и угнетение ассоциированных с ней механизмов толерантности, что может создать предпосылку для иммунологического отторжения опухоли. Возможно, с этим связана положительная роль Treg, отмеченная в некоторых исследованиях, а также результаты клинических исследований, когда уменьшение количества Treg не показало заметной эффективности [13].

**Супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC)** представляют собой гетерогенную популяцию, являющуюся частью нормального гемопоэза. MDSC активно пролиферируют в воспалительном окружении, в частности в условиях инфекционных заболеваний и при опухолях. Данные клетки обладают способностью презентовать антигены и вызывать АГ-специфическую толерантность на уровне Т-клеточного рецептора эффекторных клеток, вызывая диссоциацию TCR: CD3. Иммуносупрессивная экспансия MDSC существует и в норме, например при беременности [45]. Так, у мышей с экспериментально пониженным уровнем MDSC, в отличие от контрольной группы, отсутствовало потомство [46].

В крови пациентов с опухолями обнаружено повышение, вплоть до десятикратного количества MDSC [47]. Среди инфекционных заболеваний, ассоциированных с повышением уровня MDSC, можно отметить полимикробный сепсис, Болезнь Чагаса (возбудитель — трипаносома Крузи), токсоплазмоз.

К факторам, стимулирующим экспансию MDSC, относятся COX-2, PGE2, IL-6, GM-CSF, VEGF (опосредовано опухолевой iNOS) [36, 47].

Для активации супрессивной активности MDSC требуются такие факторы, как IFN- $\gamma$ , лиганды для TLR, TGF- $\beta$ , IL-4, IL-12, вовлекающие передачу сигнала, связанную со STAT1, STAT6, NF-kB [48].

К механизмам супрессивной активности MDSC относятся ферменты IDO, iNOS и аргиназа, опосредующие дефицит аргинина, генерацию NO и орнитина, подавляющих Т-клеточную функцию и индуцирующих апоптоз. Супрессорными факторами MDSC являются и активные формы кислорода [36].

В случае инфекции трипаносомой Крузи ингибирующее действие MDSC опосредовано IFN- $\gamma$ -зависимой продукцией NO незрелыми миелоидными клетками Ly-6G (Gr1)<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>. Пероксинитриты, выделяемые MDSC, изменяют Т-клеточный рецептор, опосредуя дефицит специфического ответа Т-клетками, при этом сохраняя ответ на неспецифические стимулы. Ингибирование активности аргиназы и iNOS в опухолевых клетках вызывает восстановление Т-клеточного ответа по отношению к опухолевым антигенам. MDSC способствуют активации Treg, при этом презентуют опухолюассоциированные антигены [49].

Интересно, что ретиноевая кислота способствует дифференцировке незрелых миелоидных клеток в зрелые дендритные клетки и макрофаги, у которых отсутствует супрессивная активность [47]. Согласно экспериментальным данным, дифференцировка MDSC, опосредованная ATRA (all-trans-retinoic acid), улучшает эффективность противоопухолевой вакцинации (в частности, опухольспецифичным пептидом RANYNIVTF) [50].

Как и другие механизмы иммунной толерантности, MDSC также играют двойственную роль при опухолевом росте: с одной стороны, они опосредуют патологическую иммунную толерантность, а с другой — при различных инфекционных заболеваниях, например при болезни Чагаса, ассоциированных с угнетением опухолевого роста, происходит их усиленная экспансия. Этим фактом можно объяснить интенсивную воспалительную реакцию при данных инфекциях, влекущую за собой усиленный компенсаторный противовоспалительный ответ (экспансия MDSC), который способен уменьшить опухолюассоциированное воспаление [13, 23].

### **Муцины**

**Муцины** — высокомолекулярные гликопротеины, являющиеся основным компонентом секретов слизистых желез, обладают не только механической функцией защиты эпителиальных покровов, но и обеспечивают регуляцию иммунной системы. Так, секреторный гелеобразующий муцин MUC2 играет важную роль в формировании толерантности к пищевым антигенам. Он не только механически отделяет кишечную стенку от пищевых антигенов, но и стимулирует противовоспалительные свойства дендритных клеток, опосредованно подавляя транскрипцию через NF-kB [51]. Известно, что дендритные клетки кишечной стенки являются ключевым фактором толерантности к пищевым антигенам.

Предотвращая избыточное воспаление в кишечной стенке, MUC2 оказывает протекторное

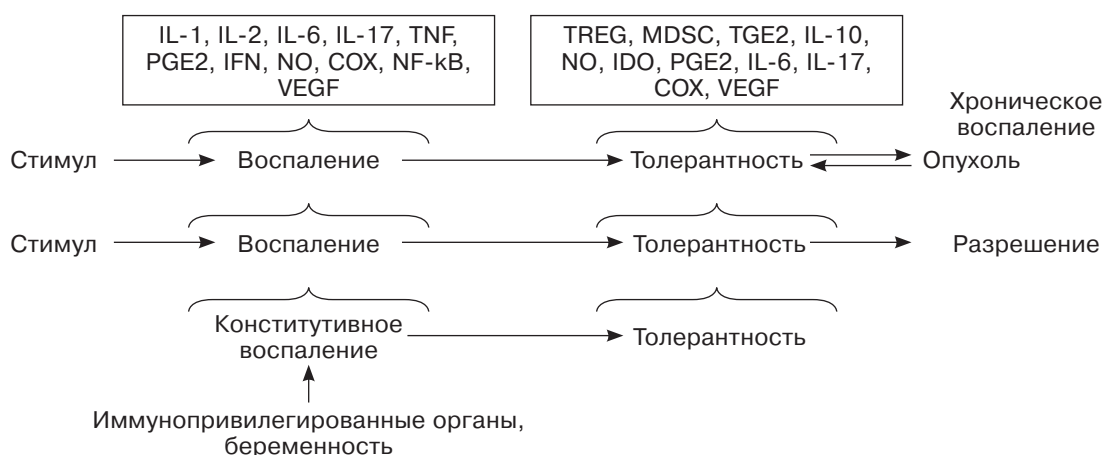


Рис. 1. Механизмы иммунной регуляции, опосредующие толерантность в норме и при патологии

действие в отношении опухолей кишечника [52]. Однако в случае уже сформированной опухоли этот же муцин может формировать патологическую толерантность. Этим можно объяснить гиперэкспрессию MUC2 при некоторых типах рака легких. При непрекращающемся воспалении происходит переход от физиологической к патологической роли муцинов. В опухолевом микроокружении гиперэкспрессированы различные типы муцинов, секретируемые в том числе и непосредственно опухолевыми клетками, они подавляют апоптоз (MUC1 и MUC4), стимулируют экспрессию IL-6 и PGE2 макрофагами, способствуя опухолюассоциированному воспалению. В большинстве случаев повышенная экспрессия муцинов в опухолях коррелирует с неблагоприятным прогнозом, в связи с чем изучаются пути устранения нарушений муцинового обмена с целью терапии воспалительных заболеваний и опухолей [52].

При анализе путей регуляции иммунораспалительной реакции отмечается, что схожие механизмы используются для формирования толерантности как в норме (при беременности, в забарьерных тканях, например, в нервной, роговице, семенниках), так и в опухолях. Подобные механизмы имеют место и при заживлении ран, когда требуется перейти от провоспалительных процессов в очаге воспаления к регенерации. При аутоиммунных, хронических воспалительных заболеваниях и опухолях механизмы, которые в норме должны вовремя завершить воспалительный ответ, не функционируют должным образом. На этапе формирования опухоли хроническое воспаление может поддерживаться непрекращающимся процессом (например, хронический контакт с раздражающими и мутагенными веществами, персистирующие инфекции и т. д.). Эти процессы вызывают как повышенный мутагенез, так и хроническое воспаление, которые приводят к канцерогенезу.

На этапе сформированной опухоли постоянное воспаление поддерживается ею самой и микроокружением.

На рис. 1 представлены некоторые из факторов, опосредующие как начало воспалительной реакции, так и ее завершение (разрешение).

Раздражитель (стимул) вызывает воспалительную реакцию, которая в норме постепенно затухает (переходит в фазу разрешения). Затухание воспалительной реакции запускается самим воспалением и ассоциируется с временной иммуносупрессией.

В случае иммунопривилегированных органов или беременности, когда необходимо поддерживать постоянную толерантность, запускается локальное, фоновое (конститутивное) воспаление, вызывающее местную иммуносупрессию. При опухолях имеют место сходные механизмы. Незавершающееся воспаление приводит к постоянной иммуносупрессии, являющейся благоприятной средой для развития мутировавших клеток. По мере развития опухоли она сама начинает формировать воспалительное микроокружение.

Таким образом, актуальной является борьба с хронической воспалительной реакцией. Как уже было отмечено выше, ни один из медиаторов иммунораспалительного ответа не может быть признан только провоспалительным или только противовоспалительным, т. е. классические провоспалительные медиаторы (IL-6, INF-γ, IL-2 и другие) при их длительном действии начинают оказывать иммуносупрессивное действие. Аналогично и противовоспалительные факторы (TGF-β, IL-10 и др.) при длительной экспрессии могут стимулировать воспалительный ответ.

При развитии воспалительного процесса (рис. 2) медиаторы воспаления на первом этапе опосредуют деструкцию и удаление раздражителя, а на втором этапе запускают процессы разрешения и регенерации. Последние процессы опосредованы противовоспалительными медиаторами и сопровождаются местной иммуносупрессией. При незавершающемся воспалении (например, вследствие хронического контакта с раздражителем) локальная иммуносупрессия облегчает развитие различных патогенов (инфекций, трансформированных



Рис. 2. Патологический цикл воспаления

клеток), что создает предпосылки для дальнейшего повторного запуска воспалительной реакции.

Принимая во внимание сложную регуляцию иммунной системы, когда большое количество факторов влияют друг на друга по механизму обратных связей, становится очевидно, что воздействием на какой-либо один фактор сложно изменить общее состояние системы. Вследствие этого не удастся добиться приемлемого контроля над хроническими воспалительными заболеваниями и новообразованиями. Хотя отмечается определенный прогресс в связи с применением иммунотерапии (например, блокирование CTLA-4 при опухоли, блокирование рецептора к IL-6 при ревматоидном артрите и т. д.) [5, 53].

Для индукции противоопухолевого иммунитета требуется остановить воспалительный процесс, происходящий в опухолевой ткани. Эта цель может быть теоретически достигнута двумя относительно противоположными способами: резким усилением воспалительного ответа, что должно вызвать последующую активацию механизмов разрешения воспаления, которые приведут к отмене опухолиассоциированной толерантности (иммунологическая перезагрузка), и непосредственным угнетением воспалительной реакции с целью уменьшить и неразрывно связанную с ней толерантность, препятствующую отторжению опухоли [13]. Так, показано, что частое применение противовоспалительных препаратов из группы ингибиторов циклооксигеназы (например, аспирина) снижает риск опухолевых заболеваний [22, 54].

#### Список литературы

1. *Gajewski T. F.* Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment / T. F. Gajewski, H. Schreiber, Y. X. Fu // *Nat. Immunol.*— 2013.— № 14 (10).— P. 1014–1022.
2. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: fundamentals and applications / E. L. Abel [et al.] // *Nat. Protoc.*— 2009.— № 4 (9).— P. 1350–1362.
3. *Jiang Y.* T-cell exhaustion in the tumor microenvironment /

### НЕКОТОРЫЕ СПОСОБЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Принимая во внимание важность поддержания баланса в иммунной регуляции, ведется поиск соединений, способных подавлять хроническое воспаление и при этом не имеющих тяжелых побочных эффектов при длительном применении. Среди таких веществ — флавоноиды, ретиноевая кислота и ее метаболиты, а также нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). НПВС при своей высокой эффективности обладают наибольшими побочными эффектами из названных соединений.

Соединения на основе ретиноевой кислоты давно применяются для лечения ожогов и ран. Противовоспалительные свойства витамина А обусловлены в том числе TGF- $\beta$ -опосредованной индукцией Treg [55]. Ретиноевая кислота также способствует дифференцировке MDSC в зрелые дендритные клетки и макрофаги, у которых отсутствует супрессивная активность [47]. По отношению к Treg и Th17 она обладает дифференцирующим действием [55]. Таким образом, нормализуя соотношение компонентов иммунной регуляции, ретиноиды могут проявлять и противовоспалительно-иммуномодулирующее действие за счет снижения хронического воспаления. В подтверждение этому служат результаты серии клинических исследований, проводящихся и в настоящее время, которые отражают определенную эффективность ретиноидов в отношении опухолевых заболеваний [56].

Флавоноиды также имеют большой потенциал для устранения дисбаланса в иммунновоспалительном ответе. Представители этой обширной группы соединений способны снижать уровень воспалительной реакции, воздействуя одновременно на множество факторов. Так, флавоноиды вызывают локальный антиоксидантный эффект в очагах воспаления, модулируют синтез продуктов NOS, COX, влияют на генную экспрессию ряда факторов иммунной регуляции [57, 58]. В частности, флавоноид кверцетин уменьшает передачу сигнала IL-6/STAT3, ингибируя рост и миграцию клеток глиобластомы [59]. В исследовании на мышах выявлена его способность уменьшать проявления цитокинового взрыва, вызванного радиоактивным облучением [60]. Кверцетин способен уменьшать повышенную экспрессию муцинов (MUC5AC), которая часто ассоциируется с опухолевой прогрессией [52].

Таким образом, существуют перспективы эффективного фармакологического воздействия на процессы иммунной регуляции с целью устранения хронического воспаления и его негативных последствий.

- Y. Jiang, Y. Li, B. Zhu // *Cell. Death Dis.*— 2015.— № 6.— P. e1792.
4. Henson P. M. Antiinflammatory effects of apoptotic cells / P. M. Henson, D. L. Bratton // *J. Clin. Invest.*— 2013.— № 123 (7).— P. 2773–2774.
  5. Mellman I. Cancer immunotherapy comes of age / I. Mellman, G. Coukos, G. Dranoff // *Nature.*— 2011.— № 480 (7378).— P. 480–489.
  6. Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells / A. A. Wu [et al.] // *Oncoimmunology.*— 2015.— № 4 (7).— P. e1016700.
  7. Connolly E. C. Complexities of TGF-beta targeted cancer therapy / E. C. Connolly, J. Freimuth, R. J. Akhurst // *Int. J. Biol. Sci.*— 2012.— № 8 (7).— P. 964–978.
  8. Bierie B. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and inflammation in cancer / B. Bierie, H. L. Moses // *Cytokine Growth Factor Rev.*— 2010.— № 21 (1).— P. 49–59.
  9. Pabst O. Oral tolerance to food protein / O. Pabst, A. M. Mowat // *Mucosal. Immunol.*— 2012.— № 5 (3).— P. 232–239.
  10. Changes in maternal serum transforming growth factor beta-1 during pregnancy: a cross-sectional study / M. Singh [et al.] // *Biomed. Res. Int.*— 2013.— №.— P. 318–464.
  11. Human tumour immune evasion via TGF-beta blocks NK cell activation but not survival allowing therapeutic restoration of anti-tumour activity / E. B. Wilson [et al.] // *PLoS One.*— 2011.— № 6 (9).— P. e22842.
  12. Wald O. CXCR4/CXCL12 axis in non small cell lung cancer (NSCLC) pathologic roles and therapeutic potential / O. Wald, O. M. Shapira, U. Izhar // *Theranostics.*— 2013.— № 3 (1).— P. 26–33.
  13. Роговский В. С. Механизмы иммунной толерантности при опухолевых заболеваниях и в норме / В. С. Роговский // *Рос. иммунолог. журн.*— 2015.— № 9 (18) (2).— С. 171–185.
  14. Oft M. IL-10: master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity / M. Oft // *Cancer Immunol. Res.*— 2014.— № 2 (3).— P. 194–199.
  15. Interleukin 10 in the tumor microenvironment: a target for anticancer immunotherapy / T. Sato [et al.] // *Immunol. Res.*— 2011.— № 51 (2–3).— P. 170–182.
  16. Interleukin-10 ablation promotes tumor development, growth, and metastasis / T. Tanikawa [et al.] // *Cancer Res.*— 2012.— № 72 (2).— P. 420–429.
  17. New insights into the immunological changes in IL-10-deficient mice during the course of spontaneous inflammation in the gut mucosa / A. C. Gomes-Santos [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.*— 2012.— № 2012.— P. 560–817.
  18. Interferon-dependent IL-10 production by Tregs limits tumor Th17 inflammation / C. A. Stewart [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 2013.— № 123 (11).— P. 4859–4874.
  19. Interleukin-10 regulates fetal extracellular matrix hyaluronan production / A. King [et al.] // *J. Pediatr. Surg.*— 2013.— № 48 (6).— P. 121–217.
  20. A role for lipoxin A as an anti-inflammatory mediator in the human endometrium / L. J. Macdonald [et al.] // *Reproduction.*— 2011.— № 142 (2).— P. 345–352.
  21. Activation of the CXCL12/CXCR4 signaling axis may drive vascularization of the ovine placenta / K. E. Quinn [et al.] // *Domest. Anim. Endocrinol.*— 2014.— № 47.— P. 11–21.
  22. Шимановский Н. Л. Молекулярная и нанофармакология / Н. Л. Шимановский, М. А. Епинетов, М. Я. Мельников.— М.: Физмалит, 2010.— 623 с.
  23. Nakanishi M. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer / M. Nakanishi, D. W. Rosenberg // *Semin. Immunopathol.*— 2013.— № 35 (2).— P. 123–137.
  24. Prins J. R. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders / J. R. Prins, N. Gomez-Lopez, S. A. Robertson // *J. Reprod Immunol.*— 2012.— № 95 (1–2).— P. 1–14.
  25. Differences in wound healing in mice with deficiency of IL-6 versus IL-6 receptor / M. M. McFarland-Mancini [et al.] // *J. Immunol.*— 2010.— № 184 (12).— P. 7219–7228.
  26. Li N. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis / N. Li, T. Wang, D. Han // *Front. Immunol.*— 2012.— № 3.— P. 152.
  27. Значение Th17-пути дифференцировки лимфоцитов в патогенезе ювенильного идиопатического артрита / И. З. Турцевич [и др.] // *Лечащий врач.*— 2014.— № 9.— С. 75–82.
  28. Zamarron B. F. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression / B. F. Zamarron, W. Chen // *Int. J. Biol. Sci.*— 2011.— № 7 (5).— P. 651–658.
  29. IL-6 secreted by cancer-associated fibroblasts induces tamoxifen resistance in luminal breast cancer // *Oncogene.*— 2014.— № 33 (35).— P. 44–50.
  30. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis / S. R. Bailey [et al.] // *Front. Immunol.*— 2014.— № 5.— P. 276.
  31. Tryptophan hydroxylase-1 regulates immune tolerance and inflammation / E. C. Nowak [et al.] // *J. Exp. Med.*— 2012.— № 209 (11).— P. 2127–2135.
  32. B7 costimulation and intracellular indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) expression in peripheral blood of healthy pregnant and non-pregnant women / E. Grozdics [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.*— 2014.— № 14.— P. 306.
  33. Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase / L. Pilotte [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*— 2012.— № 109 (7).— P. 2497–2502.
  34. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy / P. Kropf [et al.] // *Eur. J. Immunol.*— 2007.— № 37 (4).— P. 935–945.
  35. Viola A. Metabolic mechanisms of cancer-induced inhibition of immune responses / A. Viola, V. Bronte // *Semin. Cancer Biol.*— 2007.— № 17 (4).— P. 309–316.
  36. Tumor-expressed inducible nitric oxide synthase controls induction of functional myeloid-derived suppressor cells through modulation of vascular endothelial growth factor release / P. Jayaraman [et al.] // *J. Immunol.*— 2012.— № 188 (11).— P. 5365–5376.
  37. Whiteside T. L. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? / T. L. Whiteside // *Semin. Cancer Biol.*— 2012.— № 22 (4).— P. 327–334.



38. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? / S. Sakaguchi [et al.] // *Int. Immunol.*— 2009.— № 21 (10).— P. 1105–1111.
39. Foxp3+ CD4+ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation / J. Weirather [et al.] // *Circ. Res.*— 2014.— № 115 (1).— P. 55–67.
40. Seminal fluid regulates accumulation of FOXP3+ regulatory T cells in the preimplantation mouse uterus through expanding the FOXP3+ cell pool and CCL19-mediated recruitment / L. R. Guerin [et al.] // *Biol. Reprod.*— 2011.— № 85 (2).— P. 397–408.
41. CCR5 antagonist blocks metastasis of basal breast cancer cells / M. J. X. Velasco-Velázquez, M. De La Fuente, T. G. Pestell [et al.] // *Cancer Res.*— 2012.— № 72 (15).— P. 3839–3850.
42. *Guerin L. R.* Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? / L. R. Guerin, P. J. Robertson // *Hum. Reprod.*— 2009.— № 15 (5).— P. 517–535.
43. Estrogen enhances the functions of CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro / C. Y. Luo [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.*— 2011.— № 8 (1).— P. 50–58.
44. *Whiteside T. L.* Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? / T. L. Whiteside // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2013.
45. Myeloid-derived suppressor cells are implicated in regulating permissiveness for tumor metastasis during mouse gestation / L. A. Mauti [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 2011.— № 121 (7).— P. 2794–2807.
46. *Sinha P.* Myeloid-derived suppressor cells contribute to maintaining allogeneic pregnancies (IRC4P. 461) / P. Sinha, D. Carter, S. Ostrand-Rosenberg // *The J. of Immunology.*— 2015.— № 194 (Suppl. 1).— P. 57.14.
47. *Gabrilovich D. I.* Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system / D. I. Gabrilovich, S. Nagaraj // *Nat. Rev. Immunol.*— 2009.— № 9 (3).— P. 162–174.
48. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity / K. Movahedi [et al.] // *Blood.*— 2008.— № 111 (8).— P. 4233–4244.
49. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells / P. Serafini [et al.] // *Cancer Res.*— 2008.— № 68 (13).— P. 5439–5449.
50. All-trans-retinoic acid eliminates immature myeloid cells from tumor-bearing mice and improves the effect of vaccination / S. Kusmartsev [et al.] // *Cancer Res.*— 2003.— № 63 (15).— P. 4441–4449.
51. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals / M. Shan [et al.] // *Science.*— 2013.— № 342 (6157).— P. 447–453.
52. Emerging potential of natural products for targeting mucins for therapy against inflammation and cancer / M. A. Macha [et al.] // *Cancer Treat. Rev.*— 2015.— № 41 (3).— P. 277–288.
53. Peripheral blood CD4(+)CD25(+)CD127(low) regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response / J. Kikuchi [et al.] // *Arthritis Res. Ther.*— 2015.— № 17.— P. 10.
54. *Harris R. E.* Reduction in cancer risk by selective and nonselective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors / R. E. Harris, J. Beebe, G. A. Alshafie // *J. of Experimental Pharmacology.*— 2012.— № 4.— P. 91–96.
55. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance / B. Cassani [et al.] // *Mol. Aspects Med.*— 2012.— № 33 (1).— P. 63–76.
56. *Connolly R. M.* Molecular pathways: current role and future directions of the retinoic acid pathway in cancer prevention and treatment / R. M. Connolly, N. K. Nguyen, S. Sukumar // *Clin. Cancer Res.*— 2013.— № 19 (7).— P. 1651–1659.
57. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease / A. Garcia-Lafuente [et al.] // *Inflamm. Res.*— 2009.— № 58 (9).— P. 537–552.
58. *Роговський В. С.* Перспективи применения препаратів кверцетина для профілактики і лічення атеросклероза / В. С. Роговський, А. І. Матюшин, Н. Л. Шимановський // *Международ. мед. журн.*— 2011.— № 3.— С. 114–118.
59. *Michaud-Levesque J.* Quercetin abrogates IL-6/STAT3 signaling and inhibits glioblastoma cell line growth and migration / J. Michaud-Levesque, N. Bousquet-Gagnon, R. Beliveau // *Exp. Cell. Res.*— 2012.— № 318 (8).— P. 925–935.
60. *Jung J. H.* Effect of quercetin on impaired immune function in mice exposed to irradiation / J. H. Jung, J. I. Kang, H. S. Kim // *Nutr. Res. Pract.*— 2012.— № 6 (4).— P. 301–307.

## ІМУННІ МЕХАНІЗМИ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПРИ ПУХЛИННИХ ПРОЦЕСАХ ТА ЇХ РЕГУЛЯЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

В. С. РОГОВСЬКИЙ, М. Л. ШИМАНОВСЬКИЙ, О. Г. СЕРГЄЄВА

Огляд присвячено питанню порушення регуляції імунзапальної відповіді, що призводять до різних патологічних станів (пухлинний ріст, хронічні запальні та аутоімунні захворювання тощо). Зроблено припущення щодо важливого значення при цьому формування імунологічної толерантності, яке запускається незакінченим імунзапальним процесом. Здатність запальних медіаторів викликати толерантність використовується і в нормі (під час вагітності, у разі толерантності до

харчових антигенів тощо). Установлено механізми, які пов'язують розвиток пухлин, толерантність і хронічну запальну реакцію, а також можливу регулюючу роль низки лікарських речовин у цих процесах.

*Ключові слова:* запалення, імунна толерантність, вагітність, пухлина.

#### **IMMUNE MECHANISMS OF AND INFLAMMATORY REACTIONS IN CANCER AND THEIR PHARMACOLOGICAL REGULATION**

V. S. ROGOVSKII, N. L. SHIMANOVSKII, E. G. SERGEEVA

This review features the questions of disorders of immunoinflammatory response regulation leading to various pathological conditions (tumor growth, chronic inflammatory and autoimmune diseases, etc.). In this case, formation of immunological tolerance, triggered by unaccomplishing immunological process can be important. The ability of inflammatory mediators to induce tolerance is used in normal conditions (during pregnancy, tolerance to dietary antigens). The mechanisms linking development of tumors, tolerance and chronic inflammatory response and possible regulatory role of a number of drugs in these processes were established.

*Key words:* inflammation, immune tolerance, pregnancy, cancer.

Поступила 22.11.2015