

УДК 616.-006.04-002-2

*Е.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, И.Н. Пономарёв, В.Г. Шевцов*

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины»,  
г. Харьков*

## ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

Обсуждается проблема иммунорегуляторных механизмов при опухолевом росте. Главное внимание уделяется участию в ангиогенезе клеток-супрессоров различного происхождения: Т-регуляторных, клеток-супрессоров миелоидного происхождения. Рассмотрены вопросы нарушения регуляции иммуновоспалительного ответа, которые приводят к различным патологическим состояниям, связанным с опухолевым ростом. Предположительно, важное значение при этом имеет формирование иммунологической толерантности, запускаемое незавершающимся иммуновоспалительным процессом. Освещены механизмы, связывающие развитие опухолей, толерантность и хроническую воспалительную реакцию, а также возможную регулируемую роль ряда лекарственных веществ в этих процессах.

**Ключевые слова:** трансформирующий ростовой фактор, регуляторные Т-лимфоциты, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, противоопухолевый иммунитет.

### Введение

В настоящее время опухолевые заболевания распространены чрезвычайно широко, и частота их возрастает. Известно, что иммунная система распознает опухолевые клетки как чужеродные, а ткань опухоли инфильтрирована лимфоцитами, активированными в отношении опухолевых клеток (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты) [1–3]. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты при этом не атакуют опухолевые клетки, так как у них нарушена эффекторная функция. Это явление известно как опухоль-индуцированная иммуносупрессия (опухоль-индуцированная толерантность), которая, в свою очередь, ассоциирована с хроническим воспалением [4].

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 механизмы представлены Т-регуляторными клетками (Treg) и супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSC). Для выпол-

нения своих функций регуляторные клетки используют гуморальные факторы, которые представлены противовоспалительными цитокинами IL-10, TGF- $\beta$ , фрагментами гиалуронана, такими ферментами, как NO-синтаза, индолламин 2,3-диоксигеназа. Различные медиаторы, известные прежде как провоспалительные (включая PGE2, IL-6, IL-17 и др.), также способны играть иммуносупрессивную роль. При оценке механизмов иммунной толерантности в опухолях важно понимать, на каком этапе происходит решающее событие, не позволяющее атаковать опухолевые клетки. Несмотря на снижение экспрессии опухолевыми клетками антигенов главного комплекса гистосовместимости, их распознавание в большинстве случаев всё же происходит. Исходя из литературных данных, можно предположить, что решающее событие происходит при попытке атаковать опухолевые клетки, когда вместо их уничтожения происходит апоптоз или развивается анергия опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [5].

Особенности функционирования Treg- и MDSC представляют большой интерес при изучении состояния иммунитета в условиях опухолевого роста.

© Е.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, И.Н. Пономарёв, В.Г. Шевцов, 2018

### Т-регуляторные клетки (Treg)

Эти клетки 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 (T-effector и B-effector), предохраняя органы и ткани от иммунного повреждения [6]. Иммуносупрессивные свойства Treg опосредованы активацией метаболизма триптофана (с помощью IDO), выделением IL-10, TGF-β, PGE2, аденозина, а также контактными механизмами (granzyme B/perforin, Fas/FasL) [7]. Многие авторы выделяют два типа Т-регуляторных клеток — естественные, образующиеся в тимусе, и индуцибельные, способные образовываться из других Т-лимфоцитов (iTreg, регуляторные клетки типа 1). iTreg способны контролировать разнообразные реакции «периферического» иммунного ответа, а их важнейшей характеристикой является способность в ответ на антигенную стимуляцию секретировать набор цитокинов, обладающих иммуносупрессорной активностью. iTreg являются основным компонентом Treg, представленным в опухолях [6–8]. Механизмы, ведущие к увеличению содержания Treg при опухолевом росте, мало изучены. При хроническом В-клеточном лимфолейкозе повышенное содержание Treg коррелирует с неблагоприятным течением лейкоза. Эти клетки подавляют пролиферативный ответ Т-лимфоцитов больного на аллогенные и собственные лейкозные В-клетки.

В большинстве случаев повышение количества Treg в опухолях коррелирует с негативным прогнозом, однако в ряде случаев показана противоположная роль Treg [8]. Так, при колоректальном раке выявлена закономерность более благоприятного прогноза у пациентов с высокой плотностью Treg [6, 9]. Подобные закономерности отмечены и для опухолей головы и шеи [6, 10].

Нормальный уровень функционирования Treg препятствует избыточной воспалительной реакции, предотвращая чрезмерную активацию механизмов иммуносупрессии и потенциальную опухолевую трансформацию. В опухолях же происходит извращение роли Treg. Наиболее изучены четыре молекулярных инструмента аномального перепрограммирования, используемые опухолью: 1) хемокин CCL22 для привлечения Treg; 2) TGF-β – для активации привлечённых Treg; 3) нормальные антигены на поверхности опухолевых клеток – для стимуляции супрессорной активнос-

ти Treg против иммунных клеток; 4) опухолево-специфичные Treg – для подавления противоопухолевого иммунного ответа [11].

При хроническом воспалении возникает устойчивое усиление активности Treg, играющее онкопротекторную роль.

Выявлено, что присутствие CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>-клеток сочетается с усилением ангиогенеза, высокой плотностью сосудов в опухолевом микроокружении, а также плохим прогнозом у больных злокачественными новообразованиями [12, 13].

Вероятно, развивающаяся опухоль привлекает первыми уже существующие Treg, которые начинают подавлять локальный иммунный ответ на начальных стадиях онкогенеза. Затем при создании благоприятных условий (появление опухоли-ассоциированных APC, MDSC, накопление TGF-β, IL-10 и других факторов, способствующих индукции Treg) формируется локальная иммуносупрессия. Происходит накопление Treg и создание среды, стимулирующей их дальнейшую индукцию и экспансию в организме опухоленосителя. Таким образом, формируется уже системная иммуносупрессия, которая не позволяет иммунной системе преодолеть установленную толерантность.

Важное место в Treg-супрессии занимают ингибиторные цитокины TGF-β1 и IL-10.

С.Н. Son et al. [14] было показано, что содержание в крови больных с гастроинтестинальным раком CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>-клеток значительно превышало количество таких лимфоцитов в периферической крови здоровых доноров. На ранних стадиях заболевания содержание Treg имело тенденцию к увеличению по сравнению с аналогичным показателем здоровых добровольцев, и этот уровень достоверно снижался после резекции опухоли, что указывает на способность последней индуцировать экспансию пула Т-лимфоцитов с супрессорной активностью. К.Д. Kim et al. [15] также высказывают предположение о том, что количество Treg и уровень экспрессии HLA I в зоне опухоли при раке грудной железы определяют эффективность химиотерапии и прогноз у таких пациентов. Однако эти исследователи высказывают мнение, что полученный эффект достигается именно благодаря предполагаемой селективной элиминации регуляторных Т-клеток под влиянием проводимого лечения. Селективная элиминация Treg из опухолевого микроокружения даёт возможность цитотоксическим Т-лимфоцитам (CTL)

убивать опухолевые клетки, которые экспрессируют HLA I.

### **TGF- $\beta$ 1 и IL-10 как медиаторы супрессорной активности Т-регуляторных клеток в онкогенезе**

Цитокин TGF- $\beta$  обладает типичным двунаправленным эффектом. С одной стороны, он ингибирует клеточный цикл, стимулирует апоптоз и усиливает эффекторную функцию CD8 клеток (например, в клеточных линиях гепатомы и карциномы желудка [16]), проявляя противоопухолевое действие, с другой стороны, стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход, что ассоциируется с усилением опухолевой прогрессии (например, в клетках опухоли молочной железы и т. д.) [17].

Основными продуцентами TGF- $\beta$  (особенно в опухолевом микроокружении) являются MDSC и Treg [18], последние важны для обеспечения нормальной толерантности. В стенке кишечника TGF- $\beta$  опосредует конверсию наивных CD4 Т-клеток в Treg, кофактором данной реакции может служить ретиноевая кислота, играющая важную роль в толерантности к пищевым антигенам [19].

Опухоль использует все свойства TGF- $\beta$  в своей прогрессии. При его повышенном содержании в опухолевом микроокружении сами опухолевые клетки обладают пониженной чувствительностью к TGF- $\beta$ . Так, мутации и снижение экспрессии рецепторов к TGF- $\beta$  зафиксированы в различных типах опухолей (толстого кишечника, молочной железы, мочевого пузыря, мозга, печени, лёгких, простаты и т. д.) [20].

TGF- $\beta$ , среди прочего, подавляет функцию натуральных киллеров (NK-клеток), продукцию IL-2, активацию цитотоксических Т-лимфоцитов [17, 21], а также нейтрофил-опосредованное опухолевое отторжение, снижая способность нейтрофилов к элиминации клеток, экспрессирующих FasL [17]. TGF- $\beta$  стимулирует развитие Th-17, оказывающих проопухолевое действие [6]. В моноцитах и макрофагах TGF- $\beta$  может повысить экспрессию рецепторов CXCR4 (лиганд CXCL12) – одного из наиболее распространённых хемокиновых рецепторов на опухолевых клетках, что при многих новообразованиях увеличивает риск метастазирования [22].

Принимая во внимание важность TGF- $\beta$  для опухолевой прогрессии, сегодня разрабатываются препараты, блокирующие его активность (антитела к TGF- $\beta$ , антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы рецептор-ас-

социированной киназы, SMAD-ингибиторы). TGF- $\beta$ -таргетная терапия сопряжена со множеством побочных эффектов и пока не продемонстрировала полный противоопухолевый эффект, однако может использоваться в комплексной терапии [16, 23]. Иммунорегуляторный цитокин IL-10 также обладает двойственным эффектом в отношении иммуновоспалительной реакции, оказывая выраженное противовоспалительное действие, снижая активность макрофагов, Treg, Th-17 (Т-хелперы 17), а также выработку IL-6, IL-12/23 [24]. 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.

IL-10 секретируется практически всеми иммунными клетками, особенно Treg и Th-2. Продукция IL-10 Treg индуцируется интерферонами 1-го типа (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) [25], что может свидетельствовать о регуляции воспалительной реакции по типу отрицательной обратной связи с помощью IL-10 и IFN. Связь IL-10 и рецепторов к нему, экспрессированных на значительном количестве типов клеток, ведёт к снижению уровня продукции провоспалительных цитокинов, презентации антигенов и угнетению фагоцитоза. IL-10 уменьшает также количество Th-17 в ткани опухоли и селезёнке [25]. Различные патогены индуцируют повышенный синтез IL-10, создавая более благоприятную среду для своего развития. IL-10 содержится также в грудном молоке, препятствуя воспалительным реакциям в пищеварительном тракте новорождённых. При недостаточности IL-10 риск патологического воспаления возрастает. Показано также, что IL-10 играет важную роль в безрубцовом заживлении ран в среднем гестационном периоде [26]. Однако у нокаутных по IL-10 экспериментальных мышей наблюдается увеличение риска канцерогенеза [27]. Рост опухолей у них сопровождается увеличением содержания Treg и MDSC в опухолевом окружении [28]. Таким образом, можно предположить наличие следующего процесса: при изначальной недостаточности IL-10 происходит интенсификация и хронизация воспалительных реакций, что с определённого момента запускает процесс патологической толерантности, препятствующий эффективному удалению трансформировавшихся клеток. На этом этапе IL-10 начинает играть патологическую, онкостимулирующую

щую роль, являясь важным компонентом опухолевой иммуносупрессии [23, 29]. В настоящее время клинические испытания проходят противоопухолевый препарат на основе пегилированного IL-10 [24]. Данный цитокин является одним из основных компонентов патологической иммунной толерантности [30].

В опосредованной супрессорной активности миелоидных клеток участвует также TGF- $\beta$ , который непосредственно угнетает противоопухолевую активность CTL.

#### **Супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC)**

Другой важной популяцией клеток, которая контролирует развитие иммунного ответа, является морфологически и функционально гетерогенная популяция MDSC [31]. Это сравнительно недавно идентифицированная популяция клеток (MDSC) с широким спектром супрессирующих влияний на различные проявления приобретённого и врождённого иммунитета [32]. MDSC активно пролиферируют в воспалительном окружении, в частности в условиях инфекционных заболеваний и при опухолях. В норме координированное и зависимое от патогена, регулируемое Treg и MDSC последовательно-возвратное программирование макрофагов, Th- и T-клеток обеспечивает пластичность иммунного ответа, то есть способность быстро менять направленность иммунных реакций [33].

Ещё одним механизмом иммуносупрессии, опосредованной MDSC, является активация и экспансия Treg, играющих центральную роль в индукции толерантности к опухолевым антигенам. Вызванную MDSC индукцию Treg *in vitro* и *in vivo* наблюдали в исследованиях на моделях опухолей. На модели карциномы толстого кишечника показано, что индуцированное IFN- $\beta$  повышение продукции TGF- $\beta$  и IL-10 в MDSC опосредует развитие опухоль-индуцированных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg [34]. *In vivo* исследования у мышей показали, что MDSC-опосредованная индукция Treg нуждается в аргиназе, но является TGF- $\beta$ -независимой [35]. P. Pan et al. [36] показали необходимость экспрессии CD40 для MDSC-опосредованной индукции Treg, поскольку CD40-дефицитные MDSC были неспособны поддерживать опухолеспецифическую экспансию Treg. Данные клетки обладают способностью презентировать антигены и вызывать антиген-специфическую толерантность на уровне T-клеточного рецептора эффекторных клеток, вызывая его диссо-

циацию. Иммуносупрессивная экспансия MDSC существует и в норме, например, при беременности. Так, у мышей с экспериментально пониженным уровнем MDSC в отличие от мышей контрольной группы отсутствовало потомство [37]. При этом в крови пациентов с опухолями обнаружено повышение, вплоть до десятикратного, количества MDSC [38]. К факторам, стимулирующим экспансию MDSC, относятся COX-2, PGE2, IL-6, GM-CSF, VEGF (опосредовано опухолевой iNOS) [38, 39]. Для активации супрессорной активности MDSC требуются такие факторы, как IFN- $\beta$ , лиганды для TLR, TGF- $\beta$ , IL-4, IL-12, вовлекающие передачу сигнала, связанную со STAT1, STAT6, NF- $\kappa$ B [40]. К механизмам супрессорной активности MDSC относятся ферменты IDO, iNOS и аргиназа, опосредующие дефицит аргинина, генерацию NO и орнитина, подавляющие T-клеточную функцию и индуцирующие апоптоз. Супрессорными факторами MDSC являются и активные формы кислорода [39]. Ингибирование активности аргиназы и iNOS в опухолевых клетках вызывает восстановление T-клеточного ответа по отношению к опухолевым антигенам. MDSC способствуют активации Treg, при этом презентируют опухоль-ассоциированные антигены [41]. Интересно, что ретиноевая кислота способствует дифференцировке незрелых миелоидных клеток в зрелые дендритные клетки и макрофаги, у которых отсутствует супрессорная активность [38, 42]. Согласно экспериментальным данным, дифференцировка MDSC, опосредованная ATRA (all-transretinoic acid), улучшает эффективность противоопухолевой вакцинации (в частности опухоль-специфичным пептидом RAHYNIVTF) [43]. Как и другие механизмы иммунной толерантности, MDSC также играют двойственную роль при опухолевом росте: с одной стороны, они опосредуют патологическую иммунную толерантность, с другой – при различных инфекционных заболеваниях происходит их усиленная экспансия, например, при болезни Чагаса, и при этом отмечается угнетение опухолевого роста. Экспансия подобных клеток вызывает дисбаланс между усилением иммунной защиты и противовоспалительными процессами адаптивного иммунитета [23, 31].

Различные факторы, продуцируемые клетками злокачественной опухоли, останавливают созревание MDSC клеток в дендритные клетки, гранулоциты и макрофаги, облегчают их поступление в опухоль и накопление

в опухолевом микроокружении. В настоящее время не вполне ясно, как покоящиеся MDSC трансформируются в агрессивные иммуносупрессивные клетки. Однако установлено, что при патологических состояниях повышается аккумуляция факторов роста (GM-CSF и VEGF), хемокинов (CXCL12 и CCL2) и цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 и TGF- $\beta$ ), которые активизируют экспансию MDSC в костном мозге и увеличение количества этих клеток на периферии в очаге воспаления, в том числе в опухоли [40]. MDSC индуцируют состояние локальной и системной иммунной супрессии, которая характеризуется продукцией активных форм кислорода, NO, аргиназы-1 и цитокинов IL-1, IL-6, IL-10 и TNF- $\beta$  [41].

Выделяют три основных типа MDSC: промиелоцитарные, моноцитарные и гранулоцитарные. В пределах этих трёх типов выделяют более 15 фенотипов. К сожалению, нет полного согласия в том, какие из этих фенотипов MDSC, к настоящему времени оценённых в клинических исследованиях у онкологических больных, являются наиболее клинически значимыми. Например, Dias-Montero et al. выделяют три фенотипа MDSC периферической крови, которые достоверно коррелируют с клиническими эффектами: промиелоцитарный Linlow/+HLA-DR+CD33+CD11b+, моноцитарный Linlow/-HLA-DR-CD14+CD11b+CD33+ и гранулоцитарный CD15+/CD33+/CD11b+ Lin-/lowHLA-DR-/low [40]. Лишь небольшое число клинических исследований посвящено определению внутриопухолевых MDSC [38, 43]. Повышенные уровни циркулирующих MDSC обнаруживаются практически при всех вариантах злокачественных опухолей. Во многих случаях они прямо коррелируют с клинической стадией рака, усилением метастазирования и прогнозом заболевания. В настоящее время накапливаются данные о том, что MDSC могут являться важным прогностическим фактором при иммунотерапии и даже предиктивным маркёром клинического ответа на системную химиотерапию при многих солидных опухолях [38]. В ходе экспери-

ментальных и клинических исследований разрабатываются различные подходы к воздействию на MDSC. Они включают в себя блокаду продукции и поступления факторов, продуцируемых опухолью, в костный мозг, подавление генерации MDSC из костномозговых предшественников, предупреждение миграции миелоидных клеток в периферические лимфоидные органы и в опухолевый узел, блокаду иммуносупрессивных свойств MDSC, стимуляцию дифференцировки MDSC в зрелые несупрессорные клетки [38, 44]. Установлено, что MDSC могут быть использованы как диагностические маркёры прежде всего при развитии ранней или поздней иммунной супрессии.

Представленные данные указывают на необходимость определения иммунологических биомаркёров, коррелирующих с течением заболевания и клиническим эффектом терапии у каждого конкретного пациента, что поможет в разработке индивидуальных подходов к лечению онкологических больных и разработке новых более эффективных методов противоопухолевой терапии. Очевидно, что пока наиболее оптимальным является сочетание способов, непосредственно воздействующих на эффекторное звено иммунитета (например, вакцинотерапия), с подавлением/блокадой супрессорного звена (например, воздействие на контрольные точки иммунитета), а также сочетание иммунотерапии и таргетной терапии с классическими методами лечения (химио-, радиотерапия и др.). Принимая во внимание важность поддержания баланса в иммунной регуляции, провели поиск соединений, способных подавлять хроническое воспаление и при этом не имеющих тяжёлых побочных эффектов при длительном применении. Полученные данные о функциональной взаимосвязи TGF- $\beta$ , Treg и MDSC позволяют более детально понять процессы, происходящие при злокачественных опухолях. Представленная в обзоре информация может быть полезной для поиска новых прогностических факторов и, возможно, разработки новых методов терапии.

## Литература

1. Gajewski T.F. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment / T.F. Gajewski, H. Schreiber, Y.X. Fu // *Nat. Immunol.* – 2013. – Vol. 10, № 14. – P. 1014–1022.
2. Henson P.M. Antiinflammatory effects of apoptotic cells / P.M. Henson, D.L. Bratton // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 7, № 123. – P. 2773–2774.
3. Роговский В.С. Механизмы иммунной толерантности при опухолевых заболеваниях и в норме / В.С. Роговский // *Российск. иммунол. журнал.* – 2015. – Т. 18, № 9. – С. 171–185.

4. *Oft M.* IL-10: master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity / M. Oft // *Cancer Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 194–199.
5. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis / S.R. Bailey, M.H. Nelson, R.A. Himes et al. // *Front. Immunol.* – 2014. – № 5. – P. 276.
6. Estrogen enhances the functions of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T-cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro / C.Y. Luo, L. Wang, C. Sun, D.J. Li // *Cell. Mol. Immunol.* – 2011. – № 8. – P. 50–58.
7. *Klocke K.* CTLA-4 expressed by FOXP3<sup>+</sup> Treg cells prevents inflammatory tissue attack and not T-cell priming in arthritis / K. Klocke, R. Holmdahl, K. Wing // *Immunology.* – 2017. – Vol. 5, № 12. – P. 1111–1275.
8. STAT3 promotes bone fracture healing by enhancing the FOXP3 expression and the suppressive function of regulatory T-cells / G. Sun, Z. Wang, Y. Ti // *APMIS.* – 2017. – Vol. 11. – P. 121–137.
9. Amphiregulin activates regulatory T-lymphocytes and suppresses CD8<sup>+</sup> T-cell-mediated antitumor response in hepatocellular carcinoma cells / C.H. Yuan, X.M. Sun, C.L. Zhu et al. // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 31. – P. 138–153.
10. Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T-cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation / J. Weirather, U.D. Hofmann, N. Beyersdorf et al. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 1, № 115. – P. 55–67.
11. *Semin T.L.* What are regulatory T-cells (Treg) regulation in cancer and why? / T.L. Semin // *Cancer Biol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 327–334.
12. *Ranjan A.* Immune consequences of penfluridol treatment associated with inhibition of glioblastoma tumor growth / A. Ranjan, S. Wright, S.K. Srivastava // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 26. – P. 174–178.
13. Infiltrating myeloid cells exert pro-tumorigenic actions via neutrophil elastase / I. Lerman, M.L. Garcia-Hernandez, J. Rangel-Moreno et al. // *Mol. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 16. – P. 541–553.
14. Enhancement of antitumor immunity by combination of anti-CTLA-4 antibody and radioimmunotherapy through the suppression of Tregs / C.H. Son, J. Bae, H.R. Lee // *Oncol. Lett.* – 2017. – Vol. 13. – P. 3781–3786.
15. Targeted calcium influx boosts cytotoxic T-lymphocyte function in the tumour microenvironment / K.D. Kim, S. Bae, T. Capece et al. // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 15. – P. 365–370.
16. Evaluation of a 12-color flow cytometry panel to study lymphocyte, monocyte, and dendritic cell subsets in humans / P. Autissier, C. Soulas, T.H. Burdo, K.C. Williams // *Cytometry. Part A.* – 2010. – Vol. 77A. – P. 410–419.
17. *Sinha P.* Myeloid-derived suppressor cells contribute to maintaining allogenic pregnancies (IRC4P. 461) / P. Sinha, D. Carter, S. Ostrand-Rosenberg // *J. Immunology.* – 2015. – № 194 (Suppl. 1). – P. 57–64.
18. *Whiteside T.L.* What are regulatory T-cells (Treg) regulating in cancer and why? / T.L. Whiteside // *Semin. Cancer Biol.* – 2012. – Vol. 4, № 22. – P. 327–334.
19. *Khaled Y.S.* Increased levels of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood and tumour tissue of pancreatic cancer patients [Electronic resource] / Y.S. Khaled, B.J. Ammori, E. Elkord // *J. Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 2014. – DOI: 10.1155/2014/879897. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987936/pdf/JIR2014-879897.pdf>. – Date of access: 22.05.14.
20. Comparative analysis of monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cell subsets in patients with gastrointestinal malignancies / A. Duffy, F. Zhao, L. Haile et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2013. – Vol. 62. – P. 299–307.
21. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer / B. Almand, J.I. Clark, E. Nikitina et al. // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166, № 1. – P. 678–689.
22. *Goh C.* Myeloid-derived suppressor cells: the dark knight or the joker in viral infections? / C. Goh, S. Narayanan, Y.S. Hahn // *Immunol. Rev.* – 2013. – Vol. 255. – P. 210–221.
23. Myeloid suppressor cells induced by hepatitis C virus suppress T-cell responses through the production of reactive oxygen species / R.S. Tacke, H.C. Lee, C. Goh et al. // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 55. – P. 343–353.
24. *Auffray C.* Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells / C. Auffray, M.H. Sieweke, F. Geissmann // *Ann. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 669–692.

25. Epstein–Barr virus promotes interferon- $\alpha$  production by plasmacytoid dendritic cells / T.E. Quan, R.M. Roman, B.J. Rudenga et al. // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 1693–1701.
26. Черешнев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // *Медицинская иммунология.* – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361–368.
27. Myeloid-derived suppressor cells are implicated in regulating permissiveness for tumor metastasis during mouse gestation / L.A. Mauti, M.A. Le Bitoux, K. Baumer et al. // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 7, № 121. – P. 2794–2807.
28. Effects of Epstein–Barr virus on the development of dendritic cells derived from cord blood monocytes: an essential role for apoptosis / J.J. Wang, Y.F. Li, Y.Y. Jin et al. // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 19–26.
29. Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis / S.L. Jian, W.W. Chen, Y.C. Su et al. // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 11. – DOI: 10.1038/cddis.2017.192. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/pdf/e2779>.
30. Gordon S. Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P.R. Taylor // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 5, № 12. – P. 953–964.
31. Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in endometriosis patients: A pilot study / H. Chen, S. Qin, A. Lei et al. // *Int. Immunopharmacol.* – 2017. – Vol. 47. – P. 150–158.
32. Frontline Science: Myeloid cell-specific deletion of *Cebpb* decreases sepsis-induced immunosuppression in mice / M.B. McPeak, D. Youssef, D.A. Williams et al. // *Leukoc. Biol.* – 2017. – Vol. 5 – pii: jlb.4HI1216-537R. DOI: 10.1189/jlb.4HI1216-537R. [Epub ahead of print].
33. Circulating myeloid suppressor cells and their role in tumour immunology / K. Pilatova, E. Budinska, B. Bencikova // *Klin. Onkol.* – 2017. – Vol. 30. – P. 166–169.
34. Gr-1<sup>+</sup>CD115<sup>+</sup> immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host / B. Huang, P.Y. Pan, Q. Li et al. // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, № 2. – P. 1123–1131.
35. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T-cells / P. Serafini, S. Mgebroff, K. Noonan, I. Borrello // *Cancer Res.* – 2008 – Vol. 68, № 13. – P. 5439–5449.
36. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer / P.Y. Pan, G. Ma, K.J. Weber et al. // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, № 1. – P. 99–108.
37. Abrams S.I. Editorial: The rebirth of myeloid-derived suppressor cells: from adversary in cancer to ally in reproductive health / S.I. Abrams // *Leukoc. Biol.* – 2017. – Vol. 101, № 5. – P. 1079–1083.
38. Du J. The study of CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>/low myeloid-derived suppressor cell (MDSC) in peripheral blood of peripheral T-cell lymphoma patients and its biological function./ J. Du, X. Sun, Y. Song // *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* – 2017. – Vol. 63, № 3. – P. 62–67.
39. Granulocytic myeloid derived suppressor cells from human cord blood modulate T-helper-cell response towards an anti-inflammatory phenotype / N. Kostlin, M. Vogelmann, B. Spring et al. // *Immunology.* – 2017. – Vol. 2. – DOI: 10.1111/imm.12751. [Epub ahead of print].
40. Generation and functional characterization of MDSC-like cells / A. Heine, S.A.E. Held, J. Schulte-Schrepping et al. // *Oncoimmunology.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – e1295203. – DOI: 10.1080/2162402X.2017.1295203. eCollection 2017.
41. Accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) induced by low levels of IL-6 correlates with poor prognosis in bladder cancer / G. Yang, W. Shen, Y. Zhang et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 20. – DOI: 10.18632/oncotarget.16386. [Epub ahead of print].
42. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorph nuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients / T. Condamine, G.A. Dominguez, J.I. Youn et al. // *Immunol.* – 2016. – Vol. 1, № 2. – pii: aaf8943. – DOI: 10.1126/sciimmunol.aaf8943. [Epub ahead of print].
43. Neutrophil count is associated with myeloid derived suppressor cell level and presents prognostic value of for hepatocellular carcinoma patients / X. Li, Y.F. Xing, A.H. Lei et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 24380–24388.

44. Abedi-Valugerdi M. Differential effects of low-dose fludarabine or 5-fluorouracil on the tumor growth and myeloid derived immunosuppression status of tumor-bearing mice / M. Abedi-Valugerdi, W. Zheng, F. Benkessou // *Int. Immunopharmacol.* – 2017. – Vol. 47. – P. 173–181.

### References

1. Gajewski T.F., Schreiber H., Fu Y.X. (2013). Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat. Immunol.* 14 (10): 1014–1022.
2. Henson P.M., Bratton D.L. (2013). Antiinflammatory effects of apoptotic cells. *J. Clin. Invest.* 123 (12): 2773–2774.
3. Rohovskii V.S. (2015). Mekhanizmy immunnogo tolerantnosti pri opukholevykh zabolevaniakh i v norme [Mechanisms of immune tolerance in tumorous diseases and norma]. *Ros. immunol. zhurnal – Rossiisk. immunol. journal.* 18 (9): 171–185. [in Russian].
4. Oft M. (2014). IL-10: master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity. *Cancer Immunol. Res.* 3 (2): 194–199.
5. Bailey S.R., Nelson M.H., Himes R.A., Li Z., Mehrotra S., Paulos C.M. (2014). Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front. Immunol.* 5: 276.
6. Luo C.Y., Wang L., Sun C., Li D.J. (2011). Estrogen enhances the functions of CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro. *Cell. Mol. Immunol.* 8: 50–58.
7. Klocke K., Holmdahl R., Wing K. (2017). CTLA-4 expressed by FOXP3<sup>+</sup> Treg cells prevents inflammatory tissue attack and not T cell priming in arthritis. *Immunology.* 151 (12): 1111–1275.
8. Sun G., Wang Z., Ti Y., Wang Y., Wang J., Zhao J. et al. (2017). STAT3 promotes bone fracture healing by enhancing the FOXP3 expression and the suppressive function of regulatory T cells. *APMIS.* 115: 121–137.
9. Yuan C.H., Sun X.M., Zhu C.L., Liu S.P., Wu L., Chen H. et al. (2015). Amphiregulin activates regulatory T-lymphocytes and suppresses CD8<sup>+</sup> T cell-mediated antitumor response in hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget.* 31: 138–153.
10. Weirather J., Hofmann U.D., Beyersdorf N., Ramos G.C., Vogel B., Frey et al. (2014). A Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. *Circ. Res.* 115 (1): 55–67.
11. Semin T.L. (2012). What are regulatory T cells (Treg) regulation in cancer and why? *Cancer Biol.* 22: 327–334.
12. Ranjan S., Wright S.K. (2017). Srivastava Immune consequences of penfluridol treatment associated with inhibition of glioblastoma tumor growth. *Oncotarget.* 26: 174–178.
13. Lerman I., Garcia-Hernandez M.L., Rangel-Moreno J., Chiriboga L., Pan C., Nastiuk K. (2017). Infiltrating myeloid cells exert Pro-tumorigenic actions via neutrophil elastase. *Mol. Cancer Res.* 16: 541–553.
14. Son C.H., Bae J., Lee H.R., Yang K., Park Y.S. (2017). Enhancement of antitumor immunity by combination of anti-CTLA-4 antibody and radioimmunotherapy through the suppression of Tregs. *Oncol. Lett.* 13: 3781–3786.
15. Kim K.D., Bae S., Capece T., Nedelkovska H., de Rubio R.G., Smrcka A.V. (2017). Targeted calcium influx boosts cytotoxic T lymphocyte function in the tumour microenvironment. *Nat. Commun.* 15: 365–370.
16. Autissier P., Soulas C., Burdo T.H., Williams K.C. (2010). Evaluation of a 12-color flow cytometry panel to study lymphocyte, monocyte, and dendritic cell subsets in humans. *Cytometry. Part A.* 77A: 410–419.
17. Sinha P., Carter D., Ostrand-Rosenberg S. (2015). Myeloid-derived suppressor cells contribute to maintaining allogeneic pregnancies (IRC4P. 461). *J. Immunology.* 194 (1): P. 57–64.
18. Whiteside T.L. (2012). What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? *Semin. Cancer Biol.* 4 (22): 327–334.
19. Khaled Y.S., Ammori B.J., Elkord E. (2014). Increased levels of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood and tumour tissue of pancreatic cancer patients [Electronic resource]. *J. Immunol. Res.* 2014. DOI: 10.1155/2014/879897. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987936/pdf/JIR2014-879897.pdf>. Date of access: 22.05.14.



20. Duffy A., Zhao F., Haile L., Gamrekelashvili J., Fioravanti S., Ma C. et al. (2013). Comparative analysis of monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cell subsets in patients with gastrointestinal malignancies. *Cancer Immunol. Immunother.* 62: 299–307.
21. Almand B., Clark J.I., Nikitina E., van Beynen J., English N.R., Knight S. et al. (2001). Cincresed production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J. Immunol.* 166 (1): 678–689.
22. Goh C., Narayanan S., Hahn Y.S. (2013). Myeloid-derived suppressor cells: the dark knight or the joker in viral infections? *Immunol. Rev.* 255: 210–221.
23. Tacke R., Goh C., Courtney J., Polyak S.J., Rosen H. R., Hahn Y. S. (2011). Myeloid suppressor cells induced by hepatitis C virus suppress T cell responses through the production of reactive oxygen species. *Hepatology.* 55: 343–353.
24. Auffray C., Sieweke M.H., Geissmann F. (2009). Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 27: 669–692.
25. Quan T.E., Rudenga B.J., Holers V.M., Craft J.E. et al. (2010). Epstein–Barr virus promotes interferon- $\alpha$  production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 62 (6): 1693–1701.
26. Chereshev V.A., Husev Ye.Yu. (2001). Immunolohiia vospaleniia: rol tsitokinov [Immunology of inflammation: the role of cytokines]. *Meditinskaia immunolohiia – Medical immunology.* 3 (3): 361–368 [in Russian].
27. Mauti L.A., Le Bitoux M.A., Baumer K., Stehle J.C., Golshayan D., Provero P. et al. (2011). Myeloid-derived suppressor cells are implicated in regulating permissiveness for tumor metastasis during mouse gestation. *J. Clin. Invest.* 7 (121): 2794–2807.
28. Wang J., Li Y.F., Jin Y.Y., Wang X., Chen T. (2012). Effects of Epstein–Barr virus on the development of dendritic cells derived from cord blood monocytes: an essential role for apoptosis. *Braz. J. Infect. Dis.* 16 (1): 19–26.
29. Jian S.L., Chen W.W., Su Y.C., Su Y.W., Chuang T.H., Hsu S.C. et al (2017). Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis. *Cell Death Dis.* 11. DOI: 10.1038/cddis.2017.192. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/pdf/e2779>.
30. Gordon S., Taylor P.R. (2005). Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.* 5 (12): 953–964.
31. Chen H., Qin S., Lei A., Li X., Gao Q., Dong J. et al. (2017). Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in endometriosis patients: A pilot study. *Int. Immunopharmacol.* 47: 150–158.
32. McPeak M.B., Youssef D., Williams D.A., Pritchett C.L., Yao Z.Q., McCall C.E. et al. (2017). Frontline Science: Myeloid cell-specific deletion of Cebpb decreases sepsis-induced immunosuppression in mice. 5. pii: jlb.4HI1216-537R. DOI: 10.1189/jlb.4HI1216-537R. [Epub ahead of print].
33. Pilatova K., Budinska E., Bencikova B., Nenutil R., Sefr R., Fedorova L. et al. (2017). Circulating myeloid suppressor cells and their role in tumour immunology. *Klin. Onkol.* 30: 166–169.
34. Huang B., Pan P.Y., Li Q., Sato A.I., Levy D.E., Bromberg J. et al. (2006). Gr-1<sup>+</sup>CD115<sup>+</sup> immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host. *Cancer Res.* 66 (2): 1123–1131.
35. Serafini P., Mgebroff S., Noonan K., Borrello I. (2008). Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res.* 68 (13): 5439–5449.
36. Pan P.Y., Ma G., Weber K.J., Ozao-Choy J., Wang G., Yin B. (2010). Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Cancer Res.* 70 (1): 99–108.
37. Abrams S.I. (2017). Editorial: the rebirth of myeloid-derived suppressor cells: from adversary in cancer to ally in reproductive health. *Biol.* 101 (5): 1079–1083.
38. Du J., Sun X., Song Y. (2017). The study of CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>/low myeloid-driven suppressor cell (MDSC) in peripheral blood of peripheral T-cell lymphoma patients and its biological function. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 63 (3): 62–67.
39. Kostlin N., Vogelmann M., Spring B., Schwarz J., Feucht J., Hartel C. et al. (2017). Granulocytic myeloid derived suppressor cells from human cord blood modulate T-helper-cell response towards an anti-inflammatory phenotype. *Immunology.* 2. DOI: 10.1111/imm.12751. [Epub ahead of print].
40. Heine A., Held S.A.E., Schulte-Schrepping J., Wolff J.F.A., Klee K., Ulas T. et al. (2017). Generation and functional characterization of MDSC-like cells. *Oncoimmunology.* 23 (6). e1295203. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1295203. eCollection 2017.

41. Yang G., Shen W., Zhang Y., Liu M., Zhang L., Liu Q. et al. (2017). Accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) induced by low levels of IL-6 correlates with poor prognosis in bladder cancer. *Oncotarget*. 20. DOI: 10.18632/oncotarget.16386. [Epub ahead of print].

42. Condamine T., Dominguez G.A., Youn J.I., Kossenkov A.V., Mony S., Alicea-Torres K. et al. (2016). Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorph nuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Immunol.* 1 (2). pii: aaf8943. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaf8943. [Epub ahead of print].

43. Li X., Xing Y.F., Lei A.H., Xiao Q., Lin Z.H., Hong Y.F. et al. (2017). Neutrophil count is associated with myeloid derived suppressor cell level and presents prognostic value of for hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*. 11 (8): 24380–24388.

44. Abedi-Valugerdi M., Zheng W., Benkessou F., Zhao Y., Hassan M. (2017). Differential effects of low-dose fludarabine or 5-fluorouracil on the tumor growth and myeloid derived immunosuppression status of tumor-bearing mice. *Int. Immunopharmacol.* 47: 173–181.

**О.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, І.М. Пономарьов, В.Г. Шевцов**

#### **ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ ПРИ ПУХЛИННОМУ РОСТІ**

Обговорюється проблема імунорегуляторних механізмів при пухлинному рості. Головна увага приділяється участі в ангіогенезі клітин супресорів різного походження: Т-регуляторних, клітин-супресорів міелоїдного походження. Розглянуто питання порушення регуляції імунозапальної відповіді, що призводять до різних патологічних станів, пов'язаних з ростом пухлин. Імовірно, важливе значення при цьому має формування імунологічної толерантності, що запускається імунозапальним процесом, котрий не завершується. Висвітлено механізми, які пов'язують розвиток пухлин, толерантність і хронічну запальну реакцію, а також можливу регулюючу роль ряду лікарських речовин у цих процесах.

**Ключові слова:** трансформуючий ростовий фактор, регуляторні Т-лімфоцити, клітини-супресори міелоїдного походження, протипухлинний імунітет.

**Ye.V. Kuzmenko, P.P. Sorochan, I.N. Ponomariov, V.H. Shevtsov**

#### **IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN TENSIONAL GROWTH**

Discusses the problem of regulatory immune mechanisms in the tumor growth. The focus is on the problem of participation in angiogenesis suppressor cells of different origin: T-regulatory cells, suppressor cells of myeloid origin. The review considers the issues of violation of the regulation of the inflammatory response, which lead to various pathological states (tumor growth, etc.). Presumably important here is the formation of immunological tolerance, inflammatory process which no finished. The mechanisms that link the development of tumors, tolerance and chronic inflammatory response, and possible regulatory role of some drugs in these processes.

**Keywords:** transforming growth factor, regulatory T-lymphocytes, myeloid-derived suppressor cells, antitumor immunity.

*Надійшла до редакції 26.10.17*

#### **Контактна інформація**

*Кузьменко Олена Вікторівна* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва НАМН України».

Адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

Тел.: +380678125006.

E-mail: evkuzmenko@ukr.net.

*Сорочан Павло Павлович* – кандидат медичних наук, завідувач лабораторією радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва НАМН України».

*Пonomарьов Ігор Миколайович* – доктор медичних наук, завідувач відділенням онкохірургії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва НАМН України».

*Шевцов Василь Григорович* – лікар-хірург-онколог відділення онкохірургії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва НАМН України».