

УДК 616.5-006.81-08-092.6+615.277.3+615.37+612.017.12+575.113.12+577.21+611.018.834+576.385.5

РОЛЬ АУТОГЕННЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

© Михаил Джузеппе Луиджиевич Оппедизано, Илья Олегович Ищенко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Михаил Луиджиевич Оппедизано — студент 2-го курса лечебного факультета. E-mail: misciaopp@gmail.com

РЕЗЮМЕ: Разработка эффективных методов терапии диссеминированной меланомы на сегодняшний день весьма актуальна в связи с доказанной высокой иммуногенностью этого вида опухолей. В качестве одного из современных методов лечения данного заболевания применяется активная специфическая иммунотерапия с использованием дендритных клеток. В данной работе уделено внимание истории исследования и биологии дендритных клеток, принципам создания дендритноклеточной вакцины, возможностям её клинического применения в лечении, роли иммунной системы в элиминации опухолевых клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дендритные клетки, диссеминированная меланома, противоопухолевый ответ, иммунотерапия.

THE ROLE OF AUTOLOGOUS DENDRITIC CELLS IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED SKIN MELANOMA

© Mikhail L.D. Oppedisano, Ilia O. Ishchenko

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Mikhail L.D. Oppedisano — 2-year student, medical faculty. E-mail: misciaopp@gmail.com

ABSTRACT: The development of effective therapies for disseminated melanoma is extremely relevant today due to the proven high immunological potency of this type of tumor. As one of the modern methods of treating this disease active specific immunotherapy using dendritic cells is used. In this paper attention is paid to the history of research and biology of dendritic cells, the principles of creating a dendritic cell vaccine, the possibilities of its clinical use in treatment, the role of the immune system in the elimination of tumor cells.

KEY WORDS: dendritic cells, disseminated melanoma, antitumor response, immunotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение злокачественных опухолей является одной из наиболее острых проблем, стоящих перед современным обществом. Абсолютно эффективные методы терапии не разработаны, увеличение средней продолжительности жизни пациентов с истощенными воз-

можностями на несколько недель или месяцев считается важным достижением. Большие надежды в настоящее время возлагаются на иммунотерапию с использованием дендритных клеток. Преимущества данного подхода достаточно очевидны: при минимальных побочных явлениях оказывается высокоспецифическое противоопухолевое воздействие,

при этом положительный эффект сохраняется и после прекращения иммунотерапии. Первое упоминание о дендритных клетках относится к 1868 г., когда П. Лангерганс обнаружил в поверхностных слоях кожи человека белые отростчатые эпидермоциты, впоследствии названные его именем [7]. Позднее, в 1973 г. Р. Штейнман выделил из селезенки мыши особый тип клеток, которые из-за наличия ветвистых отростков назвали дендритными [17]. Он предположил, что дендритные клетки участвуют в развитии и поддержании адаптивного иммунного ответа. Результаты первых экспериментов были встречены со скептицизмом, однако последующие исследования Р. Штейнмана и других ученых подтвердили первоначальную гипотезу. Спустя многие годы данное открытие получило признание, когда 3 октября 2011 г. автор совместно с Ж. Хоффманном и Б. Бётлером были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за «открытие дендритных клеток и их роли в адаптивном иммунитете» [28].

Учёными было установлено, что дендритные клетки являются истинными антиген-представляющими клетками [4]. Их главная функция — инициация и регуляция как первичного, так и вторичного Т- и В-клеточного иммунного ответа [1, 3, 26, 36]. Именно это уникальное свойство побудило многих исследователей к созданию различных предклинических моделей иммунотерапии рака дендритными клетками. В настоящее время в мире проводится более 300 клинических испытаний по использованию вакцин на основе стволовых и дендритных клеток для лечения онкологических заболеваний, из которых 232 в США и только 3 в России (согласно данным U.S.National Institutes of Health) (табл. 1).

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Изучить морфофункциональную характеристику дендритных клеток, их участие в противоопухолевом иммунном ответе с целью определения возможности использования для лечения больных диссеминированной меланомой.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

По происхождению дендритные клетки делятся на миелоидные и плазматоидные. Миелоидные и макрофаги имеют общего

костномозгового предшественника, несущего на своей поверхности маркер CD34. Более зрелые предшественники тканевых дендритных клеток, присутствующие в крови, также имеют морфологию моноцитов, но молекулы CD34 на их мембране отсутствуют. Эти клетки несут на своей поверхности маркеры миелоидной дифференцировки: CD11c, CD13, CD14, CD33. После выхода из кровотока в барьерных органах (кожа, печень, лёгкие) и слизистых оболочках из данных клеток могут формироваться дендритные клетки и макрофаги. Клетки Лангерганса, присутствующие в эпидермисе и эпителии слизистых, в отличие от интерстициальных дендроцитов, образуются из CD14-негативных моноцитов.

Плазматоидные дендритные клетки также происходят от CD34-позитивного предшественника, однако по своим морфологическим признакам и мембранному фенотипу они существенно отличаются от миелоидных дендроцитов. Их родительские клетки, присутствующие в крови, внешне похожи на плазматические, но их фенотип уникален: CD11c⁺, CD123⁺, CD45RA⁺, HLA-DR⁺ (рис. 1), [36].

УЧАСТИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ИММУНИТЕТЕ

По степени дифференцировки дендритные клетки делятся на следующие виды: зрелые, незрелые и предшественники. Главная функция незрелых дендритных клеток состоит в захвате чужеродного антигена, его процессинге и транспортировке во вторичные лимфоидные органы, где запускается 1-й этап специфического иммунного ответа. После контакта с антигеном в присутствии дополнительных костимуляторных сигналов дендритные клетки активируются и созревают. Процессинг заключается в эндосомальной деградации чужеродного антигена до пептидных фрагментов, которые после образования комплекса с молекулами МНС II класса доставляются на поверхность дендритных клеток для последующей активации наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов. В контексте молекулы МНС I класса ДК представляют эндогенно синтезированные пептиды, эти комплексы могут активировать наивные CD8⁺ Т-лимфоциты. Для эффективной реализации противоопухолевого иммунного ответа дендритная клетка должна активировать обе субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺). После активации эффекторных клеток последние

Таблица. 1

Иммуноterapia опухолей с помощью ДК в клинических испытаниях

Тип опухоли	Фаза	Кол-во пациентов	Вакцина	Путь введения	Результат
Опухоль поджелудочной железы и желчных протоков	I/II	12	ДК + пептиды MUC-1; ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-16	в/к — п/к	↑экспрессии перфорина и гранзима CD8+ Т-лимфоцитами; ↑средней выживаемости до 26 мес. (8/12) и более 7 лет (4/12) [12]
Метастатическая меланома	I/II	16	ДК + пептид MART-126-35	в/к	Частичный ответ (2/16); полный ответ (2/16) [15]
Глиобластома	I	21	ДК + PEP-3-KLN	в/к	Средняя продолжительность жизни — 1,8 года [14]
Немелкоклеточный рак лёгкого	III	103	ДК + лимфоциты; ИЛ-2	п/к	Двухлетняя общая выживаемость до 93.4%; пятилетняя общая выживаемость до 81.4% [4]
Рак толстого кишечника	I	16	ДК + мРНК CEA (5/16) или пептид CAP-1 (11/16); ПГЕ2, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6	в/к — в/в	СЕА-специфические Т-клетки (8/11, пептидная группа; 0/5, РНК-группа); ↑уровня СЕА в крови (7/11, пептидная группа; 2/5, РНК-группа); средняя выживаемость без прогрессии 18 мес. (пептидная группа) и 26 мес. (РНК-группа) [8]
Рак предстательной железы	II	12	ДК + PSCA, PSA	п/к	Стабилизация заболевания (6/16) [20]
Гепатоцеллюлярная карцинома	I/II	5	ДК + гибридный белок; ПГЕ2, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИФН-γ, ОК432	п/к	Опухолеспецифический Т-клеточный ответ (5/5); стабилизация заболевания (1/5) [19]
Колоректальный рак	I	10	ДК + пептид CEA	в/в	Полный ответ (1/10); минимальный ответ (1/10); стабилизация заболевания (2/10) [11]
Рак почки	II	18	ДК + аутологичный опухолевые лизаты	в/к	Полный ответ (3/18); частичный ответ (6/18); стабилизация заболевания (5/18) [16]
Миелоидный лейкоз	I	4	ДК + апоптотические лейкозные клетки; KLN, ОК432	в/к	Антилейкозный CD8+ Т-клеточный ответ (2/4); ↓количества лейкозных клеток в костном мозге в 2.1 раза (¼) [5]
Т-клеточный лейкоз	I	3	ДК + tax-пептиды LLFGYPVYV или SFHSLHLLY; ФНО-α, KLN, ОК432	п/к	Tax-специфический ЦТЛ-ответ на 16–20 нед. (3/3); полный ответ (1/3); частичный ответ (1/3); стабилизация заболевания (1/3) [18]
Лимфоцитарный лейкоз	I	15	ДК + аутологичные апоптотические В-клетки; ФНО-α	в/к	Антилейкозный CD8+ Т-клеточный ответ (10/15) [13]
Саркома	I/II	30	ДК + HLA-A2	п/к	Пятилетняя общая выживаемость — 81.4% [10]
Рак яичников	I/II	11	ДК + пептиды hTERT 988Y, Her2/neu 369VV2V9, Her2/neu 68, PADRE; Klebsiella pneumoniae, ИФН-γ	в/к	Рецидив заболевания в течение вакцинации (2/11); рецидив заболевания после вакцинации (3/11); отсутствие признаков заболевания в течение >36 мес. (6/11); 36-месячная общая выживаемость — 90% [2]
Множественная миелома	II	27	ДК (APC8020, Mylovenge™)	в/в	Общая выживаемость — 5,3 года; 3,4 года в контрольной группе [6]
Опухоль печени	I	67	ДК + опухолевый лизат аутологичных и аллогенных опухолевых клеток; ФНО-α	в/л	Полный ответ (0/67); частичный ответ (5/67); стабилизация заболевания (29/67) [9]

Примечание: в/в — внутривенный путь; п/к — подкожный путь; в/к — внутрикожный путь; в/л — внутрь лимфоузлов.

устремляются в опухоль, где осуществляют лизис раковых клеток посредством секреции перфорина и гранзима В (рис. 2) [3, 23, 26, 30, 35].

ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНЫ

Технология приготовления дендритноклеточной вакцины включает в себя несколько этапов (рис. 3) [23, 31]:

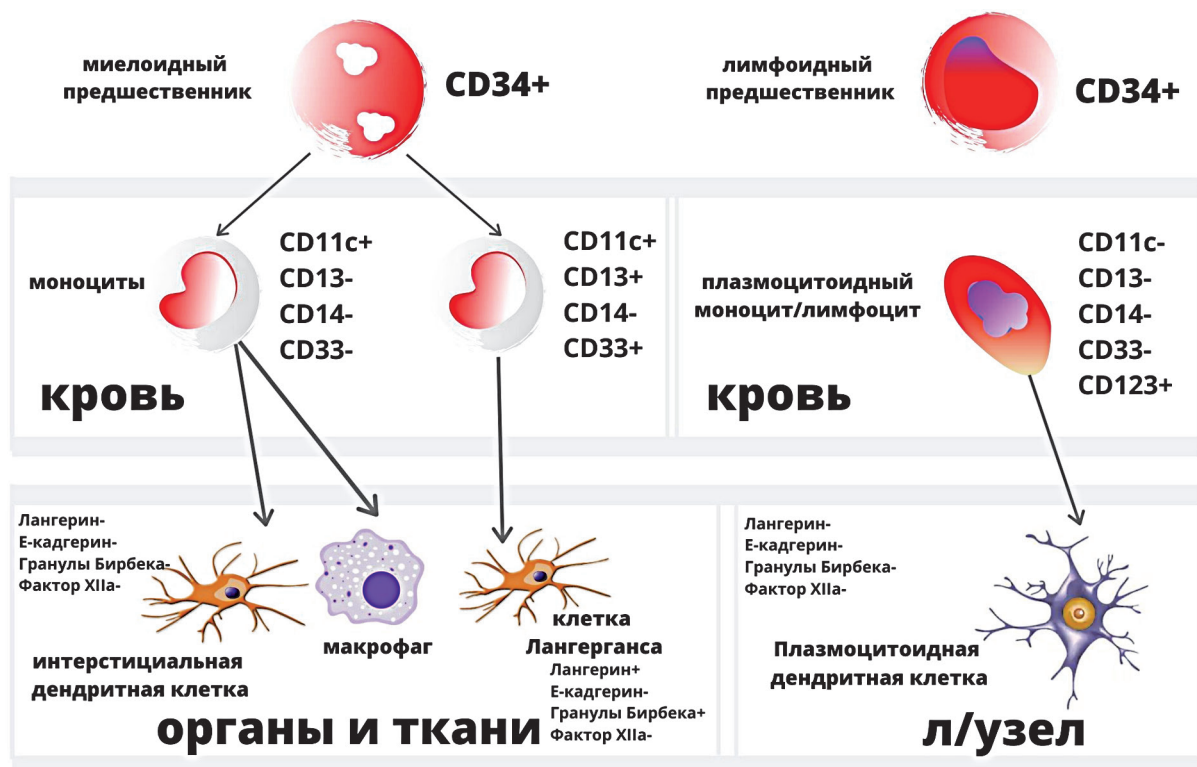
- выделение незрелых дендритных клеток из мононуклеаров периферической крови (МНК) донора или пациента;
- забор образца опухоли у больного или в криобанке и получение из неё кратковременной культуры клеток;
- разрушение культуральных клеток и приготовление из них РТА¹ содержащего опухолевого лизата;
- нагрузка и активация незрелых дендритных клеток лизатом РТА¹;
- вакцинация пациента.

Дендритные клетки получают из периферической крови с использованием стандартной процедуры [32]. Вначале из крови пациента или донора с помощью центрифугирования выделяют МНК. Затем полученные моноциты

высаживают на подложку флакона. В качестве ростовой среды используют среду CellGroDC. Моноциты обладают высоким дифференцировочным потенциалом [37], поэтому для формирования дендритных клеток используются ростовые факторы и факторы дифференцировки GM-CSF и IL-4. На 3-й и 5-й день культивирования добавляют свежую порцию GM-CSF и IL-4.

В это время производится забор образца опухоли у больного или в криобанке для получения из неё кратковременной культуры клеток. Клеточные линии, экспрессирующие РТА¹ (т.е. содержащие раково-тестикулярные антигены NY-ESO, MAGE, HAGE, GAGE и др.), смешивают в равных пропорциях и проводят 6 последовательных циклов моментального замораживания/оттаивания в фосфатно-солевом буфере, центрифугируют и фильтруют надосадочную фракцию — РТА¹ содержащий опухолевый лизат [32].

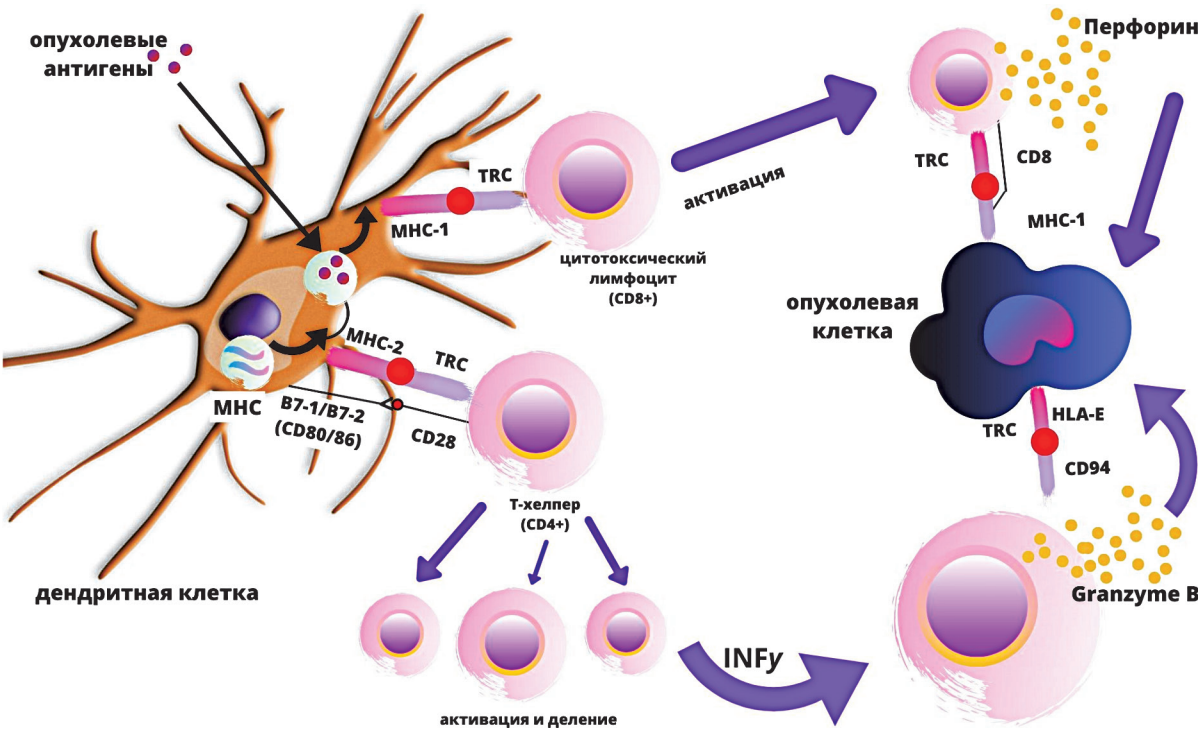
На 7-й день культивирования во флакон добавляют ростовые факторы и факторы дифференцировки GM-CSF, IL-4 и TNF- α , а также в качестве антигенной нагрузки добавляют лизат из расчета 3 клетки культуры на 1 дендритную клетку [23,25,30]. Для реализации противоопухолевого ответа зрелые активиро-



*Шмагель К.В., Черешнев В.А. «Клетки врождённого иммунитета» — М.: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера, 2011.

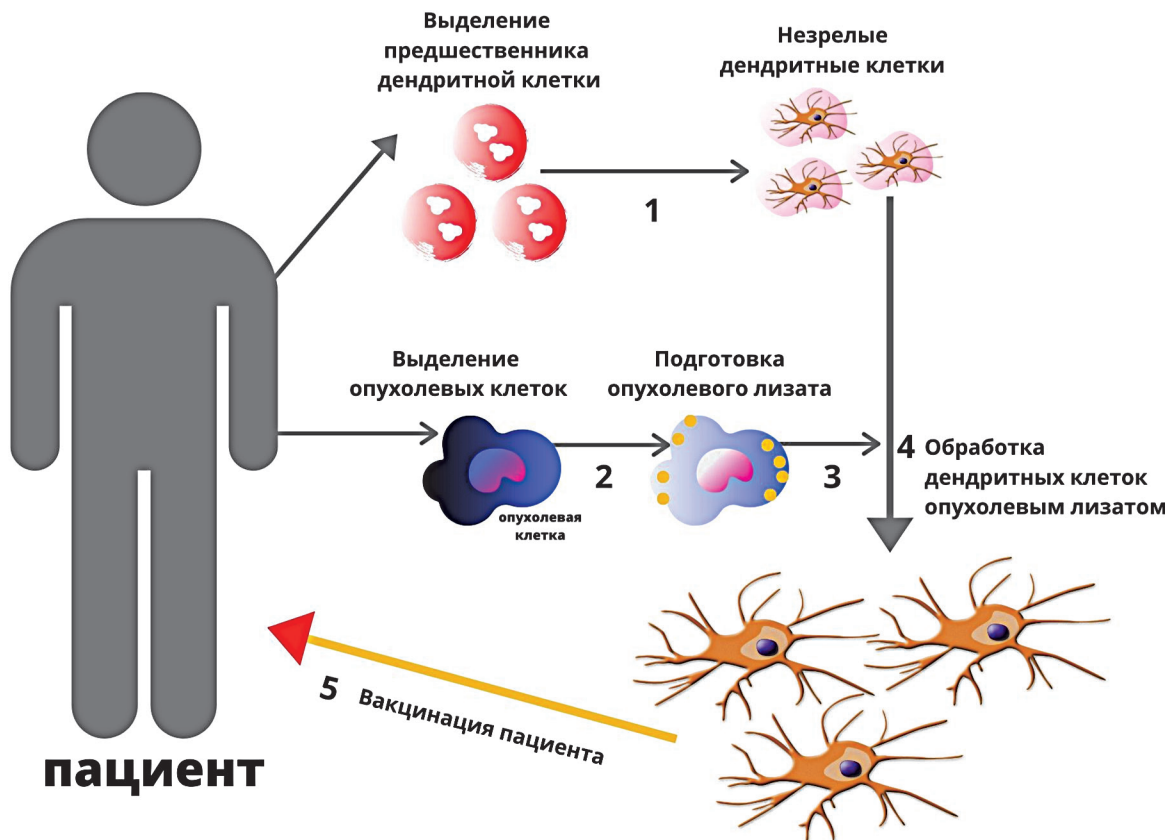
** аним.изображ.: Артюх Л.Ю. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

Рис. 1. Пути образования ДК [36]



*Шевцов М.А., Хачатрян В.А., Галибин О.В., Маргулис Б.А. Иммунотерапия дендритными клетками в клинической онкологии //Современная онкология. – 2012. – No 4. – С. 56-64;
** аним.изображ.: Артюх Л.Ю. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

Рис. 2. Участие ДК в противораковом иммунном ответе [35]



*аним.изображ.: Артюх Л.Ю. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

Рис. 3. Схема приготовления ДК вакцины

ванные дендритные клетки должны достичь Т-клеточной зоны вторичного лимфоидного органа. В проведенных к настоящему времени клинических исследованиях применялись различные способы введения вакцин, среди них: внутрикожный, подкожный, внутривенный и в лимфатический узел [23,25,30,31].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ ДЕНДРИТОКЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНОЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Диссеминированная меланома — это вид ракового заболевания кожных покровов, берущий свое начало из перерожденных меланоцитов. Её лечение остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной онкологии, так как эту опухоль характеризует агрессивное течение и, как следствие, высокие показатели смертности. По данным отечественных и зарубежных авторов, медиана продолжительности жизни этой категории пациентов при положительном ответе на классическое лекарственное лечение (лишь 23 %) колеблется от 4 до 9 мес, а 5-летняя выживаемость не превышает 5 % [27, 33, 34]. В случае отсутствия эффекта от стандартного лечения прибегают к использованию дендритно-клеточной иммунотерапии.

Данные, опубликованные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), свидетельствуют о том, что у больных диссеминированной меланомой активная специфическая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток в сочетании с ФДТ и низкими дозами циклофосфида представляется действенным методом лечения и оказывает клинически значимый противоопухолевый эффект. В частности, клинический эффект у больных с исчерпанными возможностями достигает 37 %, частичный регресс наблюдается в 7,4 % случаев. Медиана общей выживаемости составляет 8,4 месяца. Помимо этого, иммунотерапия ДК-ФДТ безопасна и хорошо переносится больными. Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, незначительны и могут быть охарактеризованы как нежелательные явления I или II степени [22].

ВЫВОД

Как показывают результаты экспериментальных и клинических исследований, использование дендритных клеток в иммунотерапии

диссеминированной меланомы является перспективным методом лечения. Мы убеждены, что дендритные клетки, нагруженные антигеном, не станут терапией повсеместного выбора, но в скором будущем займут своё место в арсенале противоопухолевых средств.

БЛАГОДАРНОСТИ:

Авторы выражают признательность сотрудникам отдела онкоиммунологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова за предоставленную информацию о возможности использования дендритных клеток в лечении диссеминированной меланомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banchereau J., and Steinman R. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998; 392: 245–52.
2. Chu C.S., Boyer J., Schullery D.S., Gimotty P.A., Gamerman V., Bender J., Levine B.L., Coukos G., Rubin S.C., Morgan M.A., et al. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 629–41.
3. Janeway Ch. *Immunobiology 5E: The immune system in health and disease*. Garland Publishing. 2001: 307–9.
4. Kimura H., Matsui Y., Ishikawa A., Nakajima T., Yoshino M., Sakairi Y. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015; 64: 51–9.
5. Kitawaki T., Kadowaki N., Fukunaga K., Kasai Y., Maekawa T., Ohmori K., Itoh T., Shimizu A., Kuzushima K., Kondo T., et al. *Exp. Hematol.* 2011; 39: 424–33.
6. Lacy M.Q., Mandrekar S., Dispenzieri A. et al. Idiotypic-pulsed antigen presenting cells following autologous transplantation for multiple myeloma may be associated with prolonged survival. *Am J Hematol.* 2009; 84(12): 799–802.
7. Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Virchows Arch.* 1868; 44: 325–37.
8. Lesterhuis W.J., De Vries I.J., Schreiber G., Schuurhuis D.H., Aarntzen E.H., De Boer A., Scharenborg N.M., Van De Rakt M., Hesselink E.J., Figdor C.G., et al. *Anticancer Res.* 2010; 30: 5091–8.
9. Li Q.Y., Shi Y., Huang D.H., Yang T., Wang J.H., Yan G.H., Wang H.Y., Tang X.J., Xiao C.Y., Zhang W.J., et al. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8: 5601–10.
10. Mackall C.L., Rhee E.H., Read E.J. et al. A pilot study of consolidative immunotherapy in patients with high-risk pediatric sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14(15): 4850–8.
11. Marshall J.L., Hoyer R.J., Toomey M.A. et al. Phase I study in advanced cancer patients of a diversified prime-and-boost vaccination protocol using recombinant vaccinia virus and recombinant nonreplicating avipox virus to elicit anti-carcinoembryonic antigen immune responses. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3964–73.

12. Mayanagi S., Kitago M., Sakurai T., Matsuda T., Fujita T., Higuchi H., Taguchi J., Takeuchi H., Itano O., Aiura K., et al. *Cancer Sci.* 2015; 106: 397–406.
13. Palma M., Hansson L., Choudhury A., Näsman-Glaser B., Eriksson I., Adamson L., Rossmann E., Widén K., Horváth R., Kokhaei P., et al. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 865–79.
14. Phuphanich S., Wheeler C.J., Rudnick J.D., Mazer M., Wang H., Nuño M.A., Richardson J.E., Fan X., Ji J., Chu R.M., et al. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 62: 125–35.
15. Ribas A., Comin-Anduix B., Chmielowski B et al. Dendritic cell vaccination combined with CTLA4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(19): 6267–76.
16. Schwaab T., Schwarzer A., Wolf B. et al. Clinical and immunologic effects of intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccine with Aldesleukin (Interleukin 2) and IFN- α 2a therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4986–92.
17. Steinman R., Cohn Z. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice I. morphology, quantitation, tissue distribution - IV. Identification and distribution in mouse spleen. *Journal of experimental medicine.* 1973–1975: 137–41.
18. Suehiro Y., Hasegawa A., Iino T., Sasada A., Watanabe N., Matsuoka M., Takamori A., Tanosaki R., Utsunomiya A., Choi I., et al. *Br. J. Haematol.* 2015; 169: 356–67.
19. Tada F., Abe M., Hirooka M., Ikeda Y., Hiasa Y., Lee Y., Jung N.C., Lee W.B., Lee H.S., Bae Y.S., et al. *Int. J. Oncol.* 2012; 41: 1601–9.
20. Thomas-Kaskel AK, Zeiser R, Jochim R et al. Vaccination of advanced prostate cancer patients with PSCA and PSA peptide-loaded dendritic cells induces DTH responses that correlate with superior overall survival. *Int J Cancer* 2006; 119: 2428–34.
21. Балдуева И.А., Моисеенко В.М., Данилова А.Б., Данилов А.О., Нехаева Т.Л., Георгиев Г.П., Гнуцев Н.В., Ларин С.С., Киселёв С.Л. Клеточные технологии в терапии злокачественных опухолей. *Росс. иммун. журнал.* 2008; 2(11), 2–3: 303–4.
22. Балдуева И.А., Новик А.В., Гельфонд М.Л., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., Данилова А.Б., Пипиа Н.П., Семенова А.И., Емельянова Н.В., Кориненко М.В., Данилова Т.А., Латипова Д.Х., Галиуллина О.А., Телетаева Г.М., Анохина Е.М., Котова З.С., Авдонкина Н.А., Беляев А.М. Дендритно-клеточная иммунотерапия в сочетании с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой кожи, резистентных к стандартным методам лечения. *Онкология, гематология и радиология.* 2017.
23. Барышников А.Ю. Дендритные противоопухолевые вакцины. *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.* 2001.
24. Быков В.Л. Частная гистология человека. М.: СОТИС; 2007.
25. Водолажский Д.И., Меньшенина А.П., Двандненко К.В., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Моисеенко Т.И., Селютин О.Н., Франциянц Е.М. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. *Fundamental research.* 2015; 1: 716.
26. Гантиевская Ю.А., Селявко В.В. Дендритные клетки: роль в системе иммунитета. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2001; 4: 5–23.
27. Егоров Г.Н., Горбунова В.А., Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Бородкина А.Г., Харкевич Г.Ю. Роль аранозы в лечении диссеминированной меланомы. *Клиническая онкология.* 2004; 4: 41–5.
28. Лян Н.А. Ральф Мартин Штейнман. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2012.
29. Марков О.В., Миронова Н.Л., Власов В.В., Зенкова М.А. Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток: от экспериментов на животных моделях до клинических испытаний. *Acta Naturae.* 2017; 3: 29.
30. Михайлова И.Н., Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Вакциноterapia меланомы дендритными клетками. *Российский биотерапевтический журнал.* 2007; 3: 8–18.
31. Нехаева Т.Л. Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток. Автореф. дис... канд. мед. наук. 2014.
32. Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Новик А.В., Данилова А.Б., Данилов А.О., Комаров Ю.И., Воробейчиков Е.В., Пономаренко В.М., Вааль А.И. Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток (ДК). *Российский иммунологический журнал.* 2013; 7(16); 2–3: 345.
33. Самойленко И.В., Демидов Л.В. Пембролизумаб в лечении метастатической меланомы. *Медицинский совет.* 2017; 2(11); 6: 8.
34. Селиванова Н.В., Кудрявцева Г.Т. Комплексное лечение больной с диссеминированной меланомой кожи. *Сибирский онкологический журнал.* 2010; 6: 74.
35. Шевцов М.А., Хачатрян В.А., Галибин О.В., Маргулис Б.А. Иммунотерапия дендритными клетками в клинической онкологии. *Современная онкология.* 2012; 4: 56–64.
36. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Клетки врожденного иммунитета. М.: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера. 2011.

REFERENCES:

1. Banchereau J., and Steinman R. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998; 392: 245–52.
2. Chu C.S., Boyer J., Schullery D.S., Gimotty P.A., Gamerman V., Bender J., Levine B.L., Coukos G., Ru-

- bin S.C., Morgan M.A., et al. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 629–41.
3. Janeway Ch. *Immunobiology 5E: The immune system in health and disease*. Garland Publishing. 2001: 307–9.
 4. Kimura H., Matsui Y., Ishikawa A., Nakajima T., Yoshino M., Sakairi Y. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015; 64: 51–9.
 5. Kitawaki T., Kadowaki N., Fukunaga K., Kasai Y., Maekawa T., Ohmori K., Itoh T., Shimizu A., Kuzushima K., Kondo T., et al. *Exp. Hematol.* 2011; 39: 424–33.
 6. Lacy M.Q., Mandrekas S., Dispenzieri A. et al. Idiotypic-pulsed antigen presenting cells following autologous transplantation for multiple myeloma may be associated with prolonged survival. *Am J Hematol.* 2009; 84(12): 799–802.
 7. Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Virchows Arch.* 1868; 44: 325–37.
 8. Lesterhuis W.J., De Vries I.J., Schreiber G., Schuurhuis D.H., Aarntzen E.H., De Boer A., Scharenborg N.M., Van De Rakt M., Hesselink E.J., Figdor C.G., et al. *Anticancer Res.* 2010; 30: 5091–8.
 9. Li Q.Y., Shi Y., Huang D.H., Yang T., Wang J.H., Yan G.H., Wang H.Y., Tang X.J., Xiao C.Y., Zhang W.J., et al. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8: 5601–10.
 10. Mackall C.L., Rhee E.H., Read E.J. et al. A pilot study of consolidative immunotherapy in patients with high-risk pediatric sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14(15): 4850–8.
 11. Marshall J.L., Hoyer R.J., Toomey M.A. et al. Phase I study in advanced cancer patients of a diversified prime-and-boost vaccination protocol using recombinant vaccinia virus and recombinant nonreplicating avipox virus to elicit anti-carcinoembryonic antigen immune responses. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3964–73.
 12. Mayanagi S., Kitago M., Sakurai T., Matsuda T., Fujita T., Higuchi H., Taguchi J., Takeuchi H., Itano O., Aiura K., et al. *Cancer Sci.* 2015; 106: 397–406.
 13. Palma M., Hansson L., Choudhury A., Näsman-Glaser B., Eriksson I., Adamson L., Rossmann E., Widén K., Horváth R., Kokhaei P., et al. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 865–79.
 14. Phuphanich S., Wheeler C.J., Rudnick J.D., Mazer M., Wang H., Nuño M.A., Richardson J.E., Fan X., Ji J., Chu R.M., et al. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 62: 125–35.
 15. Ribas A., Comin-Anduix B., Chmielowski B. et al. Dendritic cell vaccination combined with CTLA4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(19): 6267–76.
 16. Schwaab T., Schwarzer A., Wolf B. et al. Clinical and immunologic effects of intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccine with Aldesleukin (Interleukin 2) and IFN- α 2a therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4986–92.
 17. Steinman R., Cohn Z. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice I. morphology, quantitation, tissue distribution - IV. Identification and distribution in mouse spleen. *Journal of experimental medicine.* 1973–1975: 137–41.
 18. Suehiro Y., Hasegawa A., Iino T., Sasada A., Watanabe N., Matsuoka M., Takamori A., Tanosaki R., Utsunomiya A., Choi I., et al. *Br. J. Haematol.* 2015; 169: 356–67.
 19. Tada F., Abe M., Hirooka M., Ikeda Y., Hiasa Y., Lee Y., Jung N.C., Lee W.B., Lee H.S., Bae Y.S., et al. *Int. J. Oncol.* 2012; 41: 1601–9.
 20. Thomas-Kaskel A.K., Zeiser R., Jochim R. et al. Vaccination of advanced prostate cancer patients with PSCA and PSA peptide-loaded dendritic cells induces DTH responses that correlate with superior overall survival. *Int J Cancer* 2006; 119: 2428–34.
 21. Balduva I.A., Moiseenko V.M., Danilova A.B., Danilov A.O., Nekhaeva T.L., Georgiev G.P., Gnuchev N.V., Larin S.S., Kisel'ev S.L. Kletochnye tekhnologii v terapii zlokachestvennykh opuholei. [Cellular technologies in the treatment of malignant tumors]. *Ross. immun. zhurnal.* 2008; 2(11), 2–3: 303–4. (In Russian).
 22. Balduva I.A., Novik A.V., Gel'fond M.L., Nekhaeva T.L., Prochenko S.A., Danilova A.B., Pipia N.P., Semenova A.I., Emel'yanova N.V., Korinenko M.V., Danilova T.A., Latipova D.H., Galiullina O.A., Teletaeva G.M., Anohina E.M., Kotova Z.S., Avdonkina N.A., Belyaev A.M. Dendritno-kletochnaya immunoterapiya v sochetanii s fotodinamicheskoj terapijei i ciklofosfamidom u bol'nyh disseminirovannoï melanomoi kozhi, rezistentnyh k standartnym metodam lecheniya. [Dendritic cell immunotherapy in combination with photodynamic therapy and cyclophosphamide in patients with disseminated skin melanoma who are resistant to standard methods of treatment]. *Onkologiya, gematologiya i radiologiya.* 2017. (In Russian).
 23. Baryshnikov A.YU. Dendritnye protivopuholevyje vakciny. [Dendritic antitumor vaccines]. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* 2001. (In Russian).
 24. Bykov V.L. *Chastnaya gistologiya cheloveka*. [Private histology of man]. M.: SOTIS; 2007. (In Russian).
 25. Vodolazhskii D.I., Men'shenina A.P., Dvadenko K.V., Novikova I.A., Zlatnik E.YU., Bahtin A.V., Moiseenko T.I., Selyutina O.N., Franciyan E.M. Opyt konstruirovaniya dendritno-kletochnoj vakciny dlya lecheniya raka shejki matki. [Experience in constructing a dendritic cell vaccine for the treatment of cervical cancer]. *Fundamental research.* 2015; 1: 716. (In Russian).
 26. Gantievskaya YU.A., Selyavko V.V. Dendritnye kletki: rol' v sisteme immuniteta. [Dendritic cells: role in the immune system]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2001; 4: 5–23. (In Russian).
 27. Egorov G.N., Gorbunova V.A., Manzyuk L.V., Perevodchikova N.I., Borodkina A.G., Harkevich G.YU. Rol' aranozy v lechenii disseminirovannoj

- melanomy. [The role of aranose in the treatment of disseminated melanoma]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2004; 4: 41–5. (In Russian).
28. Lyan N.A., Ral'f Martin SHtejnman. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. [Allergology and immunology in pediatrics]. 2012. (In Russian).
29. Markov O.V., Mironova N.L., Vlasov V.V., Zenkova M.A. Protivoopuholevyje vadciny na osnove dendritnyh kletok: ot eksperimentov na zhivotnyh modelyah do klinicheskikh ispytaniy. [Dendritic cell-based antitumor vaccines: from animal model experiments to clinical trials]. *Acta Naturae*. 2017; 3: 29. (In Russian).
30. Mihajlova I.N., Petenko N.N., Demidov L.V. Vakcino-terapiya melanomy dendritnymi kletkami. [Vaccine therapy for melanoma with dendritic cells]. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2007; 3: 8–18. (In Russian).
31. Nekhaeva T.L. Optimizaciya tekhnologii i standartizaciya polucheniya protivopuholevyh vadcin na osnove autologichnyh dendritnyh kletok. [Optimization of technology and standardization of the production of antitumor vaccines based on autologous dendritic cells]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. 2014. (In Russian).
32. Nekhaeva T.L., Baldueva I.A., Novik A.V., Danilova A.B., Danilov A.O., Komarov YU.I., Vorobeichikov E.V., Ponomarenko V.M., Vaal' A.I. Optimizaciya tekhnologii i standartizaciya polucheniya protivopuholevyh vadcin na osnove autologichnyh dendritnyh kletok (DK). [Optimization of technology and standardization of obtaining antitumor vaccines based on autologous dendritic cells (DC)]. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*. 2013; 7(16); 2–3: 345. (In Russian).
33. Samojlenko I.V., Demidov L.V. Pembrolizumab v lechenii metastaticheskoy melanomy. [Pembrolizumab in the treatment of metastatic melanoma]. *Medicinskij sovet*. 2017; 2(11); 6: 8. (In Russian).
34. Selivanova N.V., Kudryavceva G.T. Kompleksnoe lechenie bol'noj s disseminirovannoj melanomoy kozhi. [Comprehensive treatment of a patient with disseminated melanoma of the skin]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010; 6: 74. (In Russian).
35. Shevcov M.A., Hachatryan V.A., Galibin O.V., Margulis B.A. Immunoterapiya dendritnymi kletkami v klinicheskoy onkologii. [Immunotherapy with dendritic cells in clinical oncology]. *Sovremennaya onkologiya*. 2012; 4: 56–64. (In Russian).
36. SHmagel' K.V., Chereshev V.A. Kletki vrozhdynnogo immuniteta. [The cells of innate immunity]. M.: GOU VPO PGMA im. ak. E.A. Vagnera. 2011. (In Russian).