

Н.И. Лисяный  
И.А. Гнедкова  
М.А. Гнедкова  
Д.Н. Станецкая  
А.А. Шмелева

ДУ «Институт нейрохирургии  
им. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН Украины», Киев,  
Украина

**Ключевые слова:** глиома, степень анаплазии, инфильтрирующая опухоль клетки, лимфоциты, макрофаги, микроглиальные клетки, стволовые клетки, цитокины, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, иммуносупрессия.

## ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА И ФУНКЦИИ ИНФИЛЬТРАТА ГЛИОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ АНАПАЗИИ

*В обзоре проанализированы современные данные о состоянии системных и локальных иммунологических процессов у больных внутримозговыми глиомами различной степени анаплазии. Рассмотрена роль инфильтрирующих опухоль клеток лимфоцитарного, моноцитарно-макрофагального звена, а также стволовых клеток нейроэктодермального (CD133) и мезенхимального (CD15, CD34, CD38) происхождения в реакциях врожденного и адаптивного противоопухолевого иммунитета. Детально описана роль цитокинов, продуцируемых опухолевыми и иммунокомпетентными клетками, в механизмах супрессии противоопухолевого иммунитета и стимуляции роста опухоли. Приведенные данные могут способствовать выявлению определенных звеньев патогенеза опухолевой болезни головного мозга и поиску принципиально новых подходов к иммунотерапии пациентов нейроонкологического профиля.*

Вопросы о патогенетическом и клиническом значении системных и внутриопухолевых процессов врожденного и адаптивного иммунитета при глиомах (Гл) различной степени анаплазии изучены недостаточно, а имеющиеся фактические данные во многом противоречивы. В то же время постоянное обновление научных фактов о роли клеток, инфильтрирующих опухоль, в патогенезе Гл головного мозга приводит к трансформации представлений о механизмах их индукции, развития и инвазии. Новые данные о состоянии системных и локальных иммунологических процессов у больных внутримозговыми Гл различной степени анаплазии будут способствовать раскрытию механизмов «ухода» от иммунобиологического надзора, выявлению определенных звеньев патогенеза этих опухолей и поиску принципиально новых подходов к их иммунотерапии.

Одним из проявлений локальной иммунологической реакции в ткани головного мозга является наличие лимфоидной инфильтрации, выявляемой при воспалительных, аутоиммунных и опухолевых заболеваниях. Ткань злокачественных Гл инфильтрирована иммунокомпетентными клетками (ИК), содержание которых может достигать 30% всей клеточной массы опухоли [1]. Согласно данным, накопленным в последние годы, в состав клеточного инфильтрата включены лимфоциты (Лф), моноциты/макрофаги (Мн/Мф), миелоидные и микроглиальные (МГК) клетки, нейтрофилы (Нф), эндотелиальные клетки (ЭК), а также стволовые клетки (СК), экспрессирующие CD133, CD15, CD34, CD90 и другие молекулярные маркеры.

Опухолевые клетки (ОК) секретируют различные хемокины, в частности MCP1 (CCL2), относящийся к семейству CC-хемокинов. Через рецептор CCR2 индуцируется миграция в опухоль Мн, Т-Лф, дендритных клеток (ДК) [2]. Клетками Гл продуцируется также фактор роста гепатоцитов HGF/ST, действующий через рецептор c-Met; содержание HGF/ST увеличивается с повышением степени анаплазии опухоли [3].

Цитокины и хемокины, продуцируемые ОК, модифицируют окружение немалигнизированной стромы, модулируют функцию ЭК, эпителиальных клеток, фибробластов и клеток воспаления (Мн/Мф, Нф, ДК, МГК и др.). Такие цитокины, как TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), интерлейкины (IL) — IL-6 и IL-17 — могут выступать как промоторы опухолевого роста, модифицируя функцию стромальных клеток. В частности, TNF $\alpha$  — промотор ангиогенеза, индуцирующий экспрессию VEGF (vascular endothelia growth factor) и HIF1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$ ) ОК [3].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли в нейроонкогенезе клеток врожденного иммунитета, особенно МГК. В опухолевом инфильтрате аккумулируются МГК, которые могут как индуцировать противоопухолевый ответ, так и обуславливать инфильтративный рост Гл, активировать ангиогенез, иммуносупрессию и определять взаимодействия цитокинов, хемокинов и экстраклеточных матриксных металлопротеиназ (MMPs — matrix metalloproteinases) [4]. В патологических условиях МГК в ответ на инфекционный или травматический стимул, а также в присутствии колониестимулирующих факторов (colony stimulating factor — CSF), ин-

терферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), липополисахарида (LPS) могут приобретать активированный амевидный фенотип M1, который характеризуется повышенной пролиферативной активностью. Одновременно на МГК повышается экспрессия молекул, необходимых для презентации антигенов, включая молекулы главного комплекса гистосовместимости МНСII и ко-стимулирующие молекулы CD80, CD86; повышается экспрессия молекулы ICAM-1, облегчающей проникновение лейкоцитов через эндотелий, снижается экспрессия Fas лиганда (FasL), отвечающего за апоптоз Лф [3].

Увеличение количества МГК в Гл коррелировало со степенью злокачественности и прогнозом [5]. Установлено, что при доброкачественных Гл 95% этих клеток — обычные МГК, тогда как в злокачественных Гл аккумулируются Lyb.C<sup>high</sup> воспалительные МГК и Мф [2]. Считается, что одним из механизмов стимуляции роста Гл посредством МГК является активность мембранной металлопротеиназы МТ1, которая активируется в последних растворимыми факторами, продуцируемыми опухолью. Активность МТ1 приводит к деградации экстраклеточного матрикса, а также инвазивному росту Гл. Подавление эффектов МТ1 миноциклином является одним из подходов в лечении при Гл [6].

Рецепторы TLR2 (Toll-like receptor 2) экспрессированы на Мф, инфильтрирующих опухолевую ткань. Отмечена обратная корреляция содержания Мф, экспрессирующих TLR2, с выживаемостью больных. Одним из компонентов экстраклеточного матрикса является версикан, известный как CSPG2, — член семейства хондроитинсульфата и протеогликанов. Версикан — эндогенный лиганд к TLR2 на Мф. Показано, что его экспрессия повышается при опухолях мозга [6].

На модели экспериментальной Гл мышью GL261 показано наличие в опухолевом инфильтрате МГК амевидного фенотипа Iba1<sup>+</sup> (ionized calcium binding adaptor molecule 1). У животных с регрессией опухоли вследствие ежедневного приема циклоспорина А отмечена редукция МГК Iba1<sup>+</sup>. Увеличение продукции IL-10, колониестимулирующего гранулоцитарно-макрофагального фактора (GM-CSF) повышало экспрессию генов, определяющих проинвазивный тип Гл (*arg1*, *mt1*, *mmp*, *cxcl14*) в CD11b<sup>+</sup> мононуклеарах, инфильтрирующих Гл [7]. Экспрессия CD68, MCSFR, DAP12, HLA-DR и Iba1 в МГК PU1CD45 сочетается с экспрессией в этих клетках маркеров СК (CD133, Nestin, SOX2), а также маркеров пролиферации Ki-67. Ассоциация высоких уровней Nestin и Iba1 коррелирует с сокращением времени выживаемости, высоких уровней nestin, Iba1, CD68 и Ki-67 — с ускорением опухолевой прогрессии [5].

Изолированные МГК продуцируют IL-6, MCP-1, IL-8, IL-10 [4]. На МГК экспрессированы характерные для Мф рецепторы TLR, интегрин CD11 $\beta$ , гликопротеин F4/80. Некоторые авторы отмечают, что

для МГК не характерна экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45. Полагают, что фенотип CD45<sup>-</sup>/CD11 $\beta$ <sup>+</sup> соответствует микроглии, а фенотип CD45<sup>+</sup>/CD11 $\beta$ <sup>+</sup> — Мф костномозгового происхождения [8]. Установлено, что МГК происходят из желточного мешка на ранних стадиях эмбриогенеза, а тканевые Мф — из Мн крови [1].

Ключевым регулятором активности МГК является гликопротеин OX2 (CD200). Клетки злокачественных Гл секретируют факторы, подавляющие антигенпредставляющие свойства МГК, противоопухолевую активность микроглии и Мф. Гл секретирует также высокий уровень ряда ростовых факторов (TGF $\beta$  — transforming growth factor  $\beta$ , VEGF, HGF, Sema 3a), которые способствуют неоваскуляризации, инвазии и прогрессии опухоли.

Экспрессия корецептора нейропилина (Nrp1) на клетках Гл усиливает подавление эффекторных свойств МГК. Показано, что удаление на генетическом уровне Nrp1 способствовало повышению противоопухолевой активности Мф и редукции роста Гл [9].

МГК в Гл экспрессируют CD38 — мультифункциональный эктоэнзим, использующий никотин-амидинуклеотид как субстрат и участвующий в генерации вторичных мессенджеров. Экспрессия CD38 регулирует активность МГК и обуславливает стимуляцию роста Гл, а снижение экспрессии этого эктоэнзима сопровождается уменьшением активности ММТ12 в опухоли и разрушением ОК. Подавление МГК CD38<sup>+</sup> сопровождалось продлением жизни мышей линии C57Bl с внутримозговой Гл GL261 [10].

В составе опухолевого инфильтрата выявляются Нф, которые взаимодействуют с ОК и продуцируют широкий спектр хемокинов (IL-8 (CXCL8), CCL2 (MCP-1), CCL3, MIP-1 $\alpha$ , CCL5 (RANTES), CXCL6 (hUGCP2), KC (CXCL1)) и цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , GMGCP2) [11]. Выделяют две субпопуляции Нф: N1, обладающие противоопухолевым действием, и N2 — проопухолевые Нф. Клетки субпопуляции N1 содержат рецепторы TNF $\alpha$ <sup>high</sup>, CCL3<sup>high</sup>, ICAM<sup>high</sup>, Arginase<sup>low</sup>; продуцируют хемокины CCL3, CXCL9, CXCL10, а также провоспалительные цитокины IL-12, TNF $\alpha$ , GM-CSF и VEGF. У Нф N1, в сравнении с N2, отмечается более высокий уровень экспрессии Fas, NNF $\alpha$ , CCL3 и ICAM; низкий уровень экспрессии аргиназы, хемокинов CCL2, CCL5, VEGF, CXCR4 и ММТ9. N1 продуцируют больше супероксида и перекиси водорода [11]. Нф субпопуляции N2 характеризуются повышенной продукцией хемокинов CCL2, 3, 4, 8, 12, 17 и CXCL1, 2, 8, 16. Промотором N2 является цитокин TNF $\beta$ . Противоопухолевая активность Нф может генерироваться лектинами Con A, WGA [11].

Наряду с продукцией разнообразных хемо- и цитокинов клетки врожденного иммунитета (Нф, МГК и Мф) обладают еще и фагоцитирующей способностью. В Гл человека фагоцитарную активность про-

являют Мф и МГК. Фагоцитоз более характерен для инвазивных опухолей. В глиобластомах образуются гигантские клетки, представляющие собой слияние периферических Мф или МГК с клетками глиобластом [7]. R. Vjeknes и соавторы показали, что инвазивные клетки Гл обладают фагоцитарной активностью по отношению к бактериям, эритроцитам, частицам зимозана и фрагментам глиальных клеток [12]. Две наиболее инвазивные глиомные линии обладали высокой фагоцитарной активностью. Клетки глиомных линий U8, U251, SF268 фагоцитировали апоптотические клетки Гл [13].

В Гл выявляются разнообразные СК, маркерами которых являются CD44, CD49f9 (alpha6-integrin), Musashi, nestin, Nanog, Oct4, Sox2. СК Гл, окруженные микросредой, поддерживающей стволовые особенности ОК, определяют как периваскулярные гипоксические «ниши». Каждая из «ниш» индуцирует определенные факторы для СК Гл. Для васкулярной «ниши» характерна активация Notch сигнала, секреция VEGF, FGFβ, SDF1. Хемокины CXCL12/CXCR4 поддерживают СК в васкулярной «нише». Для гипоксической «ниши» характерно метаболическое репрограммирование и активация HIF2α. Третью «нишу» формируют ИК, хемоаттрактанты, цитокины и M-CSF (monocyte colony stimulating factor). Полагают, что «ниши» регулируют прогрессивный рост Гл, резистентность к терапии, определяют ускользание опухоли от иммунобиологического надзора [14]. СК Гл и клетки воспаления формируют иммунную «нишу», генерирующую проопухолевое воспалительное окружение и обуславливают иммунозависимый рост Гл при непосредственном взаимодействии СК и Мф [14]. Также отмечено, что содержание СК, имеющих фенотип CD133<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>, увеличивается пропорционально степени анаплазии Гл [16]. Показано, что СК Гл секретируют периостин, привлекающий Мф в опухолевую ткань. Рецептором к периостину является интегрин αvβ3 в Мф, который опосредует их миграцию. Подавляет интегрин αvβ3 пептид RGD (Arg-Gly-Asp-dPhe-Lyl), обладающий противоопухолевым действием [15].

К настоящему времени накоплены многочисленные исследования относительно морфологического состава, фенотипических и функциональных особенностей Лф, инфильтрирующих опухоль (ЛИО). Согласно результатам большинства работ ЛИО представлены преимущественно Т-Лф CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, содержат рецептор к белку шоковой фазы (Hsp70) [17]. Отмечено, что степень анаплазии Гл обратно коррелировала с содержанием в опухолевой ткани CD8<sup>+</sup>-Лф и прямо коррелировала с содержанием CD4<sup>+</sup>-Лф. Функционально CD4<sup>+</sup> Т-Лф подразделяются на T<sub>0</sub> — продуцирующие IL-2, IL-4, IFNγ; Т-хелперы 1-го типа (Тх1) — продуцирующие IL-2, IFNγ; Т-хелперы 2-го типа (Тх2) — продуцирующие IL-4, IL-5, IL-10. Установлено, что содержание среди ЛИО высокого уровня CD4<sup>+</sup> и низко-

го уровня CD8<sup>+</sup> Т-Лф сопровождалось неблагоприятным клиническим прогнозом [17]. Показано, что среди ЛИО глиобластом доля Т-регуляторных (Т-рег) Лф непропорционально велика. В то же время в здоровой ткани мозга отсутствует молекулярный маркер Т-рег клеток FoxP3<sup>+</sup> (Forkhead box protein 3). Исследования показали, что Т-рег Лф FoxP3<sup>+</sup> определялись в глиобластомах и отсутствовали в доброкачественных опухолях [17]. Содержание в опухолевой ткани CD4<sup>+</sup>-Лф (включая Т-рег) повышается с увеличением степени злокачественности опухоли: 39% — при Гл II, 73% — при Гл III, 98% — при Гл IV степени [18]. Показано, что количество Т-рег коррелирует с размером опухоли, а их нейтрализация сопровождается увеличением общей выживаемости экспериментальных животных с внутримозговой Гл; отмечена обратная связь количества Т-рег с количеством активированных эффекторных клеток в крови, а также в опухолевом инфильтрате (инфильтрирующие Гл цитотоксические CD8<sup>+</sup>-Лф имеют фенотип CD8<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>, что указывает на отсутствие их активации) [18].

Считают, что одна из причин несостоятельности локального иммунного ответа заключается в дисбалансе между субпопуляциями Тх1 и Тх2 ЛИО. Известно также, что среди ЛИО присутствуют «стрессорные» Лф, продуцирующие гепарин, EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), способствующие росту опухоли. Предполагают, что CD4<sup>+</sup> Т-Лф активируют образование анти-CD3 антител, которые также обуславливают подавление «местных» эффекторных реакций [19].

Для полной активации Т-Лф должны получить два стимулирующих сигнала через Т-клеточный рецептор и CD28. Существенное снижение экспрессии молекул антигенной презентации МНСII, а также костимулирующих молекул B71 и B72 исключает презентацию опухолевых антигенов Т-Лф.

Т-Лф взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками и ОК, способствуют проведению сигнала и регуляции иммунного ответа. Эти взаимодействия происходят через иммуноактивные точки — чекпойнты (checkpoints) и могут быть костимулирующими или коингибиторными. Так, молекулы CD28, TNFR, SF4(OX40), CD40L, CD2 и CD137 повышают иммунный ответ, тогда как CTLA4, PD1, LAG3, TIM3 и TIGIT инактивируют Т-Лф. Лиганды этих иммуносупрессорных «чекпойнтов» экспрессированы на клетках Гл и инактивируют ответ Т-Лф на опухолевые антигены [20]. Т-Лф активируются при взаимодействии CD28 с лигандом B71(CD80) и B72(CD86). Молекула CTLA4 на 30% гомологична к CD28. Показано, что CTLA4 обладает в 16 раз большим аффинитетом к CD80 и CD86, связывает эти молекулы и подавляет активность Т-Лф. Взаимодействие PDL-PD1 подавляет пролиферацию Лф и останавливает клеточный цикл в фазе G1/G2; подавляет TCR-опосредованный сигнал и блокирует B7-CD28

взаимодействие, в результате редуцируется продукция цитокинов и снижается высокая концентрация антигенов [21]. В клетках, инфильтрирующих опухоль, происходит активация STAT3 (signal transducer and activator of transcription). STAT3 снижает экспрессию на поверхности клеток МНСII, CD80 и CD86 и повышает продукцию иммуносупрессорных цитокинов, в частности TGFβ. Показано, что продукция TGFβ1 характерна для анапластических Гл, а TGFβ2 — для злокачественных Гл. Предполагают, что TGFβ, секретируемый Гл, участвует в поляризации Мф в М2 [22].

В качестве мишеней для иммунотерапии используют иммуноактивные точки (checkpoints): CD80/86-CTLA4(CD152), PDL1/2(CD279)-PD1 [23].

В Гл определяются и супрессорные клетки миелоидного происхождения (СКМП), которые происходят из миелоидных предшественников, но не дифференцируются в зрелые гранулоциты, Мн или ДК, сохраняют общий миелоцитарный маркер CD33. Основными субпопуляциями СКМП являются клетки нейтрофильного ряда: CD15<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>, моноцитарного ряда CD14<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> и клетки без признаков линейной дифференцировки CD15<sup>-</sup>CD14<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>. Количество СКМП значительно увеличивается при всех злокачественных заболеваниях. Мобилизация СКМП осуществляется за счет цитокинов, продуцируемых ОК. Это ростовые факторы SCF, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, а также провоспалительные цитокины IL-6, IL-1β, PgE2 [24].

Для мультиморфной глиобластомы характерно увеличение количества СКМП нейтрофильного ряда (82%). СКМП накапливаются в ткани опухоли, где активируются под действием TGFβ, IL-4, IL-13, IFNγ, которые вырабатываются ОК, СК Гл, Т-Лф, Мф. Эти факторы запускают несколько сигнальных путей, преимущественно семейства STAT. В частности, STAT3 регулируют экспрессию СКМП путем стимуляции миелопоэза через индукцию D1, MYC, сурвивина [3].

На клетках Гл экспрессирован антиген CD97, который относится к семейству EGF. CD97 экспрессирован на Лф, Мф, ДК, гранулоцитах. Рецептор CD97 имеет три лиганда: CD55 — негативный регулятор каскада комплемента, хондроитинсульфат и интегрин α5β1. Показано, что CD97<sup>+</sup> клетки глиобластом являются иницирующими опухоль [25].

Полагают, что важную роль в реализации взаимодействия между опухолью и организмом играют цитокины, вырабатываемые и Лф, и ОК. Установлено, что клетки Гл продуцируют факторы, оказывающие как стимулирующее (IL-6), так и подавляющее (TNFα) действие на периферические мононуклеары. С другой стороны, периферические лимфокинактированные мононуклеары вырабатывают IL-1α, IL-2, IL-4, IL-6, IFNγ, TNFα, которые способны модулировать рост Гл. Высказано

предположение, что влияние Гл на иммунный ответ представляет собой совокупность воздействия стимулирующих и ингибирующих факторов, что и определяет индивидуальные биологические свойства опухоли [22].

Необходимо отметить, что в центральной нервной системе IL-1 — промотор роста Гл, проангиогенный, проинвазивный фактор, как и VEGF, и MMP. IL-1 индуцирует в Гл miR-155 — мишень супрессорного сигнала цитокинов (SOCS) [26]. Сигнал I активирует транскрипцию и трансляцию проIL-β (32 кДа); сигнал II активирует в цитозоле тримолекулярный комплекс (инфламмасому), состоящую из прокаспазы-1, адапторного протеина (ASC) и Nod-like рецептора (NLR). Инфламмасома NLRP3 играет важную роль в воспалительных заболеваниях. Антиинтерлейкиновая терапия включает составляющие, направленные на IL-Rα (анакинра), нейтрализующие антитела против IL-β (канакинумаб) и растворимый IL-1βR (рилонацепт) [26].

IL-1β активирует сигнальные пути NF-κB, p38, MAPK и JNKS в клетках глиобластом; индуцирует митогенактируемую протеинкиназу (ERK) и повышает пролиферацию клеток глиобластомы. IL-1β и TNFα активируют различные сигнальные пути, стабилизирующие mRNA/IL-6 и увеличивающие синтез IL-6. Каскад IL-6-jagged-Notch ускоряет образование глиобластом. Показано так же, что увеличение секреции IL-8 клетками Гл коррелировало со снижением экспрессии опухолевого супрессора PTEN и активации STAT3 [27].

Выделенные из опухоли и культивированные в течение 4–8 нед Лф состояли преимущественно из CD8<sup>+</sup> клеток, экспрессирующих Tγ<sub>0</sub>-рецептор и активационный антиген CD25<sup>+</sup> (IL-2R), а также молекулы адгезии LFA(CD11a), CD18<sup>+</sup> и VLA-4. Однако на мембранах этих клеток отсутствовали рецепторы семейства селектинов [28]. Молекулы адгезии LFA-1, VLA-4 и CD4, экспрессированные на длительно культивируемых *in vitro* Лф, активированных IL-2, являются полифункциональными и участвуют в цитолизе ОК. Считают, что молекулы адгезии на клетках Гл мозга и ИК обеспечивают взаимодействия между клетками опухоли и иммунной системы [29]. Установлено, что прилипающие к пластику ОК являются доброкачественными и обладают меньшим метастатическим потенциалом. Важным является вопрос о взаимодействии ЛИО с ЭК сосудов опухоли. В нормальной ткани ЭК экспрессируют низкий уровень молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектины); в эндотелии сосудов опухоли уровень этих рецепторов, как правило, выше. Протеогликаны ЭК способны адгезировать на своей поверхности цитокины [22].

Одним из механизмов подавления противоопухолевой активности ИК является экспрессия в клетках Гл β-галактозной структуры — галектина-1 (gal-1). Подавление gal-1 в Гл нокаутом гена

*GAL-1* сопровождалось регрессией опухолей у мышей C57Bl/6. Антитела к ганглиозиду асиало-GM1 и подавление активности естественных киллерных клеток (ЕКК) восстанавливали галектинзависимый рост Гл [34].

В противоопухолевом иммунитете ЕКК выполняют защитную роль с помощью активационного рецептора NKG2D и активационных рецепторов системы NCR. Предполагают, что NCR и NKG2D распознают различные, но комплементарные рецепторы на ОК. Главным является вопрос — при каком соотношении ингибиторных и активационных рецепторов ЕКК могут лизировать ОК [35]. В настоящее время внимание исследователей концентрируется на структуре и функции ингибиторных рецепторов ЕКК. Именно с этими рецепторами связывают развитие устойчивости опухоли по отношению к ИК. Полагают, что ЕКК могут лизировать ОК лишь при определенном соотношении активационных и ингибиторных рецепторов. Неклассические молекулы гистосовместимости класса I HLA-E известны как лиганды для рецепторов CD94/NKG2A и CD94/NKG2C, экспрессированных на ЕКК, CD8<sup>+</sup>- $\alpha\beta$ T-клетках,  $\gamma\delta$ T-клетках. Установлено, что антигены HLA-E экспрессированы как на клетках глиомных линий, так и клетках биопсийного материала, полученного после нейрохирургических операций. Высокий уровень экспрессии HLA-E на ОК способствует взаимодействию с ингибиторными рецепторами CD94/NKG2A, подавляющими ЕКК. Гетеродимер CD94/NKG2C, распознавая HLA-E, проводит активирующий сигнал. Активация рецептора NKG2D также приводит к активации ЕКК. Показано иммунодепрессивное действие антигена HLA-E на опухолеспецифические цитотоксические Лф. Активация ингибиторных рецепторов CD94/NKG2A на Т-Лф повышает продукцию одного из мощных иммуносупрессивных цитокинов TGF $\beta$  [35].

Мононуклеары, инфильтрирующие опухоль мозга, отличаются фенотипической и функциональной гетерогенностью и способны осуществлять специфический и неспецифический лизис ОК или активировать иммунозависимый рост опухоли; соотношение этих эффектов может изменяться в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Таким образом, в опухолевом инфильтрате присутствуют и взаимодействуют злокачественные клетки нейроэктодермального происхождения и мононуклеарные клетки мезенхимального происхождения (Лф, Мф, Нф, МГК, ЭК сосудов опухолей и др.). В опухолевом инфильтрате злокачественных Гл отмечается слияние ОК и Мф с образованием клеток-гигантов [36]. Представляется важным, что по мере нарастания степени анаплазии Гл мононуклеары, инфильтрирующие опухоль, теряют или ослабляют свой противоопухолевый потенциал и приобретают опухолестимулирующие свойства, продуцируя цитокины, усиливающие ангиогенез,

и вызывая фагоцитоз Мф трансформированными клетками [36].

В Гл выявлены разнообразные СК, обладающие высокой туморогенностью и окруженные микросредой, так называемыми васкулярной, гипоксической и иммунной «нишами». Роль СК в онкогенезе до конца не известна; они могут различными путями усиливать рост Гл, способствовать инфильтрации ОК окружающих тканей, а также подавлять или изменять иммунные реакции [14, 36].

Взаимодействие системных и локальных иммунных реакций во многом определяет патогенез и клиническое течение Гл головного мозга. Как системные, так и внутриопухолевые иммунные реакции реализуются эффекторами врожденного и адаптивного иммунного ответа. С повышением степени анаплазии Гл в опухолевом очаге формируется преобладание реакций врожденного иммунного ответа над адаптивными специфическими иммунными реакциями; в основном осуществляются Toll-like рецепторные и лектин-углеводные механизмы взаимодействия между ОК и ИК [37, 38]; преобладает лектинзависимая цитотоксичность, что в совокупности приводит к селекции и накоплению наиболее злокачественных клеток [30–32]. Накопление в опухолевом инфильтрате незрелых CD11 $\beta$ <sup>+</sup> Мн с маннозосодержащим рецептором CD206 и увеличение содержания экспрессирующих D-маннозу клеток Гл — LCL<sup>+</sup> — является подтверждением такого взаимодействия между опухолью и Мн и может быть одним из иммунозависимых механизмов, регулирующих рост опухоли [33]. Сложную и двойственную роль в противоопухолевом иммунитете играют TLRs. Одни исследователи отмечают, что экспрессия этого семейства рецепторов, в частности TLR2, активирует HMGB1-зависимый сигнальный путь, приводящий к регрессии экспериментальной Гл [39]. Другие исследования показали, что экспрессия TLR9 на клетках Гл сопровождается прогрессивным ростом опухоли [40]. Необходимо подчеркнуть, что поляризация Мф при опухолях различной локализации, в том числе при Гл, может определять двойной механизм стимуляции опухолевого роста. Мф М1 вырабатывают усиливающие рост Гл провоспалительные цитокины, а М2 стимулируют неоангиогенез [38]. Кроме этого, отмечают несколько видов мимикрии между внеклеточными и внутриклеточными рецепторами ИК и ОК, что может определять особенности иммунозависимого роста конкретной опухоли [32]; предполагают также, что мимикрия ОК и ЭК сосудов Гл определяет инвазивный характер роста глиобластом [31].

В злокачественных опухолях мозга преобладают реакции врожденного иммунитета — захват, адгезия, роллинг лейкоцитов на ЭК сосудов опухолей, но при этом снижены или отсутствуют реакции завершеного фагоцитоза и клеточной цитотоксичности [7].

Восстановление одной или нескольких составляющих нарушенных эффекторных функций иммунной системы не сопровождается повышением противоопухолевого иммунитета, так как феномен злокачественного роста характеризуется перестройкой внутриопухолевой системы иммуногенеза на эволюционно ранние этапы ее развития и подавлением противоопухолевой защиты. Современные данные о локальных иммунных процессах при злокачественных ГЛ головного мозга целесообразно учитывать при разработке подходов к иммунотерапии пациентов нейроонкологического профиля; в первую очередь, важно найти подходы к восстановлению полноценности внутриопухолевых реакций врожденного и адаптивного иммунитета.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Badic B, Schartner J.** Flowcytometric characterization of tumor-associated macrophages in experimental gliomas. *J Neurosurgery* 2000; **46** (4): 957–62.
2. **Xi F, Szuizewsky F, Yerevanian A, et al.** Loss of CX3CR1 increases accumulation of inflammatory monocytes and promotes gliomagenesis. *Oncotarget* 2015; **6** (7): doi: 10.18632/oncotarget.3730.
3. **Борисов КЕ, Сакаева ДД.** Иммуносупрессивное микроокружение злокачественных глиом. *Арх патол* 2015; **77** (6): 54–63.
4. **Rustenhoven J, Park T, Schweder P.** Isolation of highly enriched primary human microglia for functional studies. *Sci Rep* 2016; **6**: 19371. doi: 10.1038/srep19371.
5. **Noorani I, Petty G, Grandy PL, et al.** Novel association between microglia and stem cells in human gliomas: a contributor to tumor proliferation. *J Pathol Clin Res* 2015; **1** (2): 67–75.
6. **Hu F, Drayl OD, Hahn A, et al.** Glioma derived versican promotes tumor expansion via glioma-associated microglial macrophages Toll-like receptor-2 signaling. *Neuro Oncol* 2015; **17** (2): 200–10.
7. **Huystruut LH, Akgoc Z, Seyfried TN.** Hypothesis: are neoplastic macrophages/microglia present in glioblastoma multiforme? *ASN Neuro* 2011; **3** (4): e00064.
8. **Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al.** Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 2010; **330** (6005): 841–5.
9. **Migauchi J, Chen D, Choi D, et al.** Ablation of neuropilin 1 from glioma-associated microglia and macrophages slow tumor progression. *Oncotarget* 2016; **7** (9): 9801–14.
10. **Levy A, Blacher E, Vaknine H, et al.** CD38 deficiency in the tumor microenvironment attenuates glioma progression and modulates features of tumor-associated microglia/macrophages. *Neuro Oncol* 2012; **14** (8): 1037–49.
11. **Sionov RV, Fridiender ZG, Granot Z.** The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron* 2015; **8** (13): 125–58.
12. **Bjerknes R, Bjerkvig R, Laerum OD.** Phagocytic capacity normal and malignant rat glial cells in culture. *J Natl Cancer Inst* 1987; **78**: 279–88.
13. **Persson A, Englund E.** The glioma cell edge-winning by engulfing the enemy. *Med Hypotheses* 2009; **73**: 336–7.
14. **Codrici E, Enciu AM, Popescu I-D, et al.** Glioma stem cells and their microenvironments: Providers of challenging therapeutic target. *Stem Cells Int* 2016. 2016 5728438. Published online 2016. doi: 10.1155/2016/5728438.
15. **Zhou W.** Periostin secreted by glioblastoma stem cells recruits M2 tumor-associated macrophages and promotes malignant growth. *Nat Cell Biol* 2015; **17** (2): 170–82.
16. **Лисянский НИ, Гнедкова ИА, Бельская ЛН и др.** Содержание CD133<sup>+</sup> и CD15<sup>+</sup> стволовых неопластических клеток в опухолях и лимфоцитов в периферической крови больных с глиомами различной степени анаплазии. *Онкология* 2016; **18** (1): 44–7.
17. **Han S, Zhang C, Li Q.** Tumor-infiltrating CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocytes as predictors of clinical outcome in glioma. *Br J Cancer* 2014; **110** (10): 2560–8.
18. **Andalloussi A, Lesniak MS.** An increase in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes of human glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2006; **8** (3): 234–43.
19. **Dunn IF.** Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human glioma. *Cancer Immun* 2007; **7** (12): 1–24.
20. **Kim JE, Lim M.** The role of checkpoints in the treatment of GMB. *J Neurooncol* 2015; **123** (3): 413–23.
21. **Kim ES, Kim JE, Patel MA, et al.** Immune checkpoint modulators: An emerging anti-glioma armamentarium. *J Immunol Res* 2016; 2016: 4683607.
22. **Razavi SM, Lee KE, Jin BE, et al.** Immune evasion strategies of glioblastoma. *Front Surg* 2016; **3**: 11. Published online 2016 Mar 2. doi: 10.3389/surg.2016.00011.
23. **Боголюбова АВ, Ефимов ГА, Друцкая МС, Недоспасов СА.** Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов»). *Мед иммунол* 2015; **17** (5): 395–406.
24. **Ostrand-Rosenberg S.** Myeloid-derived suppressor cells more mechanisms for inhibiting antitumor immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2010; **59** (10): 1593–600.
25. **Suface M, Fukurnejad S, Bioch O, et al.** Proportional up-regulation of CD97 isoforms in glioblastoma and glioblastoma-derived brain tumor initiating cells. *PLoS One* 2015; **10** (2): e0111532. doi: 10.1371/journal.pone.0111532.
26. **Tarassishin L, Casper D, Lee SC.** Aberrant expression of interleukin 1β and inflammasome activation in human malignant gliomas. *PLoS One* 2014; **9** (17): e103432. doi: 10.1371/journal.pone.0103432.
27. **Yeung YT, McDonald KL, Grewal T, Munoz L.** Interleukins in glioblastoma pathophysiology implications for therapy. *Br J Pharmacol* 2013; **168** (3): 591–606.
28. **Crane C, Ahn B, Han S, Parsa WA.** Soluble factors secreted by glioblastoma cell lines facilitate recruitment survival and expansion of regulatory T cells: implicate for immunotherapy. *Neuro Oncol* 2012; **14** (5): 584–9.
29. **Peng P, Lim M.** Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: parallels at non CNS sites. *Front Oncol* 2015; **5** (153). doi: 10.3389/Fonc.2015.00153.
30. **Лисянский НИ, Гнедкова ИА, Гнедкова МА.** Активность специфических противоопухолевых иммунных реакций у больных злокачественными глиомами мозга. *Имунол алергол* 2010; **2**: 47–52.
31. **Лисянский НИ.** Иммунология и иммунотерапия злокачественных глиом головного мозга. Серия «Нейроиммунология». К.: Интерсервис, 2011; Т. 5, 240 с.
32. **Лисянский НИ, Гнедкова ИА, Гнедкова МА и др.** Цитотоксическая и адгезивная активность мононуклеаров периферической крови у больных с глиомами. *Имунол алергол* 2012; **1**: 17–23.
33. **Гнедкова ИА, Лисянский НИ, Ромоданов СА и др.** Распределение иммунорегуляторных рецепторов к лектинам на мембранах клеток глиом и аутологических периферических мононуклеарах у нейроонкологических больных в зависимости от степени анаплазии опухоли мозга. *Бюлл экп биол мед* 1996; **10**: 441–5.
34. **Baker GJ, Castro M, Lowenstein PR.** Isolation and flow cytometric analysis of glioma-infiltrating peripheral blood mononuclear cells. *J Vis Exp* 2015; **28** (105). doi: 10.3791/53676.

35. Пинегин БВ, Дымбаева СВ. НК-клетки: свойства и функции. Иммунология 2007; **28** (2): 105–13.

36. Magana-Maldonado R, Chavez-Cortez EG, Karen N, *et al.* Immunological evasion in glioblastoma. Biomed Res Int 2016; 2016: 7487913.

37. Furukawa J, Tsuda M, Okada K, Kimura T. Comprehensive glycomics of a multistep human brain tumor model reveals specific glycosylation patterns related to malignancy. PLoS One 2015; **10** (7): e0128300. doi: 10.1371/journal.pone.0128300.

38. Gabrusiewicz K, Ellert-Miklaszewska A, Lipko M, *et al.* Characteristics of the alternative phenotype of microglia/macrophages and its modulation in experimental glioma. PLoS One 2011; **6** (8): e23902.

39. Чикелева ИО, Караулов АВ, Анисимова НЮ, Киселевский МВ. Двойственная роль толлподобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета. Иммунология 2010; **31** (1): 52–5.

40. Wang C, Cao, Yan, *et al.* TLR9 expression in glioma tissues correlated to glioma pregression and the prognosis of GBM patients. BMC Cancer 2010; **10**: 415.

### THE PECULIARITIES OF CELLULAR COMPOUND AND FUNCTIONS OF THE INFILTRATION OF GLIOMAS OF DIFFERENT DEGREES OF ANAPLASIA

*N.I. Lisyanyi, I.A. Gnedkova, M.A. Gnedkova,  
D.N. Stanetskaya, A.A. Shmeleva*

**Summary.** *The review analyzes the modern data on the state of systemic and local immunological process-*

*es in patients with intracerebral gliomas of various degrees of anaplasia. The role of lymphocytic cells, monocytic-macrophage level, as well as neuroectodermal stem cells (CD133) and mesenchymal (CD15, CD34, CD38) origin, infiltrative tumor, in the reactions of innate and adaptive antitumor immunity is discussed. The role of cytokines produced by tumor and immune cells, mechanisms of suppression of antitumor immunity and promote tumor growth is described in detail. The data can contribute to clarifying certain elements of the pathogenesis of neoplastic diseases of the brain and the search for fundamentally new approaches to immunotherapy in neuro-oncological patients.*

**Key Words:** glioma, degree of anaplasia, tumor infiltrating cells, lymphocytes, macrophages, microglial cells, stem cells, cytokines, natural immunity, adaptive immunity, immunosuppression.

#### Адрес для переписки:

Лисяный Н.И.

05050, Киев, ул. П. Майбороды, 32

ГУ «Институт нейрохирургии

им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»

E-mail: nimun.neuro@gmail.com

Получено: 24.01.2017