DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-8-25

CC BY 4.0

Множественные аспекты влияния противоопухолевой химиотерапии на иммунный ответ

А.А. Федоренко[1, 2], М.Р. Патышева[1], А.А. Федоров[1], М.Н. Стахеева[1], Н.В. Чердынцева[1, 2], Т.С. Геращенко[1]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 36

Контакты: Анастасия Алексеевна Федоренко *aafedorenko@onco.tnimc.ru*

Химиотерапия злокачественных новообразований направлена на подавление процессов роста и пролиферации опухолевых клеток и является неотъемлемой частью лечения онкологических больных. Наряду с высокой противоопухолевой активностью, цитотоксическое действие химиопрепаратов распространяется и на иммунные клетки, приводя к панцитопении и, как следствие, к ослаблению иммунного ответа. Тем не менее действие химиотерапии на иммунную систему носит комплексный характер, поскольку одновременно с супрессивным влиянием вызывает стимуляцию противоопухолевой активности лимфоидных и миелоидных популяций.
Представленный обзор посвящен анализу и обобщению современных данных о влиянии химиотерапевтических препаратов, применяемых в стандартных схемах противоопухолевой терапии, на функционирование иммунной системы. Рассмотрены супрессорные механизмы действия химиотерапии, включая развитие цитопении. Особое внимание уделено анализу данных о модуляции противоопухолевого иммунного ответа в зависимости от группы химиотерапевтического препарата. Описаны механизмы усиления иммунного распознавания и стимуляции иммунных клеток в ответ на увеличение экспрессии опухолевых антигенов. Представлены сведения о влиянии химиотерапии на опухолевое микроокружение, включая перепрограммирование иммуносупрессорного профиля и активацию эффекторов иммунитета. Обобщенные данные указывают на разнонаправленное воздействие химиотерапии на состояние иммунной системы и ее влияние на формирование противоопухолевого иммунного ответа.

Ключевые слова: химиотерапия, рак, иммунная система, цитотоксичность, противоопухолевый иммунный ответ

Для цитирования: Федоренко А.А., Патышева М.Р., Федоров А.А. и др. Множественные аспекты влияния противоопухолевой химиотерапии на иммунный ответ. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(3):8–25.
DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-8-25

Multiple aspects of the chemotherapy effect on immune response

A.A. Fedorenko[1, 2], M.R. Patysheva[1], A.A. Fedorov[1], M.N. Stakheyeva[1], N.V. Cherdyntseva[1, 2], T.S. Gerashchenko[1]

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;
[2]National Research Tomsk State University; 36 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Anastasia Alekseevna Fedorenko *aafedorenko@onco.tnimc.ru*

Suppression of tumor cell growth and proliferation is the main goal of chemotherapy which is an integral part of the treatment for cancer patients. In addition to high antitumor activity, the cytotoxic effects of chemotherapeutic agents also extend to immune cells, resulting in pancytopenia and weakened immune response. Nevertheless, the effect of chemotherapy on the immune system is multifaceted, as it simultaneously exerts a suppressive influence while also stimulating the antitumor activity of lymphoid and myeloid populations.
This review focuses on the analysis and generalization of modern data regarding the effects of chemotherapeutic drugs used in standard antitumor therapy regimens on the functioning of the immune system. The suppressive mechanisms of chemotherapy, including the development of cytopenia, are reviewed. Special attention is paid to the analysis of data on modulation of antitumor immune response depending on the class of chemotherapeutic agent. Mechanisms enhancing

immune recognition and stimulating immune cells in response to increased expression of tumor antigens are described. The data regarding the effects of chemotherapy on the tumor microenvironment, including the reprogramming of immunosuppressive profiles and the activation of immune effectors, is presented. The summarized data underscore the dual nature of chemotherapy's effects on the state of the immune system and its influence on the formation of antitumor immune responses.

Keywords: chemotherapy, cancer, immune system, cytotoxicity, antitumor immune response

For citation: Fedorenko A.A., Patysheva M.R., Fedorov A.A. et al. Multiple aspects of the chemotherapy effect on immune response. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2025;12(3):8–25. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-8-25

ВВЕДЕНИЕ

Химиотерапия (ХТ) является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Впервые она применена в 40-е годы XX в. для лечения лимфомы с помощью препаратов на основе азотистых ипритов, полученных из химического оружия [2, 3]. Впоследствии были открыты новые химические соединения, обладающие высокой цитотоксической и цитостатической эффективностью и усовершенствованы подходы к подбору комбинаций препаратов, что привело к широкому распространению данного вида лечения.

Основной мишенью ХТ являются быстроделящиеся опухолевые клетки, биологически предрасположенные к усиленной пролиферации [4]. В то же время действие химиотерапевтических препаратов носит лишь частично избирательный характер и затрагивает пролиферирующие в норме популяции клеток – в первую очередь предшественники лимфоидного и миелоидного ростков кроветворения, обеспечивающие локальный и системный иммунные ответы [5]. Однако, наряду с явным негативным влиянием ХТ на иммунные клетки, существуют механизмы активации противоопухолевого иммунного ответа после данной терапии [6–8]. Понимание сложного взаимодействия ХТ и иммунной системы имеет большое значение для оптимизации стратегий лечения рака и минимизации потенциальных побочных эффектов [9].

Цель работы – раскрыть механизмы, лежащие в основе формирования иммуносупрессии и иммуномодуляции, вызванных разными классами химиотерапевтических препаратов, рассмотреть их влияние на ЗНО.

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Известно, что иммунная система влияет на возникновение и рост ЗНО. Еще в 1957 г. Ф.М. Бернет первым выдвинул концепцию иммунного надзора, которая описывает элиминацию опухолевых клеток эффекторами адаптивного иммунитета [10, 11]. Однако позднее стало понятно, что опухоль способна избегать атак иммунной системы. Так, при ЗНО наблюдается снижение иммуногенности ряда опухолевых антигенов. Кроме того, опухоль способна перепрограммировать иммунные клетки в направлении поддержки опухолевого роста.

В 2013 г. сформулирована концепция иммунноредактирования (immunoediting), описывающая основные этапы процесса взаимодействия иммунной системы с опухолью, развитие иммунной толерантности к антигенам опухолевых клеток, и определены основные механизмы ускользания опухоли из-под иммунного надзора: редукция иммунного распознавания, усиление механизмов резистентности к цитотоксическим эффекторам иммунитета и формирование иммуносупрессивного микроокружения [12]. Таким образом, стало понятно, что опухоль адаптируется к условиям среды макроорганизма и сосуществует с иммунной системой, выступающей естественным регулятором ее клональной эволюции. При этом большую роль играет положительная селекция опухолевых клеток, устойчивых к цитотоксическому действию эффекторов адаптивного иммунитета. В результате формируется активно прогрессирующее ЗНО со сниженной способностью индуцировать полноценный противоопухолевый иммунный ответ [13].

Каждый этап противоопухолевого лечения, действуя локально и системно, выступает значимым фактором, влияющим на прогрессию ЗНО. ХТ может выступать в качестве эффективного стимула, оказывая влияние и на микроокружение, и на компоненты иммунного ответа вне опухоли [14]. Благодаря цитостатическим агентам можно преобразовать иммунологически «холодную» опухоль в «горячую», с обширной воспалительной инфильтрацией, и тем самым разрушить иммунную толерантность опухоли и индуцировать подавление роста ЗНО [15]. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что с помощью ХТ угнетающее влияние опухоли на иммунную систему можно изменить [16]. Химиотерапевтические препараты способны повреждать опухолевые клетки, что приводит к высвобождению антигенов, в том числе белков-шаперонов, молекул аденозинтрифосфата (АТФ), фрагментов РНК и клеточного матрикса [17, 18]. Это является стимулом

для формирования длительного иммунного ответа за счет иммуногенной клеточной гибели – ключевого процесса, способствующего презентации антигенов опухоли наивным $CD8^+$- и $CD4^+$-Т-лимфоцитам [17, 19]. ХТ также способна избирательно уничтожать супрессорные клеточные популяции, которые подавляют иммунный ответ, такие как Т-регуляторные и миелоидные супрессорные клетки (МСК), опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ) и фибробласты [17]. Помимо прямого действия, химиотерапевтические препараты могут влиять на состояние иммунной системы, вызывая обновление пула иммунных клеток из органов депо [19]. В ответ на лимфопению, наиболее часто встречающуюся при ХТ, происходит гомеостатическая пролиферация эффекторных Т-клеток, которые особенно важны в противоопухолевом ответе [20].

Однако, несмотря на существующие механизмы активации противоопухолевого иммунного ответа, ХТ может его ингибировать [21, 22]. Прямое воздействие цитостатических агентов на Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (NK) и дендритные клетки (ДК) способно привести к нарушению их функциональной активности или апоптозу [14]. Кроме того, ХТ может изменять дифференцировку иммунных клеток и нарушать коммуникацию между ними, что приводит к несостоятельности противоопухолевого иммунного ответа [23].

Также нужно учитывать, что в настоящее время ХТ практически не применяется в монорежиме, что усложняет исследование ее влияния на иммунный ответ. Комбинация эффектов ХТ, так же как и монотерапия, способствует изменению состояния компонентов иммунной системы [24, 25].

Таким образом, изменения, вносимые ХТ, могут как активировать, так и угнетать противоопухолевый иммунный ответ, что, несомненно, значительно влияет на эффективность лечения.

ОБЗОР ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время существует более 100 лекарственных средств, используемых для терапии ЗНО. Они различаются как по химической структуре, так и по механизмам действия. Как правило, химиотерапевтические препараты препятствуют пролиферации опухолевых клеток двумя путями: 1) нарушением структуры ДНК и процессов ее репарации, что приводит к остановке роста и деления клеток (цитостатическое действие); 2) повреждением оболочки, ядра и других компонентов клетки, что способствует апоптозу или некрозу (цитотоксическое действие) [26].

Характер воздействия ХТ на иммунные клетки определяется выбранным препаратом, дозой и схемой его введения. Большинство противоопухолевых агентов повышают иммуногенность опухоли при ее разрушении, однако введение высоких доз препаратов может привести к тотальной иммуносупрессии, повторному росту сосудистой сети опухоли и развитию резистентности [27]. В соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) режимы лечения химиотерапевтическими препаратами подбираются в зависимости от интенсивности дозы, вводимой в единицу времени [28]. Выделяют следующие режимы ХТ, выбор которых зависит как от стадии злокачественного процесса, так и от состояния пациента:

- низкодозная (низкоинтенсивная) ХТ;
- стандартная ХТ (проводится в соответствии с рекомендациями производителей лекарственных средств);
- высокодозная (высокоинтенсивная) ХТ;
- сверхвысокодозная (сверхвысокой интенсивности) ХТ, включающая модификации существующих высокодозных режимов;
- метрономная ХТ, предполагающая введение препаратов в значительно меньших максимально переносимых дозах с малыми временны́ми интервалами;
- дозоинтенсивная ХТ, представляющая собой режим с уплотненным введением химиопрепаратов, т. е. с меньшим временны́м интервалом (2 нед вместо 3 нед), и требующая профилактического использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (GM-CSF).

Для расчета дозы препаратов используют формулы Мостеллера, Дюбуа и Дюбуа в модификации, учитывающие площадь поверхности тела. Продолжительность лечения изменяется в разных циклах ХТ, представляющих собой время от 1-го введения препарата до планируемого следующего. Чаще всего период между курсами введения лекарственных средств составляет 2–3 нед, средняя продолжительность лечения – 4–6 циклов. Помимо различий в дозировках и режимах введения препаратов, есть различия и в подходах к противоопухолевой терапии. Выделяют неоадъювантную (предоперационную) ХТ, которая назначается до проведения радикальной операции с целью уменьшения объема опухоли, и адъювантную (послеоперационную, профилактическую) ХТ, которая проводится после радикальной операции с целью профилактики развития рецидива [29].

Далее будут рассмотрены особенности действия ХТ в неоадъювантном режиме для исключения других факторов воздействия на иммунную систему, таких как хирургическое вмешательство или лучевая терапия. В табл. 1 представлены основные классы химических соединений, которые используются в различных схемах и комбинациях для лечения наиболее распространенных видов солидных опухолей.

Таблица 1. *Схемы неоадъювантного лечения, используемые при разных злокачественных новообразованиях*

Table 1. *Neoadjuvant treatment regimens used for different different cancer types*

Локализация Location	Класс химиопрепаратов Class of chemotherapeutic drugs	Препарат/схема Drug/regimen	Источник References
Рак легкого Lung cancer	Алкилирующие агенты + растительные алкалоиды; алкилирующие агенты + антиметаболиты Alkylating agents + plant alkaloids; alkylating agents + antimetabolites	Цисплатин + винорелбин; цисплатин + доцетаксел; цисплатин + гемцитабин; карбоплатин + паклитаксел; цисплатин + карбоплатин + пеметрексед Cisplatin + vinorelbine; cisplatin + docetaxel; cisplatin + gemcitabine; carboplatin + paclitaxel; cisplatin + carboplatin + pemetrexed	[30]
		Цисплатин + этопозид; карбоплатин + этопозид; цисплатин/карбоплатин + иринотекан Cisplatin + etoposide; carboplatin + etoposide; cisplatin/carboplatin + irinotecan	[31]
Меланома Melanoma	Алкилирующие агенты Alkylating agents	Дакарбазин; темозоломид; ломустин; паклитаксел + карбоплатин; темозоломид + цисплатин Dacarbazine; temozolomide; lomustine; paclitaxel + carboplatin; temozolomide + cisplatin	[32]
Рак молочной железы Breast cancer	Антрациклины + растительные алкалоиды Anthracyclines + plant alkaloids	Доксорубицин + циклофосфамид; доцетаксел; паклитаксел; паклитаксел + карбоплатин Doxorubicin + cyclophosphamide; docetaxel; paclitaxel; paclitaxel + carboplatin	[33]
Рак шейки матки Cervical cancer	Алкилирующие агенты + антиметаболиты; растительные алкалоиды + алкилирующие агенты; растительные алкалоиды + ингибиторы топоизомераз; антиметаболиты; растительные алкалоиды Alkylating agents + antimetabolites; plant alkaloids + alkylating agents; plant alkaloids + topoisomerase inhibitors; antimetabolites; plant alkaloids	Цисплатин; паклитаксел + цисплатин/карбоплатин, паклитаксел; цисплатин + гемцитабин; паклитаксел + топотекан; карбоплатин; этопозид + цисплатин Cisplatin; paclitaxel + cisplatin/carboplatin, paclitaxel; cisplatin + gemcitabine; paclitaxel + topotecan; carboplatin; etoposide + cisplatin	[34]
Рак яичников, первичный рак брюшины, рак маточных труб Ovarian cancer, primary peritoneal cancer, fallopian tube cancer	Растительные алкалоиды + алкилирующие агенты Plant alkaloids + alkylating agents	Паклитаксел + карбоплатин/цисплатин; доцетаксел + цисплатин; паклитаксел + карбоплатин Paclitaxel + carboplatin cisplatin; docetaxel + cisplatin; paclitaxel + carboplatin	[35]
Опухоли головы и шеи Head and neck tumors	Алкилирующие агенты + антиметаболиты Alkylating agents + antimetabolites	Доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил; цисплатин/карбоплатин/доцетаксел Docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil; cisplatin/carboplatin/docetaxel	[36]
Опухоли центральной нервной системы Central nervous system tumors	Алкилирующие агенты Alkylating agents	Темозоломид; темозоломид + карбоплатин; ломустин; кармустин Temozolomide; temozolomide + carboplatin; lomustine; carmustine	[37]
Рак пищевода Esophageal cancer	Алкилирующие агенты + растительные алкалоиды; алкилирующие агенты + антиметаболиты Alkylating agents + plant alkaloids; alkylating agents + antimetabolites	Доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил; фторпиримидины + оксалиплатин; оксалиплатин + капецитабин; доцетаксел + оксалиплатин + лейковорин + 5-фторурацил; цисплатин + 5-фторурацил; цисплатин + капецитабин; доцетаксел + цисплатин + капецитабин Docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil fluoropyrimidine + oxaliplatin; oxaliplatin + capecitabine; docetaxel + oxaliplatin + leucovorin + 5-fluorouracil; cisplatin + fluorouracil; cisplatin + capecitabine; docetaxel + cisplatin + capecitabine	[38]

Окончание табл. 1

End of table 1

Локализация Location	**Класс химиопрепаратов** Class of chemotherapeutic drugs	**Препарат/схема** Drug/regimen	**Источник** References
Рак желудка Stomach cancer	Алкилирующие агенты + антиметаболиты Alkylating agents + antimetabolites	Оксалиплатин + кальция фолинат + 5-фторурацил; оксалиплатин + капецитабин; доцетаксел + оксалиплатин + лейковорин + 5-фторурацил; оксалиплатин + иринотекан + 5-фторурацил; цисплатин + 5-фторурацил Oxaliplatin + calcium folinate + 5-fluorouracil; oxaliplatin + capecitabine; docetaxel + oxaliplatin + leucovorin + 5-fluorouracil; oxaliplatin + irinotecan + 5-fluorouracil; cisplatin + 5-fluorouracil	[39]
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	Алкилирующие агенты + ингибиторы топоизомераз + антиметаболиты Alkylating agents + topoisomerase inhibitors + antimetabolites	Оксалиплатин + иринотекан + кальция фолинат + 5-фторурацил Oxaliplatin + irinotecan + calcium folinate + 5-fluorouracil	[40]
Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки Colon cancer, rectosigmoid junction cancer, and rectal cancer	Ингибиторы топоизомераз + алкилирующие агенты; алкилирующие агенты + антиметаболиты Topoisomerase inhibitors + alkylating agents; alkylating agents + antimetabolites	Иринотекан + капецитабин; оксалиплатин + капецитабин; иринотекан + 5-фторурацил; фторпиримидины + оксалиплатин Irinotecan + capecitabine; oxaliplatin + capecitabine; irinotecan + 5-fluorouracil; fluoropyrimidine + oxaliplatin	[41]
Герминогенные опухоли Germ cell tumors	Ингибиторы топоизомеразы + алкилирующие агенты; антрациклины + ингибиторы топоизомеразы + алкилирующие агенты Topoisomerase inhibitors + alkylating agents; anthracyclines + topoisomerase inhibitors + alkylating agents	Этопозид + цисплатин; блеомицин + этопозид + цисплатин; цисплатин + этопозид + ифосфамид; паклитаксел + ифосфамид + цисплатин Etoposide + cisplatin; bleomycin + etoposide + cisplatin; cisplatin + etoposide + ifosfamide; paclitaxel + ifosfamide + cisplatin	[42]
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	Антиметаболиты + растительные алкалоиды + антрациклины + алкилирующие агенты; алкилирующие агенты + антиметаболиты; антиметаболиты + растительные алкалоиды + алкилирующие агенты Antimetabolites + plant alkaloids + anthracyclines + alkylating agents; alkylating agents + antimetabolites; antimetabolites + plant alkaloids + alkylating agents	Метотрексат + винбластин + доксорубицин + цисплатин; цисплатин + гемцитабин; метотрексат + винбластин + цисплатин + кальция фолинат Methotrexate + vinblastine + doxorubicin + cisplatin; cisplatin + gemcitabine; methotrexate + vinblastine + cisplatin + calcium folinate	[43]
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	Антрациклины + алкилирующие агенты; антиметаболиты + растительные алкалоиды; растительные алкалоиды + ингибиторы топоизомераз Anthracyclines + alkylating agents; antimetabolites + plant alkaloids; plant alkaloids + topoisomerase inhibitors	Доксорубицин + ифосфамид; метотрексат + винорелбин; метотрексат + винбластин; иринотекан; винкристин + доксорубицин + циклофосфамид; темозоломид + иринотекан; винкристин + темозоломид + иринотекан; винкристин + иринотекан Doxorubicin + ifosfamide; methotrexate + vinorelbine; methotrexate + vinblastine; irinotecan; vincristine + doxorubicin + cyclophosphamide; temozolomide + irinotecan; vincristine + temozolomide + irinotecan; vincristine + irinotecan	[44]

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Современные противоопухолевые препараты подразделяют на несколько групп в зависимости от механизма их действия:

- алкилирующие агенты – оксазафосфорины (циклофосфамид и ифосфамид), азотистые иприты (бусульфан, хлорамбуцил и мелфалан), гидразин (темозоломид), агенты на основе платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин);
- антиметаболиты – антагонисты пиримидина (цитарабин, 5-фторурацил, гемцитабин и капецитабин), антагонисты пурина (флударабин), аналоги пурина (6-меркаптопурин, азатиоприн и кладрибин), антифолаты (метотрексат, пеметрексед и пралатрексат), ингибиторы рибонуклеотидредуктазы (гидроксимочевина) и антагонист глутамина (6-диазо-5-оксо-L-норлейкин (ДОН));
- антрациклины – гликозидные препараты (доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, валрубицин, амрубицин, пирарубицин, акларубицин, никорубин, сабарубицин, актиномицин D, блеомицин);
- ингибиторы топоизомераз I (иринотекан и топотекан) и II (этопозид и тенипозид);
- растительные алкалоиды – ингибиторы митотического веретена, такие как таксаны (доцетаксел и паклитаксел) и алкалоиды барвинка (винкристин и винбластин) [45–47].

Все перечисленные препараты способны уничтожать опухолевые клетки и стимулировать формирование противоопухолевого иммунного ответа [48, 49]. Однако механизмы, благодаря которым иммунная система вовлекается в борьбу с опухолью, у разных классов химических соединений различны. Иммуносупрессорное и иммуномодулирующее действие основных групп противоопухолевых препаратов представлено в табл. 2.

Алкилирующие агенты. Алкилирующие агенты являются одной из первых открытых и широко используемых в настоящее время групп химиотерапевтических препаратов. Основной механизм их действия связан с образованием ковалентных связей между алкильными и нуклеофильными группами в молекуле ДНК, которые приводят к формированию поперечных сшивок оснований и разрывам цепей ДНК, останавливают репликацию ДНК и вызывают гибель

Таблица 2. *Влияние групп химиотерапевтических препаратов на компоненты иммунной системы*

Table 2. *The impact of groups of chemotherapeutic drugs on components of the immune system*

Класс химиопрепаратов Class of chemotherapeutic drugs	**Препарат** Drug	**Механизм действия** Mechanism of action	**Иммуносупрессия** Immunosuppression	**Иммуномодуляция** Immunomodulation
Алкилирующие агенты Alkylating agents	Циклофосфамид, мелфалан, цисплатин, карбоплатин Cyclophosphamide, melphalan, cisplatin, carboplatin	Создание межцепочечных и внутрицепочечных поперечных связей; перенос алкильных групп на остатки гуанина в ДНК, что приводит к образованию ошибочных пар в основаниях ДНК и предотвращает разделение нитей во время синтеза ДНК Formation of inter- and intra-chain cross-links; transfer of alkyl groups to guanine residues in DNA, leading to erroneous base pairing and prevention of strand separation during DNA synthesis	Нейтро-, лимфоцитопения Neutropenia, lymphopenia	↑ ЦТЛ; ↓ Т-рег; ↑ МСК; ↑ ДК; перепрограммирование М2-макрофагов в М1-макрофаги ↑ CTL; ↓ Treg; ↑ MDSC; ↑ DC; reprogramming of M2 macrophages into M1 macrophages
Антиметаболиты Antimetabolites	5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин метотрексат, 6-диазо-5-оксо-L-норлейкин 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine, methotrexate, 6-diazo-5-oxo-L-norleukin	Нарушение основных путей биосинтеза нуклеиновых кислот; нарушение синтеза ДНК/РНК; образование разрывов цепей ДНК посредством ингибирования дигидрофолатредуктазы, рибонуклеотидредуктазы и ДНК-полимеразы; включение ложных структурных аналогов пиримидина/пурина в ДНК Disruption of nucleic acid biosynthesis pathways; inhibition of DNA/RNA synthesis; chain breaks in DNA via inhibition of dihydrofolate reductase, ribonucleotide reductase, and DNA polymerase; incorporation of false pyrimidine/purine analogs into DNA	Лимфоцитопения Lymphopenia	↑ Т-клетки (ЦТЛ, Th17); ↓ Т-рег; ↓ МСК; перепрограммирование М2-макрофагов в М1-макрофаги ↑ T-cells (CTL, Th17); ↓ Treg; ↓ MDSC; reprogramming of M2 macrophages into M1 macrophages

Окончание табл. 2
End of table 2

Класс химиопрепаратов Class of chemotherapeutic drugs	**Препарат** Drug	**Механизм действия** Mechanism of action	**Иммуносупрессия** Immunosuppression	**Иммуномодуляция** Immunomodulation
Антрациклины Anthracyclines	Доксорубицин, даунорубицин Doxorubicin, daunorubicin	Нарушение репликации ДНК; ингибирование активности топоизомеразы; инициация окислительного стресса Disruption of DNA replication; – inhibition of topoisomerase activity; initiation of oxidative stress	Лейкопения Leukopenia	↑ ЦТЛ; ↓ Т-рег, Th2; ↓ МСК; ↑ ДК ↑ CTL; ↓Treg, Th2; ↓MDSC; ↑DC
Ингибиторы топоизомераз I и II Topoisomerase I and II inhibitors	Иринотекан, топотекан Irinotecan, topotecan	Ингибирование активности топоизомеразы, участвующей в репликации ДНК; разрыв цепи ДНК Inhibition of topoisomerase activity involved in DNA replication; DNA chain breakage	Лимфоцитопения Lymphopenia	↑ ДК; ↑ ЦТЛ ↑ DC; ↑ CTL
Растительные алкалоиды Plant alkaloids	Доцетаксел, паклитаксел, винбластин, таксол, эпотилон B, трабектидин Docetaxel, paclitaxel, vinblastine, taxol, epothilone B, trabectedin	Изменение функции и формирования микротрубочек веретена; ингибирование ядерного деления (остановка митоза в метафазе) Alteration of microtubule function and spindle formation; inhibition of nuclear division (arrest of mitosis in metaphase)	Нейтропения, лейкопения Neutropenia, leukopenia	↑ ЦТЛ; ↓ Т-рег; ↑ ДК; перепрограммирование М2-макрофагов в М1-макрофаги ↑CTL; ↓Treg; ↑DC; reprogramming of M2 macrophages into M1 macrophages

Примечание. *↑ – повышение уровня клеточной популяции; ↓ – снижение уровня клеточной популяции; ДК – дендритные клетки; М1 – противоопухолевые макрофаги; М2 – проопухолевые макрофаги; МСК – миелоидные супрессорные клетки; Т-рег – регуляторные Т-клетки; ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты.*
Note. *↑ – increase in the level of the cell population; ↓ – decrease in the level of the cell population; DC – dendritic cells; M1 – anti-tumor macrophages; M2 – pro-tumor macrophages; MDSC – myeloid-derived suppressor cells; Treg – regulatory T cells; CTL – cytotoxic T-lymphocytes.*

клетки [50, 51]. Алкилирующие препараты применяют для лечения лимфом, миелом, глиобластом, рака яичников, молочной железы и легкого [52]. Примерами алкилирующих агентов являются циклофосфамид, мелфалан, цисплатин, карбоплатин и др. [53, 54].

В отношении иммунной системы алкилирующие агенты вызывают следующие эффекты:

- иммуносупрессивный – уничтожают гемопоэтические стволовые клетки, что может привести к долгосрочным изменениям в иммунной системе и ослаблению иммунного ответа [55, 56]. Помимо клеток-предшественников от действия алкилирующих агентов могут пострадать и зрелые делящиеся иммунные клетки, в частности Т- и В-лимфоциты. Во многих работах показано, что введение алкилирующих агентов в высокодозовом режиме может вызывать длительные нейтропению и лимфоцитопению, требующие продолжительного восстановления [57–59]. Продемонстрировано, что циклофосфамид и мелфалан способствуют апоптозу лимфоцитов [60];
- иммуномодулирующий – способны модулировать как врожденные, так и адаптивные противоопухолевые иммунные реакции. Так, некоторые препараты восстанавливают адаптивный иммунный ответ за счет снижения количества иммуносупрессивных клеток. Циклофосфамид даже в метрономном режиме способен избирательно уничтожать иммуносупрессивные регуляторные Т-клетки (Т-рег), поскольку они активно пролиферируют в ответ на толерогенные стимулы. Кроме того, Т-рег менее устойчивы к действующему агенту в связи с отсутствием экспрессии ABC-транспортера ABCB1, защищающего клетки от токсинов [61, 62]. Помимо Т-рег, циклофосфамид способен снижать и количество МСК [63].

Алкилирующие агенты могут усилить иммунное распознавание опухоли, благодаря восстановлению баланса между мигрирующими и резидентными попу-

ляциями ДК в пользу ДК 1-го типа, которые активно поглощают антигены в дренирующих лимфатических узлах и представляют их цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТЛ) в отличие от субпопуляции ДК 2-го типа [64, 65]. Кроме того, высокие дозы циклофосфамида способны повысить уровень экспрессии генов *TLR*, *MyD88* и *MAPK*, участвующих в регуляции поляризации Th-клеток в Th1, Th2 и Т-рег, но не в Th17 [65].

Циклофосфамид и платиносодержащие препараты в экспериментальных моделях и у пациентов способны вызвать перепрограммирование ОАМ с фенотипа поддерживающих опухоль М2-подобных макрофагов на фенотип противоопухолевых М1-подобных макрофагов [66, 67]. Результаты исследования O. Heath и соавт. показали, что после 3 курсов карбоплатина происходит снижение проопухолевых ОАМ с фенотипом $CD163^+$ [68]. Кроме того, алкилирующие агенты могут индуцировать выработку множества медиаторов воспаления GM-CSF, интерлейкинов (IL) 1β, IL-5, IL-10, интерферона γ (INF-γ) и фактора некроза опухоли α (TNF-α), способствующих активации иммунного ответа [69].

Таким образом, помимо развития цитопении, алкилирующие агенты обладают рядом иммуномодулирующих свойств, способствующих активации как врожденного, так и адаптивного иммунных ответов, характеризующихся изменением спектра секретируемых цитокинов и усилением презентации опухолевых антигенов.

Антиметаболиты. Антиметаболиты представляют собой группу лекарственных препаратов, сходных по химической структуре с эндогенными продуктами метаболизма. Они способны конкурентно ингибировать определенные биохимические процессы на синтетической стадии клеточного цикла, что приводит к остановке клеточного деления. В большинстве случаев антиметаболиты нарушают синтез ДНК, ингибируют синтез необходимых для этого ферментов, разрушают РНК и фрагментируют ДНК, что приводит к активации апоптоза [70]. Антиметаболиты эффективны при раке кишечника, яичников и молочной железы [71]. Представители группы: 5-фторурацил (5-ФУ) и его пролекарственная форма капецитабин, гемцитабин, метотрексат, ДОН и др. [54].

На иммунную систему антиметаболиты оказывают следующие эффекты:

- иммуносупрессивный – метотрексат, 5-ФУ и гемцитабин, подавляют быстроразмножающиеся клетки, включая активированные Т- и В-лимфоциты [72]. Во многих работах описано истощение В-лимфоцитов в ответ на действие антиметаболитов [73]. На мышиных моделях мезотелиомы продемонстрировано уменьшение их количества и подавление антигенспецифических реакций IgG [74]. Для популяции Т-лимфоцитов также описано снижение жизнеспособности и пролиферации в ответ на низкие дозы метотрексата, который индуцирует апоптоз и генерацию активных форм кислорода (АФК) [75];
- иммуномодулирующий – антиметаболиты могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ за счет избирательного воздействия на Т-рег и МСК. Так, гемцитабин селективно истощает Т-рег и МСК, что приводит к увеличению доли эффекторных Т-клеток относительно Т-рег [76, 77]. Метотрексат также снижает количество иммуносупрессивных клеток в опухолевом микроокружении, что способствует увеличению степени инфильтрации $CD4^+$-Т-клетками, в частности количества их эффекторных субпопуляций и клеток памяти [78]. Антиметаболиты глутамина, такие как ДОН, способствуют увеличению количества ЦТЛ в строме опухоли и повышению в них экспрессии генов, вовлеченных в процессы пролиферации, цитотоксичности и долговременной иммунологической памяти [79, 80].

Помимо увеличения количества эффекторных популяций Т-лимфоцитов, антиметаболиты способствуют усилению презентации антигенов путем стимуляции созревания ДК, высокоэкспрессирующих HLA-DR, CD80 и CD86 [81]. Кроме того, 5-ФУ повышает экспрессию Fas в опухолевых клетках, делая их более чувствительными к лизису цитотоксическими Т-лимфоцитами [82].

Антиметаболиты способны модулировать секрецию цитокинов в опухолевом микроокружении: увеличивать секрецию IL-6, IL-8, индуцирующих хемотаксис В-клеток, макрофагов и нейтрофилов, а также снижать экспрессию трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в опухолевой строме [83]. Кроме того, воздействие 5-ФУ способствует повышению экспрессии белка – маркера провоспалительных М1-подобных макрофагов HLA-DR и секреции проапоптотических цитокинов TRAIL и TNF-α, но не маркера противовоспалительных М2-подобных макрофагов CD163. Также 5-ФУ усиливает фагоцитарную активность макрофагов [84].

Таким образом, антиметаболиты могут оказывать лимфо- и миелосупрессорное действие в отношении делящихся клеток и усиливать противоопухолевый иммунный ответ за счет снижения уровня Т-рег и МСК, усиления презентации опухолевых антигенов Т-клеткам и привлечения эффекторных клеток в строму опухоли.

Антрациклины. Антрациклины представляют собой группу агентов, повреждающих ДНК, широкого спектра действия. Эти препараты нарушают пролиферацию опухолевых клеток и индуцируют апоптоз за счет ряда механизмов, включающих образование свободных радикалов, связывание с липидами клеточных мембран, нарушение работы топоизомеразы II, участвующей в репликации ДНК, и др. [85, 86]. Антрациклины являются одними из самых эффективных химиотерапевтических средств и применяются при многих ЗНО: лейкозах, лимфомах, раке молочной железы, мочевого

пузыря, яичников, нейробластомах и др. [71]. Представителями антрациклинов являются доксорубицин (адриамицин), даунорубицин и др. [53].

В отношении иммунной системы наблюдаются следующие эффекты антрациклинов:

- иммуносупрессивный – могут подавлять активность иммунной системы за счет цитотоксичности по отношению к быстроделящимся клеткам, включая клетки костного мозга и эффекторные Т- и В-лимфоциты, особенно при высокодозных режимах введения препаратов [87]. Помимо лимфоидных клеток, от действия антрациклинов могут страдать и миелоидные клетки (моноциты и макрофаги), которые также подвергаются апоптозу через активацию сигнальных путей TLR-2/TLR-9-MyD88 [88];
- иммуномодулирующий – могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ за счет индукции иммуногенной гибели опухолевых клеток [89, 90]. Так, доксорубицин повреждает опухолевые клетки и приводит к выходу сигналов тревоги (damage-associated molecular patterns, DAMPs) – АТФ, кальретикулина и высокомобильной группы белков 1 (HMGB1) [81, 90, 91]. Кроме того, результаты доклинических исследований *in vitro* продемонстрировали, что доксорубицин повышает экспрессию карциноэмбрионального антигена и молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) на клетках рака молочной железы, что приводит к увеличению цитотоксичности NK-клеток и антигенпрезентирующей функции ДК [92, 93]. Применение доксорубицина способствует повышению экспрессии костимулирующих лигандов CD40 и 4-1BB на $CD4^+$-Th1-клетках в лимфатических узлах, усилению их пролиферации и стимуляции антиген-специфического иммунного ответа [94]. Лечение доксорубицином усиливает антиген-специфическую пролиферацию ЦТЛ в лимфатических узлах, дренирующих опухоль [95].

Известно, что при лечении антрациклинами наблюдается митохондриальная продукция АФК в опухолевых клетках посредством их прямого вмешательства в дыхательную цепь. Увеличение производимых АФК приводит к повреждению митохондрий и последующему апоптозу клетки [96]. Выход АФК из разрушенных опухолевых клеток активирует рецептор P2X7 на фагоцитах, что вызывает секрецию активного IL-1β посредством индукции инфламмасом – белковых внутриклеточных комплексов, распознающих молекулы повреждения DAMPs, в частности инфламмасомы NLRP3, опосредующей активацию врожденного и адаптивного иммунитета [89]. Указанный каскад реакций приводит к стимуляции высвобождения IL-17 из γδ-Т-клеток, что способствует увеличению инфильтрации продуцирующих IFN-γ ЦТЛ [16, 97]. Так, у больных раком молочной железы наблюдается увеличение количества ЦТЛ и NK-клеток в строме опухоли в ответ на лечение доксорубицином [98].

Антрациклины также могут модифицировать иммунный ответ организма за счет изменения спектра секретируемых цитокинов в строме опухоли. Так, доксорубицин способен активировать сигнальный путь P38-MAPK, который регулирует синтез воспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и TNF-α [99]. В дополнение к этому доксорубицин и даунорубицин запускают системное воспаление за счет увеличения секреции других факторов, таких как G-CSF, CXCL1, CXCL10 и CCL2, которые стимулируют противоопухолевый иммунный ответ путем активации инфламмасомы NLRP3 [100]. Помимо влияния на опухолевое микроокружение, доксорубицин способен повреждать микрофлору кишечника путем ингибирования топоизомеразы II и выхода липополисахарида из бактериальных клеток этой микрофлоры, который опосредует воспалительную реакцию. Липополисахарид является основным лигандом TLR4 и после прикрепления к своему рецептору вызывает систематическое воспаление посредством активации сигнального пути TNF-α, а также выработки АФК и различных воспалительных цитокинов [101].

Таким образом, антрациклины оказывают множественные эффекты на иммунную систему, в большинстве своем приводящие к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Препараты данной группы способны влиять на опухолевое микроокружение, превращая его в иммуногенное за счет привлечения ЦТЛ, ДК и снижения количества иммуносупрессивных клеток. Кроме того, антрациклины индуцируют выработку ключевых воспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α, G-CSF и CCL2, привлекающих иммунные клетки.

Ингибиторы топоизомераз I и II. Ингибиторы топоизомераз избирательно нарушают структуру ДНК и деление опухолевых клеток в синтетической фазе клеточного цикла. Фермент топоизомераза играет большую роль в репликации ДНК, транскрипции и сборке суперспиралей хроматина [102]. Ингибирование топоизомераз I и II может вызывать одно- и двуцепочечные разрывы ДНК. Ингибиторы топоизомераз эффективны при раке желудка и кишечника, яичников, легкого и лейкозах [103]. К ним относятся топотекан, иринотекан и др. [104].

Ингибиторы топоизомераз I и II оказывают следующее влияние на иммунную систему:

- иммуносупрессивное – способны угнетать пролиферацию эффекторных Т-лимфоцитов, повреждая концевые участки ДНК и индуцируя апоптоз [105]. Кроме того, отмечается снижение реакции врожденного иммунитета, а именно подавление фагоцитарной и секреторной активности макрофагов за счет регуляции активности РНК-полимеразы II в генах, индуцированных молекулами повреждения DAMPs [106];
- иммуномодулирующее – способствуют выходу неоантигенов, привлечению ДК и активации презентации опухолевых антигенов Т-лимфоцитам, что стимулирует специфический противоопухолевый иммунный ответ [107].

Согласно результатам исследований, иринотекан и топотекан могут улучшить распознавание Т-клетками опухоли за счет увеличения продукции неоантигенов и повышения экспрессии MHC класса I (MHC-I) [107, 108]. На модели опухолевых клеток меланомы показано, что ингибиторы топоизомеразы I способствуют повышению экспрессии белка TP53INP1, что приводит к усилению цитотоксической функции Т-лимфоцитов, распознающих белок p53 на поверхности трансформированных клеток [109].

На мышиной модели рака легкого (TC-1) продемонстрировано, что топотекан способствует созреванию ДК из моноцитов опухолевого микроокружения через рецептор CSF1R. Такие ДК характеризуются белковой экспрессией маркеров Ly6C^{+}MHC-II^{+}CD11c^{hi}CD64^{hi} и активно участвуют в презентации антигенов Т-лимфоцитам [110]. Помимо активации эффекторов иммунитета, ингибитор топоизомеразы I иринотекан уменьшает количество Т-рег в лимфатических узлах и опухолевом микроокружении, а также повышает уровень экспрессии MHC-I на опухолевых клетках [111].

Таким образом, ингибиторы топоизомераз способствуют активации антиген-специфического противоопухолевого имммунного ответа за счет процессинга неоантигенов, увеличения количества и активности ДК и привлечения ЦТЛ в опухолевое микроокружение.

Растительные алкалоиды. Растительные алкалоиды, также называемые ингибиторами митоза, прерывают М-фазу клеточного цикла, воздействуя на микротрубочки веретена деления и некоторых белков-ферментов [112, 113]. Кроме того, они способны ингибировать топоизомеразу ДНК. Растительные алкалоиды начали широко применяться в противоопухолевом лечении с 90-х годов XX в. [114]. Сейчас их активно используют для лечения рака молочной железы и легкого, а также миеломы, лимфомы и лейкемии [71]. К препаратам этого класса относят таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, алкалоиды барвинка, такие как винбластин, и соединения различной природы – таксол, эпотилон B, трабектидин [71].

В отношении иммунной системы наблюдаются следующие эффекты растительных алкалоидов:

- иммуносупрессивный – в большинстве случаев растительные алкалоиды, особенно таксаны, приводят к снижению количества делящихся иммунных клеток. Так, доцетаксел, используемый в монорежиме или в комбинации с другими препаратами, очень часто вызывает тяжелую нейтропению (анемию и лейкопению), реже – тромбоцитопению [115, 116];
- иммуномодулирующий – обладают рядом иммуномодулирующих эффектов, способствующих формированию активного противоопухолевого ответа [117]. Так, паклитаксел запускает мощный провоспалительный ответ, опосредованный активацией фермента цикло-ГМФ-АМФ-синтазы – стимулятора генов интерферона (STING), что приводит к активации сигнальных каскадов, связанных с действием интерферона [118]. Растительные алкалоиды способствуют улучшению созревания и функциональной активности ДК [119]. Результаты исследования L.W. Pfannenstiel и соавт. показали, что низкие дозы паклитаксела в модели *in vivo* усиливают созревание ДК из предшественников путем активации TLR-4, что в конечном счете способствует эффективному прайммингу ЦТЛ [120]. Кроме того, паклитаксел может повышать активность ЦТЛ за счет регуляции экспрессии рецепторов маннозо-6-фосфата на поверхности опухолевых клеток [121]. Также данный препарат способен усиливать экспрессию костимуляционных молекул CD80, CD86 и CD40 на ДК, которые связываются с CD28 на поверхности Т-лимфоцитов и необходимы для их активации [119]. Эпотилон B, таксол и винбластин повышает экспрессию молекул MHC-I, что приводит к увеличению презентации антигенов и иммуногенности опухоли [122]. Помимо вышеуказанных эффектов, паклитаксел может изменять спектр секретируемых цитокинов. Так, он связывается с рецептором TLR4, стимулируя ОАМ секретировать провоспалительные цитокины, привлекающие антигенпрезентирующие клетки в строму опухоли [123]. Активация паклитакселом транскрипционного ядерного фактора κB (NF-κB) в опухолевых клетках инициирует выработку различных цитокинов, таких как IL-1, -6 и -8 [124, 125]. Также известно, что таксаны могут стимулировать выработку TNF-α – регулятора воспалительного иммунного ответа – в опухолевых клетках молочной железы и яичников [126]. У больных раком молочной железы, получающих лечение паклитакселом или доцетакселом, наблюдаются повышение уровней IFN-γ, IL-2, IL-6 и GM-CSF в сыворотке крови и увеличение цитотоксической активности NK-клеток [127].

Таксаны также могут изменять опухолевое микроокружение, оказывая антиангиогенное действие, вызывая апоптоз опухолевых клеток и снижая количество иммуносупрессорных МСК [128]. Трабектедин в дополнение к своему цитотоксическому эффекту на опухолевые клетки посредством связывания ДНК проявляет избирательную цитотоксичность против ОАМ, что приводит к резкому снижению их плотности и секреции цитокинов, способствующих росту опухоли, IL-6, CCL2, CXCL8, VEGF у пациентов с саркомами [129, 130]. На мышиной модели карциномы яичников показано, что трабектедин снижает уровень хемокинового лиганда CCL2, отвечающего за привлечение моноцитов в строму опухоли [130].

Таким образом, растительные алкалоиды, в частности таксаны, помимо цитотоксического действия обладают широким иммуномодулирующим потенциалом. Они способствуют изменению состава опухолевого микроокружения за счет снижения уровня цитокинов, благоприятствующих росту опухолевых клеток, увели-

чения созревания ДК, привлечения ЦТЛ и усиления реализации противоопухолевого иммунного ответа.

Таким образом, можно выделить общие молекулярные механизмы действия разных групп химиотерапевтических препаратов, в числе которых:

- подавление роста и деления пролиферирующих иммунных клеток, приводящее к панцитопении, ослаблению клеточного и гуморального иммунных ответов;
- повреждение опухолевых клеток и высвобождение факторов повреждения DAMPs (кальретикулина, белков теплового шока, АТФ, HMGB1 и др.), стимулирующих презентацию опухолевых антигенов иммунным клеткам на поверхности MHC-I;
- локальная продукция GM-CSF, CCL2, CXCL8, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), IL-10 и пролиферация клеток опухоли и эндотелиоцитов в ответ на повреждение опухолевых клеток;
- активация адаптивного иммунитета за счет увеличения созревания ДК и усиления антигенной презентации;
- перепрограммирование опухолевого микроокружения за счет увеличения уровня факторов воспаления, активации цитотоксических Т-лимфоцитов и снижения количества проопухолевых макрофагов и иммуносупрессивных клеток (Т-рег, МСК);
- обновление пула иммунных клеток в циркуляции за счет выхода гемопоэтических клеток-предшественников из органов депо (рис. 1).

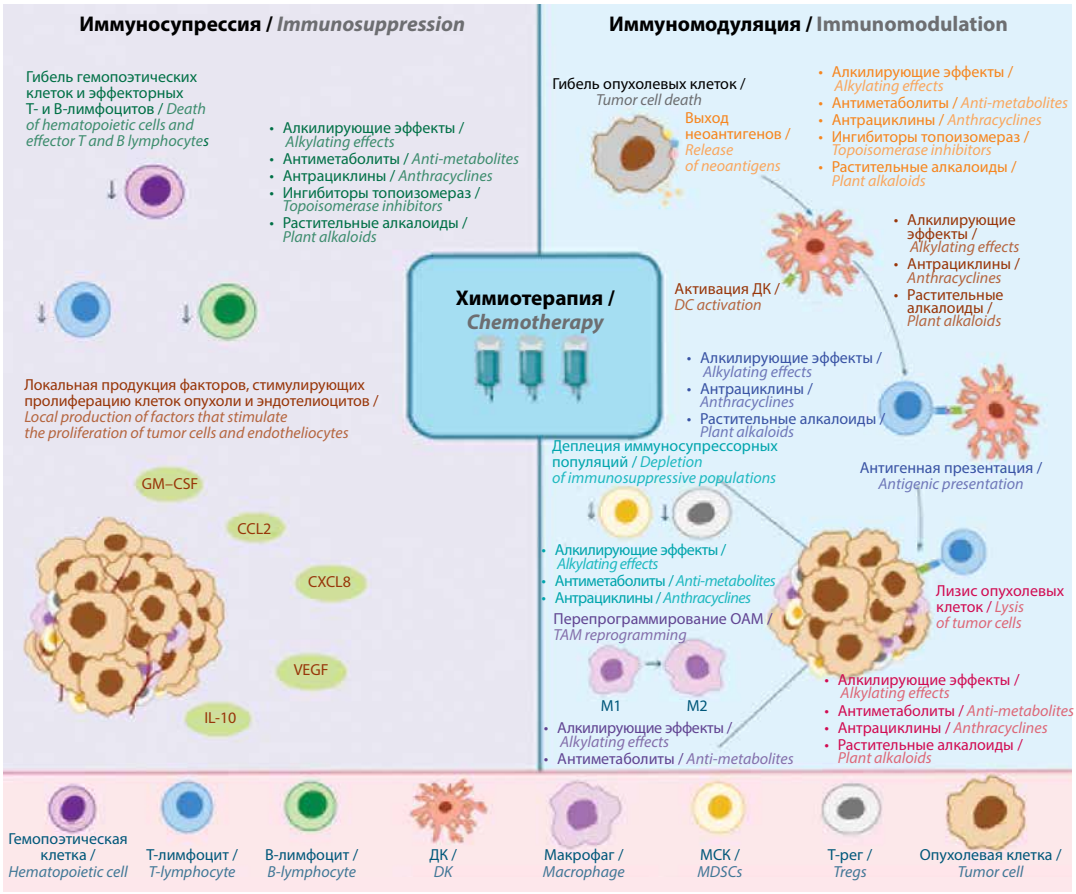

Рис. 1. *Основные механизмы действия химиотерапевтических препаратов на иммунную систему. Иммуносупрессорные эффекты: цитопения эффекторов адаптивного иммунитета; гибель гемопоэтических клеток; продукция гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (GM-CSF), CCL2, CXCL8, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкина 10 (IL-10), стимулирующих пролиферацию клеток опухоли и эндотелиоцитов. Иммуномодуляторные эффекты: высвобождение опухолевых антигенов и молекул повреждения клеток, способствующих созреванию и активации дендритных клеток (ДК); усиление презентации антигенов Т-лимфоцитам; увеличение частоты распознавания опухолевых клеток, за которым следует их цитотоксическое уничтожение; истощение иммуносупрессивных клеток, включая миелоидные супрессорные клетки (МСК) и регуляторные Т-клетки (Т-рег); перепрограммирование противовоспалительных популяций макрофагов в провоспалительные (из М2-подобных в М1-подобные). ОАМ – опухолеассоциированные макрофаги*

Fig. 1. *The main mechanisms of chemotherapeutic drugs action on the immune system. Immunosuppressive effects: cytopenia of adaptive immunity effectors, apoptosis of hematopoietic cells; production of granulocyte colony stimulating growth factor (GM-CSF), CCL2, CXCL8, vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 10 (IL-10) stimulating proliferation of tumor cells and endothelial cells. Immunomodulatory effects: release of tumor antigens and damage-associated molecular patterns (DAMPs) promoting maturation and activation of dendritic cells (DCs); enhancement of antigen presentation to T-lymphocytes; increase in the frequency of tumor cell recognition followed by their cytotoxic destruction; depletion of immunosuppressive cells, including myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and regulatory T cells (Tregs); reprogramming of anti-inflammatory macrophage populations into pro-inflammatory ones (from M2-like to M1-like phenotypes). TAM – tumor-associated macrophages*

Основным результатом иммуносупрессивного действия ХТ является лейкопения, тогда как стимуляция иммунного ответа может происходить разными путями. Тем не менее подавление компонентов врожденного и адаптивного иммунитета носит генерализованный характер, что определяет удельный вес иммуносупрессии в реализации противоопухолевого иммунного ответа.

ЗАВИСИМОСТЬ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ОТ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В настоящее время широко признано, что для оптимизации эффектов ХТ необходима компетентная иммунная система, которая характеризуется способностью распознавать и нейтрализовывать различные антигены [131]. Формирование полноценного иммунного ответа зависит от точной коммуникации и передачи сигналов между различными популяциями иммунных клеток. Так, в случае адаптивного иммунного ответа требуются привлечение антигенпрезентирующих клеток в очаг воспаления, процессинг антигенов и их презентация в лимфатических узлах для активации антиген-специфических Т-клеток [132]. Известно, что ХТ может нарушить эту коммуникационную сеть, вмешиваясь в сигнальные пути иммунных клеток [133]. Кроме того, она способна модулировать экспрессию и функцию молекул иммунных контрольных точек, которые регулируют активацию и толерантность этих клеток [134]. Нарушение коммуникационных путей может привести к неправильной регуляции иммунных реакций, истощению иммунных клеток и снижению противоопухолевого иммунитета. Следовательно, в случае некомпетентной иммунной системы больного цитотоксическое действие ХТ будет преобладать над компенсаторными механизмами восполнения пула иммунных клеток и противоопухолевой иммунной активацией, что значительно повлияет на исход лечения [135].

В связи с вышесказанным важно учитывать показатели состояния иммунной системы каждого пациента перед назначением ХТ, в числе которых иммунный статус, цитокиновый и интерфероновый профили [136]. Оценка нарушений в соотношении иммунорегуляторных популяций Т-лимфоцитов, а также количества и функциональной активности NK-клеток позволяет установить несостоятельность того или иного звена иммунной системы и определить потенциальные возможности укрепления иммунных функций [137]. Неоднократно показано, что развитие опухолевого процесса сопряжено с количественным дисбалансом основных клеток адаптивного иммунитета, а также нарушением регуляции и снижением функциональной активности врожденного иммунного ответа [138–140]. Следовательно, учет особенностей состояния иммунной системы больных имеет большой потенциал для предиктивной оценки ответа на лечение и более того, может использоваться для создания комбинированных схем терапии, основанных на применении ХТ с иммуномодулирующими препаратами.

В последнее время стали разрабатываться терапевтические стратегии смягчения иммуносупрессии, опосредованной ХТ, которые основаны на использовании иммуномодулирующих агентов в качестве адъювантов к этой терапии, направленных на поддержание и усиление иммунной функции [141]. Известно, что цитокины являются главными медиаторами межклеточных взаимодействий, которые определяют тип и длительность иммунного ответа [142]. Продемонстрировано применение иммунотропных препаратов, содержащих IL-1, -2, -4, интерфероны и GM-CSF, которые способствуют поддержанию иммунного ответа путем активации различных сигнальных путей в эффекторных клетках, таких как JAK1, STAT, TYK2 и MAPK [143]. Так, применение комбинированной схемы ХТ и препарата на основе рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозин-α1 (TNF-α-T) увеличивает частоту развития патоморфологической регрессии опухолей молочных желез [144]. Рекомбинантный IFN-γ также может рассматриваться как потенциальный адъювант при комбинированной терапии ЗНО [145, 146]. Известны случаи успешного ингаляционного применения цитокиновых лекарственных препаратов для профилактики развития метастазов в легких у больных раком молочной железы [147].

Представленные данные подчеркивают необходимость интеграции иммуномониторинга и динамического контроля иммунного статуса пациентов при планировании ХТ. В будущем нужно продолжить исследование основных механизмов реализации иммунного ответа у онкологических больных, изучить новые комбинированные методы лечения и разработать целевые вмешательства для минимизации подавления иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химиотерапия является не только эффективным методом противоопухолевого лечения, но и важным регулятором иммунных реакций. Наряду с усилением иммуносупрессии, она повышает иммуногенность опухоли посредством ряда взаимодополняющих механизмов, направленных на усиление активности эффекторных клеток [148]. В целях максимизации биологического эффекта ХТ необходима качественная оценка ее влияния на функциональное состояние иммунной системы. Большую роль в этом играет предварительная оценка иммунологических нарушений у больных с ЗНО, на основании которой следует подбирать схему ХТ. Для усиления эффективности лечения также возможна комбинация ХТ с иммунотерапией, в основе которой должен лежать анализ иммунологических показателей. Использование правильно подобранной комбинации с учетом индивидуальных иммунных параметров пациентов позволит значительно усилить терапевтический эффект за счет сонаправленного иммуностимулирующего действия препаратов [149, 150].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anand U., Dey A., Chandel A.K.S. et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. Genes Dis 2023;10(4):1367–401. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.02.007
2. Albert A. Chemotherapy: history and principles. In: Selective toxicity: the physico-chemical basis of therapy. Ed. by A. Albert. Dordrecht: Springer Netherlands, 1985. Pp. 206–265.
3. Morrison W.B. Cancer chemotherapy: an annotated history. J Vet Intern Med 2010;24(6):1249–62. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0590.x
4. Sharma A., Jasrotia S., Kumar A. Effects of chemotherapy on the immune system: implications for cancer treatment and patient outcomes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2024;397(5):2551–66. DOI: 10.1007/s00210-023-02781-2
5. Vorontsova A., Kan T., Raviv Z. et al. The dichotomous role of bone marrow derived cells in the chemotherapy-treated tumor microenvironment. J Clin Med 2020;9(12):3912. DOI: 10.3390/jcm9123912
6. Galsky M.D., Guan X., Rishipathak D. et al. Immunomodulatory effects and improved outcomes with cisplatin- *versus* carboplatin-based chemotherapy plus atezolizumab in urothelial cancer. Cell Rep Med 2024;5(2):101393. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101393
7. Mukherjee O., Rakshit S., Shanmugam G. et al. Role of chemotherapeutic drugs in immunomodulation of cancer. Curr Res Immunol 2023;4:100068. DOI: 10.1016/j.crimmu.2023.100068
8. Galluzzi L., Humeau J., Buqué A. et al. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol 2020;17(12):725–41. DOI: 10.1038/s41571-020-0413-z
9. Shin D.S., Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? Curr Opin Immunol 2015;33:23–35. DOI: 10.1016/j.coi.2015.01.006
10. Burnet M. Cancer – a biological approach. I. The processes of control. II. The Significance of somatic mutation 1957;1(5022):779–86. DOI: 10.1136/bmj.1.5022.779
11. Burnet F.M. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res 1970;13(1):1–27. DOI: 10.1159/000386035
12. Vesely M.D., Schreiber R.D. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. Ann NY Acad Sci 2013;1284(1):1–5. DOI: 10.1111/nyas.12105
13. Gerashchenko T., Frolova A., Patysheva M. et al. Breast Cancer immune landscape: interplay between systemic and local immunity. Adv Biol (Weinh) 2024;8(7):e2400140. DOI: 10.1002/adbi.202400140
14. Galluzzi L., Senovilla L., Zitvogel L. et al. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. Nat Rev Drug Discov 2012;11(3):215–33. DOI: 10.1038/nrd3626
15. Wang L., Geng H., Liu Y. et al. Hot and cold tumors: immunological features and the therapeutic strategies. MedComm (2020) 2023;4(5):e343. DOI: 10.1002/mco2.343
16. Opzoomer J.W., Sosnowska D., Anstee J.E. et al. Cytotoxic Chemotherapy as an immune stimulus: a molecular perspective on turning up the immunological heat on cancer. Front Immunol 2019;10:1654. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01654
17. Merlano M.C., Denaro N., Galizia D. et al. How chemotherapy affects the tumor immune microenvironment: a narrative review. Biomedicines 2022;10(8):1822. DOI: 10.3390/biomedicines10081822
18. Zhang J., Pan S., Jian C. et al. Immunostimulatory properties of chemotherapy in breast cancer: from immunogenic modulation mechanisms to clinical practice. Front Immunol 2021;12:819405. DOI: 10.3389/fimmu.2021.819405
19. Kroemer G., Galassi C., Zitvogel L. et al. Immunogenic cell stress and death. Nat Immunol 2022;23(4):487–500. DOI: 10.1038/s41590-022-01132-2
20. Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O. et al. Immunogenic cell death in cancer therapy. Annu Rev Immunol 2013;31:51–72. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008
21. Zitvogel L., Apetoh L., Ghiringhelli F. et al. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? J Clin Invest 2008;118(6):1991–2001. DOI: 10.1172/jci35180
22. Russo M., Panini N., Fabbrizio P. et al. Chemotherapy-induced neutropenia elicits metastasis formation in mice by promoting proliferation of disseminated tumor cells. Oncoimmunology 2023;12(1):2239035. DOI: 10.1080/2162402x.2023.2239035
23. Sistigu A., Yamazaki T., Vacchelli E. et al. Cancer cell–autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. Nat Med 2014;20(11):1301–9. DOI: 10.1038/nm.3708
24. Benson Z., Manjili S.H., Habibi M. et al. Conditioning neoadjuvant therapies for improved immunotherapy of cancer. Biochem Pharmacol 2017;145:12–7. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.08.007
25. Patysheva M., Larionova I., Stakheyeva M. et al. Effect of early-stage human breast carcinoma on monocyte programming. Front Oncol 2021;11:800235. DOI: 10.3389/fonc.2021.800235
26. Романов Б.К., Дмитриева Н.Б., Зацепилова Т.А. Противоопухолевые препараты. Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal 2018;24(3):146–50. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-3-146-150
Romanov B.K., Dmitrieva N.B., Zatsepilova T.A. Antitumor drugs. Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal 2018;24(3):146–50. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-3-146-150
27. Wu J., Waxman D.J. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. Cancer Lett 2018;419:210–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.050
28. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Общие принципы противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–1):33–46. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-01
Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. et al. General principles of antitumor drug therapy. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1):33–46. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-01
29. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2–1):26–39. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01
Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. et al. Practical recommendations on the general principles of antitumor drug therapy. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2020;10(3s2–1): 26–39. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01
30. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Немелкоклеточный рак легкого. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–1): 65–104. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04
Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V. et al. Non-small cell lung cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1):65–104. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04
31. Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В. и др. Мелкоклеточный рак легкого. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–1): 105–114. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-05
Chubenko V.A., Bychkov M.B., Dengina N.V. et al. Small cell lung cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1):105–14. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-05
32. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Меланома кожи. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):300–29. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-12
Stroyakovsky D.L., Abramov M.E., Demidov L.V. et al. Melanoma of the skin. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):300–29. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-12

33. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–2):32–81. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01
Tyulandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–2):32–81. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01
34. Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю. и др. Рак шейки матки. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–2):136–64. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-05
Khokhlova S.V., Kravets O.A., Morkhov K.Yu. et al. Cervical cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–2): 136–64. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-05
35. Покатаев И.А., Дудина И.А., Коломиец Л.А. и др. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–2):82–101. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-02
Pokataev I.A., Dudina I.A., Kolomiets L.A. et al. Ovarian cancer, primary peritoneal cancer, and fallopian tube cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–2): 82–101. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-02
36. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Опухоли головы и шеи. Злокачественные опухоли 2024; 14(3s2–1):160–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Tumors of the head and neck. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1):160–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09
37. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И. и др. Первичные опухоли центральной нервной системы. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–1):183–211. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-10
Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I. et al. Primary tumors of the central nervous system. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1):183–211. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-10
38. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2-1):221–240. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-12
Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. et al. Cancer of the esophagus and esophageal-gastric junction. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1):221–40. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-12
39. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и др. Рак желудка. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–1):241–62. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-13
Besova N.S., Bolotina L.V., Gamayunov S.V. et al. Stomach cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1): 241–62. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-13
40. Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е. и др. Рак поджелудочной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–1): 404–15. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-18
Kudashkin N.E., Gladkov O.A., Zagainov V.E. et al. Pancreatic cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1):404–15. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-18
41. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–1):263–322. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14
Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–1):263–322. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14
42. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Герминогенные опухоли у мужчин. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–2): 267–99. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11
Matveev V.B., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Germinogenic tumors in men. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–2):267–99. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-11
43. Румянцев А.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и др. Рак мочевого пузыря. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–2):221–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09
Rumyantsev A.A., Bulychkin P.V., Volkova M.I. et al. Bladder cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024; 14(3s2–2):221–41. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09
44. Егоренков В.В., Бохян А.Ю., Конев А.А. и др. Саркомы мягких тканей. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2–2):393–413. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-15
Egorenkov V.V., Bokhyan A.Yu., Konev A.A. et al. Soft tissue sarcomas. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2–2):393–413. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-15
45. Bukowski K., Kciuk M., Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. Int J Mol Sci 2020;21(9):3233. DOI: 10.3390/ijms21093233
46. Olofinsan K., Abrahamse H., George B.P. Therapeutic role of alkaloids and alkaloid derivatives in cancer management. Molecules 2023;28(14):5578. DOI: 10.3390/molecules28145578
47. Ostios-Garcia L., Pérez D.M., Castelo B. et al. Classification of anticancer drugs: an update with FDA- and EMA-approved drugs. Cancer Metastasis Rev 2024;43(4):1561–71. DOI: 10.1007/s10555-024-10188-5
48. Gebremeskel S., Johnston B. Concepts and mechanisms underlying chemotherapy induced immunogenic cell death: impact on clinical studies and considerations for combined therapies. Oncotarget 2015;6(39):41600–19. DOI: 10.18632/oncotarget.6113
49. Gerashchenko T.S., Patysheva M.R., Fedorenko A.A. et al. Chemotherapy-induced developmental trajectories of monocytes in breast cancer. RUDN Journal of MEDICIN 2024;28(4):427–38. DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-4-427-438
50. Karati D., Mahadik K.R., Trivedi P. et al. Alkylating agents, the road less traversed, changing anticancer therapy. Anticancer Agents Med Chem 2022;22(8):1478–95. DOI: 10.2174/1871520621666210811105344
51. Khoury A., Deo K.M., Aldrich-Wright J.R. Recent advances in platinum-based chemotherapeutics that exhibit inhibitory and targeted mechanisms of action. J Inorg Biochem 2020;207:111070. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111070
52. Bayat Mokhtari R., Homayouni T.S., Baluch N. et al. Combination therapy in combating cancer. Oncotarget 2017;8(23):38022–43. DOI: 10.18632/oncotarget.16723
53. Никитина О.Г., Валиахметова А.Р., Газдалиева Л.М. Применение химиотерапии при лечении онкологических больных. Международный студенческий научный вестник 2018;4(3):471–4.
Nikitina O.G., Valiakhmetova A.R., Gazdalieva L.M. The use of chemotherapy in the treatment of cancer patients. Mezhdunarodny studencheskiy nauchny vestnik = International Student Scientific Bulletin 2018;4(3):471–4. (In Russ.).
54. Орлова О.Л., Николаева Л.Л., Король Л.А. и др. Современные онкопрепараты для внутреннего применения. Фармация и фармакология 2018;6(5):440–61. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461
Orlova O.L., Nikolaeva L.L., Korol L.A. et al. Modern cancer drugs for internal use. Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology 2018;6(5):440–61. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461
55. Yoo J., Jung Y., Ahn J.H. et al. Incidence and clinical course of septic shock in neutropenic patients during chemotherapy for gynecological cancers. J Gynecol Oncol 2020;31(5):e62. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e62
56. Ahlmann M., Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy.

Cancer Chemother Pharmacol 2016;78(4):661–71. DOI: 10.1007/s00280-016-3152-1
57. Kim C.G., Sohn J., Chon H. et al. Incidence of febrile neutropenia in korean female breast cancer patients receiving preoperative or postoperative doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel chemotherapy. J Breast Cancer 2016;19(1):76–82. DOI: 10.4048/jbc.2016.19.1.76
58. Lyman G.H., Michels S.L., Reynolds M.W. et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. Cancer 2010;116(23):5555–63. DOI: 10.1002/cncr.25332
59. Uitdehaag B.M., Nillesen W.M., Hommes O.R. Long-lasting effects of cyclophosphamide on lymphocytes in peripheral blood and spinal fluid. Acta Neurol Scand 1989;79(1):12–7. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1989.tb03702.x
60. Emadi A., Jones R.J., Brodsky R.A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. Nat Rev Clin Oncol 2009;6(11):638–47. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146
61. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E. et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. Cancer Immunol Immunother 2007;56(5):641–8. DOI: 10.1007/s00262-006-0225-8
62. Dimeloe S., Frick C., Fischer M. et al. Human regulatory T cells lack the cyclophosphamide-extruding transporter ABCB1 and are more susceptible to cyclophosphamide-induced apoptosis. Eur J Immunol 2014;44(12):3614–20. DOI: 10.1002/eji.201444879
63. Huijts C.M., Lougheed S.M., Bodalal Z. et al. The effect of everolimus and low-dose cyclophosphamide on immune cell subsets in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase I clinical trial. Cancer Immunol Immunother 2019;68(3):503–15. DOI: 10.1007/s00262-018-2288-8
64. Nakahara T., Uchi H., Lesokhin A.M. et al. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. Blood 2010;115(22):4384–92. DOI: 10.1182/blood-2009-11-251231
65. Bao L., Hao C., Wang J. et al. High-dose cyclophosphamide administration orchestrates phenotypic and functional alterations of immature dendritic cells and regulates th cell polarization. Front Pharmacol 2020;11:775. DOI: 10.3389/fphar.2020.00775
66. Larionova I., Cherdyntseva N., Liu T. et al. Interaction of tumor-associated macrophages and cancer chemotherapy. Oncoimmunology 2019;8(7):1596004. DOI: 10.1080/2162402x.2019.1596004
67. Bart V.M.T., Pickering R.J., Taylor P.R. et al. Macrophage reprogramming for therapy. Immunology 2021;163(2):128–44. DOI: 10.1111/imm.13300
68. Heath O., Berlato C., Maniati E. et al. Chemotherapy induces tumor-associated macrophages that aid adaptive immune responses in ovarian cancer. Cancer Immunol Res 2021;9(6):665–81. DOI: 10.1158/2326-6066.Cir-20-0968
69. Sevko A., Sade-Feldman M., Kanterman J. et al. Cyclophosphamide promotes chronic inflammation-dependent immunosuppression and prevents antitumor response in melanoma. J Invest Dermatol 2013;133(6):1610–1619. DOI: 10.1038/jid.2012.444
70. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer 2003;3(5):330–8. DOI: 10.1038/nrc1074
71. Cavalcanti I.D.L., Soares J.C.S. Conventional cancer treatment. In: Advances in Cancer Treatment: From Systemic Chemotherapy to Targeted Therapy. Ed. by I.D.L. Cavalcanti, J.C.S. Soares. Cham: Springer International Publishing, 2021. Pp. 29–56.
72. Al-Shammary E.H., Mohammed D.J. Chemotherapy-induced neutropenia after initial and subsequent chemotherapy cycle of non-Hodgkin lymphoma. Mustansiriya Med J 2020;19(1):16–9. DOI: 10.4103/mj.Mj_4_20
73. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A. et al. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. Cell Death Differ 2014;21(1):15–25. DOI: 10.1038/cdd.2013.67
74. Nowak A.K., Robinson B.W., Lake R.A. Gemcitabine exerts a selective effect on the humoral immune response: implications for combination chemo-immunotherapy. Cancer Res 2002;62(8):2353–8
75. Herman S., Zurgil N., and Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. Inflamm Res 2005;54(7):273–80. DOI: 10.1007/s00011-005-1355-8
76. Eriksson E., Wenthe J., Irenaeus S. et al. Gemcitabine reduces MDSCs, tregs and TGFβ-1 while restoring the teff/treg ratio in patients with pancreatic cancer. J Transl Med 2016;14(1):282. DOI: 10.1186/s12967-016-1037-z
77. Sawasdee N., Thepmalee C., Sujjitjoon J. et al. Gemcitabine enhances cytotoxic activity of effector T-lymphocytes against chemo-resistant cholangiocarcinoma cells. Int Immunopharmacol 2020;78:106006. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106006
78. Szczygieł A., Węgierek-Ciura K., Mierzejewska J. et al. The modulation of local and systemic anti-tumor immune response induced by methotrexate nanoconjugate in murine MC38 colon carcinoma and B16 F0 melanoma tumor models. Am J Cancer Res 2023;13(10):4623–43.
79. Ma G., Zhang Z., Li P. et al. Reprogramming of glutamine metabolism and its impact on immune response in the tumor microenvironment. Cell Commun Signal 2022;20(1):114. DOI: 10.1186/s12964-022-00909-0
80. Cerezo M., Rocchi S. Cancer cell metabolic reprogramming: a keystone for the response to immunotherapy. Cell Death Disease 2020;11(11):964. DOI: 10.1038/s41419-020-03175-5
81. Fang H., Ang B., Xu X. et al. TLR4 is essential for dendritic cell activation and anti-tumor T-cell response enhancement by DAMPs released from chemically stressed cancer cells. Cell Mol Immunol 2014;11(2):150–9. DOI: 10.1038/cmi.2013.59
82. Apetoh L., Ladoire S., Coukos G. et al. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? Ann Oncol 2015;26(9):1813–23. DOI: 10.1093/annonc/mdv209
83. Püschel F., Favaro F., Redondo-Pedraza J. et al. Starvation and antimetabolic therapy promote cytokine release and recruitment of immune cells. Proc Natl Acad Sci USA 2020;117(18):9932–41. DOI: 10.1073/pnas.1913707117
84. Malesci A., Bianchi P., Celesti G. et al. Tumor-associated macrophages and response to 5-fluorouracil adjuvant therapy in stage III colorectal cancer. Oncoimmunology 2017;6(12):e1342918. DOI: 10.1080/2162402x.2017.1342918
85. Yokoyama C., Sueyoshi Y., Ema M. et al. Induction of oxidative stress by anticancer drugs in the presence and absence of cells. Oncol Lett 2017;14(5):6066–70. DOI: 10.3892/ol.2017.6931
86. Mordente A., Meucci E., Silvestrini A. et al. Anthracyclines and Mitochondria. In: Advances in mitochondrial medicine. Ed. by R. Scatena, P. Bottoni, B. Giardina. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012. Pp. 385–419.
87. Steele T.A. Chemotherapy-induced immunosuppression and reconstitution of immune function. Leuk Res 2002;26(4):411–4. DOI: 10.1016/S0145-2126(01)00138-2
88. Krysko D.V., Kaczmarek A., Krysko O. et al. TLR-2 and TLR-9 are sensors of apoptosis in a mouse model of doxorubicin-induced acute inflammation. Cell Death Differ 2011;18(8):1316–25. DOI: 10.1038/cdd.2011.4
89. Ghiringhelli F., Apetoh L., Tesniere A. et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1β-dependent adaptive immunity against tumors. Nat Med 2009;15(10):1170–8. DOI: 10.1038/nm.2028
90. Obeid M., Tesniere A., Ghiringhelli F. et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. Nat Med 2007;13(1):54–61. DOI: 10.1038/nm1523
91. Giglio P., Mara G., Nicola T. et al. PKR and GCN2 stress kinases promote an ER stress-independent eIF2α phosphorylation responsible for calreticulin exposure in melanoma cells.

OncoImmunology 2018;7(8):e1466765. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1466765
92. Hodge J.W., Garnett C.T., Farsaci B. et al. Chemotherapy-induced immunogenic modulation of tumor cells enhances killing by cytotoxic T lymphocytes and is distinct from immunogenic cell death. Int J Cancer 2013;133(3):624–36. DOI: 10.1002/ijc.28070
93. Alizadeh D., Larmonier N. Chemotherapeutic targeting of cancer-induced immunosuppressive cells. Cancer Res 2014;74(10):2663–8. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-14-0301
94. Park J.Y., Jang M.J., Chung Y.H. et al. Doxorubicin enhances CD4+ T-cell immune responses by inducing expression of CD40 ligand and 4-1BB. Int Immunopharmacol 2009;9(13):1530–9. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.09.008
95. Mattarollo S.R., Loi S., Duret H. et al. Pivotal role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors. Cancer Res 2011;71(14):4809–20. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-11-0753
96. Huang J., Wu R., Chen L. et al. Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect. Front Pharmacol 2022;13:811406. DOI: 10.3389/fphar.2022.811406
97. Ocadlikova D., Lecciso M., Isidori A. et al. Chemotherapy-induced tumor cell death at the crossroads between immunogenicity and immunotolerance: focus on acute myeloid leukemia. Front Oncol 2019;9:1004. DOI: 10.3389/fonc.2019.01004
98. Wijayahadi N., Haron M.R., Stanslas J. et al. Changes in cellular immunity during chemotherapy for primary breast cancer with anthracycline regimens. J Chemother 2007;19(6):716–23. DOI: 10.1179/joc.2007.19.6.716
99. Elsea C.R., Roberts D.A., Druker B.J. et al. Inhibition of p38 MAPK suppresses inflammatory cytokine induction by etoposide, 5-fluorouracil, and doxorubicin without affecting tumoricidal activity. PLoS One 2008;3(6):e2355. DOI: 10.1371/journal.pone.0002355
100. Sauter K.A., Wood L.J., Wong J. et al. Doxorubicin and daunorubicin induce processing and release of interleukin-1β through activation of the NLRP3 inflammasome. Cancer Biol Ther 2011;11(12):1008–16. DOI: 10.4161/cbt.11.12.15540
101. Wang L., Chen Q., Qi H. et al. Doxorubicin-induced systemic inflammation is driven by upregulation of toll-like receptor TLR4 and endotoxin leakage. Cancer Res 2016;76(22):6631–42. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-15-3034
102. Singh A., Kaur N., Singh G. et al. Topoisomerase I and II inhibitors: a patent review. Recent Pat Anticancer Drug Discov 2016;11(4):401–23. DOI: 10.2174/1574892811666160720095940
103. Yakkala P.A., Penumallu N.R., Shafi S. et al. Prospects of topoisomerase inhibitors as promising anti-cancer agents. Pharmaceuticals (Basel) 2023;16(10):1456. DOI: 10.3390/ph16101456
104. Kim G.M., Kim Y.S., Ae Kang Y. et al. Efficacy and toxicity of belotecan for relapsed or refractory small cell lung cancer patients. J Thorac Oncol 2012;7(4):731–6. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824b23cb
105. Dang X., Ogbu S.C., Zhao J. et al. Inhibition of topoisomerase IIA (Top2α) induces telomeric DNA damage and T cell dysfunction during chronic viral infection. Cell Death Dis 2020;11(3):196. DOI: 10.1038/s41419-020-2395-2
106. Rialdi A., Campisi L., Zhao N. et al. Topoisomerase 1 inhibition suppresses inflammatory genes and protects from death by inflammation. Science 2016;352(6289):aad7993. DOI: 10.1126/science.aad7993
107. Haggerty T.J., Dunn I.S., Rose L.B. et al. Topoisomerase inhibitors modulate expression of melanocytic antigens and enhance T cell recognition of tumor cells. Cancer Immunol Immunother 2011;60(1):133–44. DOI: 10.1007/s00262-010-0926-x
108. Wan S., Pestka S., Jubin R.G. et al. Chemotherapeutics and radiation stimulate MHC class I expression through elevated interferon-beta signaling in breast cancer cells. PLoS One 2012;7(3):e32542. DOI: 10.1371/journal.pone.0032542
109. McKenzie J.A., Mbofung R.M., Malu S. et al. The effect of topoisomerase i inhibitors on the efficacy of T-cell-based cancer immunotherapy. J Natl Cancer Inst 2018;110(7):777–86. DOI: 10.1093/jnci/djx257
110. Lee J.-M., Shin K.-S., Koh C.-H. et al. Inhibition of topoisomerase I shapes antitumor immunity through the induction of monocyte-derived dendritic cells. Cancer Lett 2021;520:38–47. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.031
111. Iwai T., Sugimoto M., Wakita D. et al. Topoisomerase I inhibitor, irinotecan, depletes regulatory T cells and up-regulates MHC class I and PD-L1 expression, resulting in a supra-additive antitumor effect when combined with anti-PD-L1 antibodies. Oncotarget 2018;9(59):31411–21. DOI: 10.18632/oncotarget.25830
112. Matsuura H.N., Fett-Neto A.G. Plant alkaloids: main features, toxicity, and mechanisms of action. In: Plant toxins. Ed. by P. Gopalakrishnakone, C.R. Carlini, R. Ligabue-Braun. Dordrecht: Springer Netherlands, 2015. Pp. 1–15.
113. Khan H., Alam W., Alsharif K.F. et al. Alkaloids and colon cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications for cell cycle arrest. Molecules 2022;27(3):920. DOI: 10.3390/molecules27030920
114. Taub J.W., Buck S.A., Xavier A.C. et al. The evolution and history of vinca alkaloids: from the big bang to the treatment of pediatric acute leukemia. Pediatr Blood Cancer 2024;71(11):e31247. DOI: 10.1002/pbc.31247
115. Markman J., Zanotti K., Webster K. et al. Experience with the management of neutropenia in gynecologic cancer patients receiving carboplatin-based chemotherapy. Gynecol Oncol 2004;92(2):592–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.005
116. Markman M. Management of toxicities associated with the administration of taxanes. Exp Opin Drug Saf 2003;2(2):141–6. DOI: 10.1517/14740338.2.2.141
117. Beretta G.L., Cassinelli G., Rossi G. et al. Novel insights into taxane pharmacology: An update on drug resistance mechanisms, immunomodulation and drug delivery strategies. Drug Resist Updates 2025;81:101223. DOI: 10.1016/j.drup.2025.101223
118. Serpico A.F., Pisauro C., Grieco D. cGAS-dependent proinflammatory and immune homeostatic effects of the microtubule-targeting agent paclitaxel. Front Immunol 2023;14:1127623. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1127623
119. Kaneno R., Shurin G.V., Tourkova I.L. et al. Chemomodulation of human dendritic cell function by antineoplastic agents in low noncytotoxic concentrations. J Translat Med 2009;7(1):58. DOI: 10.1186/1479-5876-7-58
120. Pfannenstiel L.W., Lam S.S., Emens L.A. et al. Paclitaxel enhances early dendritic cell maturation and function through TLR4 signaling in mice. Cell Immunol 2010;263(1):79–87. DOI: 10.1016/j.cellimm.2010.03.001
121. Ramakrishnan R., Assudani D., Nagaraj S. et al. Chemotherapy enhances tumor cell susceptibility to CTL-mediated killing during cancer immunotherapy in mice. J Clin Invest 2010;120(4):1111–24. DOI: 10.1172/jci40269
122. Pellicciotta I., Yang C.P., Goldberg G.L. et al. Epothilone B enhances class I HLA and HLA-A2 surface molecule expression in ovarian cancer cells. Gynecol Oncol 2011;122(3):625–31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.007
123. Wanderley C.W., Colón D.F., Luiz J.P.M. et al. Paclitaxel reduces tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages to an M1 profile in a TLR4-dependent manner. Cancer Res 2018;78(20):5891–900. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-17-3480
124. Dos Santos Guimarães I., Ladislau-Magescky T., Tessarollo N.G. et al. Chemosensitizing effects of metformin on cisplatin- and paclitaxel-resistant ovarian cancer cell lines. Pharmacol Rep 2018;70(3):409–17. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.11.007
125. Pusztai L., Mendoza T.R., Reuben J.M. et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. Cytokine 2004;25(3):94–102. DOI: 10.1016/j.cyto.2003.10.004

126. Laha D., Grant R., Mishra P. et al. The role of tumor necrosis factor in manipulating the immunological response of tumor microenvironment. Front Immunol 2021;12:656908. DOI: 10.3389/fimmu.2021.656908
127. Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M. et al. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. Br J Cancer 2002;87(1):21–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600347
128. Sun Y., Ma X., Hu H. Application of nano-drug delivery system based on cascade technology in cancer treatment. Int J Mol Sci 2021;22(11):5698. DOI: 10.3390/ijms22115698
129. D'Incalci M., Badri N., Galmarini C.M. et al. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. Br J Cancer 2014;111(4):646–50. DOI: 10.1038/bjc.2014.149
130. Germano G., Frapolli R., Belgiovine C. et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. Cancer Cell 2013;23(2):249–62. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.01.008
131. Blackburn G.L. Metabolic considerations in management of surgical patients. Surg Clin North Am 2011;91(3):467–80. DOI: 10.1016/j.suc.2011.03.001
132. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. Практическая онкология 2016;17(2):62–73. DOI: 10.31917/1702062
Kadagidze Z.G., Chertkova A.I. The immune system and cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2016;17(2):62–73. (In Russ.). DOI: 10.31917/1702062
133. Hiam-Galvez K.J., Allen B.M., Spitzer M.H. Systemic immunity in cancer. Nat Rev Cancer 2021;21(6):345–59. DOI: 10.1038/s41568-021-00347-z
134. Zou W., Wolchok J.D., Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. Sci Transl Med 2016;8(328):328rv324. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7118
135. Tilsed C.M., Fisher S.A., Nowak A.K. et al. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. Front Oncol 2022;12:960317. DOI: 10.3389/fonc.2022.960317
136. Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор. Эффективная фармакотерапия 2020;16(33):58–75. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75
Novik A.V., Protsenko S.A., Baldueva I.A. The use of assessment of the state of the adaptive immune system in patients with malignant solid tumors as predictive or prognostic factors: a systematic review. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2020;16(33):58–75. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75
137. Артамонова Е.В. Место иммуномодуляторов в терапии рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2007;1(2):23–6.
Artamonova E.V. The place of immunomodulators in breast cancer therapy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2007;1(2):23–6. (In Russ.).
138. Сагакянц А.Б., Белякова Л.И., Шевченко А.Н. и др. Особенности локального иммунитета у пациентов с неинвазивно-мышечным раком мочевого пузыря различной степени злокачественности. Южно-Российский онкологический журнал 2022;3(4):58–66. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-6
Sagakyants A.B., Belyakova L.I., Shevchenko A.N. et al. Features of local immunity in patients with noninvasive muscular bladder cancer of varying degrees of malignancy. Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Oncology 2022;3(4):58–66. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-6
139. Стахеева М.Н., Эйдензон Д., Слонимская Е.М. и др. Взаимосвязь состояния иммунной системы как интегрированного целого с клиническим течением рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2011;2(44):11–9.
Staheeva M.N., Eidenzon D., Slonimskaya E.M. et al. The relationship of the state of the immune system as an integrated whole with the clinical course of breast cancer. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2011;2(44):11–9. (In Russ.).
140. Stakheyeva M., Eidenzon D., Slonimskaya E. et al. Integral characteristic of the immune system state predicts breast cancer outcome. Exp Oncol 2019;41(1):32–8.
141. Adhikary S., Pathak S., Palani V. et al. Current technologies and future perspectives in immunotherapy towards a clinical oncology approach. Biomedicines 2024;12(1):217. DOI: 10.3390/biomedicines12010217
142. Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Сибирский научный медицинский журнал 2023;43(2):15–28. DOI: 10.18699/SSMJ20230202
Rybkina V.L., Adamova G.V., Oslina D.S. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;43(2):15–28. DOI: 10.18699/SSMJ20230202
143. Fu Y., Tang R., Zhao X. Engineering cytokines for cancer immunotherapy: a systematic review. Front Immunol 2023;14:1218082. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1218082
144. Владимирова Л.Ю., Непомнящая Е.М., Подзорова Н.А. и др. Рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин-α1: влияние на эффективность неоадъювантной химиотерапии и неоангиогенез при раке молочной железы. Вопросы онкологии 2017;63(1):76–81. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-76-81
Vladimirova L.Yu., Nepomnyashchaya E.M., Podzorova N.A. et al. Recombinant tumor necrosis factor-thymosin-a1: effect on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and neoangiogenesis in breast cancer. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2017;63(1):76–81. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-76-81
145. Илюшин А.Л., Богдашин И.В., Алексанян А.З. и др. Интерферон-γ и опухолевый рост. Сибирский онкологический журнал 2023;22(4):118–27. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-118-127
Ilyushin A.L., Bogdashin I.V., Aleksanyan A.Z. et al. Interferon-γ and tumor growth. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(4):118–27. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-118-127
146. Исаева В.Г., Гривцова Л.Ю., Жовтун Л.П. и др. Противоопухолевый эффект рекомбинантного интерферона гамма в экспериментальной модели билатеральной солидной карциномы Эрлиха. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(2):111–9. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-111-119
Isaeva V.G., Grivtsova L.Y., Zhovtun L.P. et al. Antitumor effect of recombinant interferon-gamma in an experimental model of Ehrlich's bilateral solid carcinoma. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2022;9(2):111–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-111-119
147. Стахеева М.Н., Богдашин И.В., Тарабановская Н.А. и др. Клинический случай ингаляционного применения цитокинов у больной раком молочной железы с образованиями в легком неясного генеза. Иммунология 2024;45(3):321–8.
Staheeva M.N., Bogdashin I.V., Tarabanovskaya N.A. et al. A clinical case of inhaled cytokines in a breast cancer patient with lung tumors of unknown origin. Immunologiya = Immunology 2024;45(3):321–8. (In Russ.).
148. Galluzzi L., Vitale I., Warren S. et al. Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death. J Immunother Cancer 2020;8(1):e000337. DOI: 10.1136/jitc-2019-000337
149. Galluzzi L., Buqué A., Kepp O. et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. Cancer Cell 2015;28(6):690–714. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.012
150. Bailly C., Thuru X., Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times. NAR Cancer 2020;2(1):zcaa002. DOI: 10.1093/narcan/zcaa002

Вклад авторов
А.А. Федоренко: разработка концепции исследования, анализ научной литературы, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;
М.Р. Патышева: написание текста статьи, редактирование;
А.А. Федоров: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
М.Н. Стахеева: написание текста статьи, оценка научной достоверности и логичности изложения материала;
Н.В. Чердынцева: экспертиза данных и методологии исследования, редактирование;
Т.С. Геращенко: написание текста статьи, подготовка таблиц, редактирование.
Authors' contributions
A.A. Fedorenko: development of the research concept, analysis of scientific literature, article writing, preparation of illustrative material;
M.R. Patysheva: article writing, editing;
A.A. Fedorov: literature review on the topic of the article, article writing;
M.N. Stakheeva: article writing, assessing the scientific reliability and consistency of the presentation of the material;
N.V. Cherdyntseva: examination of data and research methodology, editing;
T.S. Gerashchenko: article writing, preparing tables, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.А. Федоренко / A.A. Fedorenko: https://orcid.org/0000-0003-3297-1680
М.Р. Патышева / M.R. Patysheva: https://orcid.org/0000-0003-2865-7576
А.А. Федоров / A.A. Fedorov: https://orcid.org/0000-0003-3297-1680
М.Н. Стахеева / M.N. Stakheyeva: https://orcid.org/0000-0003-0601-2240
Н.В. Чердынцева / N.V. Cherdyntseva: https://orcid.org/0000-0003-1526-9013
Т.С. Геращенко / T.S. Gerashchenko: https://orcid.org/0000-0002-7283-0092

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант No 22-75-10128).
Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 22-75-10128).

Статья поступила: 11.04.2025. **Принята к публикации:** 23.07.2025. **Опубликована онлайн:** 06.10.2025.
Article submitted: 11.04.2025. **Accepted for publication:** 23.07.2025. **Published online:** 06.10.2025.