

Использование методов иммунотерапии с применением дендритноклеточных вакцин в онкогинекологии

Г. В. Жукова[✉], Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина,
А. И. Шихлярова, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, Е. В. Шалашная,
Ю. А. Петрова, П. С. Качесова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ galya_57@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Разработка методов противоопухолевого лечения, направленных на восстановление системной и локальной иммунной регуляции, рассматривается в качестве наиболее перспективной стратегии в современной онкологии. Большой интерес представляют технологии с использованием дендритноклеточных вакцин (ДКВ), отличающиеся отсутствием токсичности и соответствующие фундаментальным иммунным механизмам противоопухолевой резистентности.

Цель исследования. Изучить эффективность методов иммунотерапии онкогинекологических заболеваний с использованием ДКВ и перспективные направления их развития

Материалы и методы. Проведен поиск литературы в библиографических реестрах MEDLINE, ClinicalTrial.gov., eLIBRARY и КиберЛенинка, с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar. Подавляющее большинство источников включены в базы данных Scopus и WoS. В настоящем обзоре рассмотрено более 60 работ на русском и английском языках, более 50 % которых опубликованы в течение последних пяти лет.

Результаты. Проанализированы сведения о результатах применения ДКВ при терапии распространенных форм рака шейки матки, рака эндометрия и рака яичников. Положительные эффекты ДКВ включают временную стабилизацию заболевания, увеличение продолжительности и качества жизни при распространенном злокачественном процессе, повышение эффективности химиотерапии после ДКВ, отдельные случаи частичной и полной ремиссии. Рассматривают причины недостаточной эффективности ДКВ, варианты сочетания данной технологии с другими методами иммунотерапии и традиционным противоопухолевым лечением. Невысокая эффективность ДКВ в отношении онкогинекологических заболеваний на современном этапе может быть обусловлена недостаточной разработанностью технологии и объективными сложностями преодоления механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора.

Заключение. Потенциал ДКВ как метода противоопухолевого лечения в настоящее время не реализован. Анализ современных достижений в области иммунотерапии, молекулярной биологии, нанотехнологий и подходов к активизации системных и локальных механизмов противоопухолевой резистентности позволяет определить направление дальнейших исследований, нацеленных на повышение эффективности ДКВ как важного компонента комплексного лечения онкогинекологических заболеваний.

Ключевые слова: иммунотерапия, дендритноклеточные вакцины, опухолеспецифические иммунные реакции, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников

Для цитирования: Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Шихлярова А. И., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Петрова Ю. А., Качесова П. С. Использование методов иммунотерапии с применением дендритноклеточных вакцин в онкогинекологии. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 59-74. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-6> EDN: HQWTVU

Для корреспонденции: Жукова Галина Витальевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 Линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, eLibrary SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, WoS ResearcherID: Y-4243-2016

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 03.07.2025; одобрена после рецензирования 26.11.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Шихлярова А. И., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Петрова Ю. А., Качесова П. С., 2025

Application of dendritic cell vaccine immunotherapy in gynecologic malignancies

G. V. Zhukova[✉], E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, A. I. Shikhlyarova, V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, E. V. Shalashnaya, Yu. A. Petrova, P. S. Kachesova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ galya_57@mail.ru

ABSTRACT

The development of antitumor strategies aimed at restoring systemic and local immune regulation is considered one of the most promising directions. Technologies based on dendritic cell vaccines (DCVs), characterized by minimal toxicity and alignment with fundamental immunological mechanisms of antitumor resistance, are of particular interest.

Purpose of the study. Is to evaluate the effectiveness of immunotherapeutic approaches for gynecologic malignancies using DCVs and to outline promising directions for further development.

Materials and methods. A literature search was conducted in the bibliographic registers MEDLINE, ClinicalTrial.gov., eLIBRARY and CyberLeninka, using the search systems PubMed, Google Scholar. The vast majority of the identified sources are indexed in Scopus and Web of Science. The review includes more than 60 publications in Russian and English, over 50 % of which were published within the past five years.

Results. The analysis summarizes data on the clinical outcomes of DCV-based therapy in advanced cervical cancer, endometrial cancer, and ovarian cancer. Reported beneficial effects include temporary disease stabilization, improved overall survival and quality of life in advanced malignancies, enhanced efficacy of subsequent chemotherapy, and occasional cases of partial or complete remission. The review also addresses potential reasons for the limited efficacy of DCVs, as well as possible combinations of this technology with other immunotherapeutic modalities and traditional anticancer treatments. The currently modest therapeutic effectiveness of DCVs in gynecologic cancers may be attributed both to the insufficient maturity of the technology and to inherent mechanisms of tumor immune evasion.

Conclusion. The therapeutic potential of DCVs has not yet been fully realized. Advances in immunotherapy, molecular biology, nanotechnology, and strategies for activating systemic and local antitumor resistance mechanisms provide a foundation for defining future research priorities aimed at improving the efficacy of DCVs as an important component of multimodal treatment for gynecologic malignancies.

Keywords: immunotherapy, dendritic cell vaccines, tumor-specific immune responses, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer

For citation: Zhukova G. V., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Moiseenko T. I., Menshenina A. P., Shikhlyarova A. I., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Shalashnaya E. V., Petrova Yu. A., Kachesova P. S. Application of dendritic cell vaccine immunotherapy in gynecologic malignancies. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 59-74. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-6> EDN: HQWTVU

For correspondence: Galina V. Zhukova – Dr. Sc. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: galya_57@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, eLibrary SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, WoS ResearcherID: Y-4243-2016

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 03.07.2025; approved after reviewing 26.11.2025; accepted for publication 28.11.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Способность системы малигнизированных клеток блокировать процессы иммунного надзора, наряду с их неограниченной пролиферативной активностью, особым метаболизмом, обеспечивающим приоритет в получении энергетических и пластических ресурсов организма, и утратой механизма контактного торможения, относится к наиболее значимым патогенетическим свойствам злокачественных опухолей [1]. Несмотря на широкое распространение и совершенствование методов элиминации опухолевых клеток с помощью лучевой и лекарственной терапии, а также расширение панели цитотоксических средств растительного происхождения (таксанов и некоторых других) [2], поиск методов противоопухолевого лечения, направленных на восстановление системной и локальной иммунной регуляции жизненного цикла клеток и развития тканей, закономерно рассматривается в качестве наиболее перспективной стратегии фундаментальной и клинической онкологии. В этой связи разработка новых эффективных методов иммунотерапии опухолей всегда вызывает особый интерес и большие надежды.

Цель исследования: анализ сведений о результатах применения активной иммунотерапии с использованием дендритноклеточных вакцин (ДКВ) в лечении пациенток с онкогинекологическими заболеваниями.

Общие сведения

о дендритноклеточных вакцинах

Как известно, различные клетки иммунной системы способны тем или иным способом осуществлять прямое повреждение злокачественно трансформированных клеток. Такие реакции были описаны для естественных киллерных клеток [3], В-лимфоцитов [4], нейтрофилов [5], моноцитов [6] и тканевых базофилов [7]. Активизировать эти клетки возможно не только с помощью различных цитокинов, но и с помощью эффективных алгоритмов системных воздействий на центральные структуры интегрированной нейроэндокриноиммунной системы [8] с помощью факторов различной природы, в том числе фитоиммунотенотаторов [2, 9], слабых электромагнитных излучений и биологически активных жидкостей [10]. Подходы, направленные на мобилизацию процессов, обеспечивающих указанные феномены, относятся к неспецифической

иммунотерапии и представляют несомненную теоретическую и практическую ценность.

В настоящее время разрабатывается целый ряд направлений иммунотерапии опухолей, связанных с прямой или опосредованной стимуляцией эффекторного звена иммунной системы, активность которого подавлена в условиях злокачественного роста. Первый в историческом плане вариант иммунотерапии опухолей был связан с бактериальными вакцинами [11], начало которому более 100 лет назад положило создание вакцины Вильяма Коли, успешно применявшейся при саркомах мягких тканей. В рамках широко распространенного на современном этапе направления иммунотерапии, связанного с запуском процессов антитело-зависимой цитотоксичности, используется терапия моноклональными антителами, способными усиливать через взаимодействие с Fc-рецептором противоопухолевые цитотоксические реакции не только Т-лимфоцитов, но и других элементов иммунной системы [12]. При иммунотерапии опухолей могут быть использованы цитотоксические лимфоциты, активированные различными способами *in vitro* [13], а также инфильтрирующие опухоль лимфоциты, экстрагированные из ткани опухоли конкретного пациента, размноженные *ex vivo* и реинфузированные тому же пациенту (TIL-терапия) [14]. Новые направления иммунотерапии опухолей, продемонстрировавшие в последние годы особенно высокую эффективность, объединены использованием генетически модифицированных Т-лимфоцитов, оснащенных рецепторами CAR-T или TCR-T, усиливающими способность этих иммунокомпетентных клеток целенаправленно уничтожать клетки опухолей [15]. В первом случае речь идет о гемобластозах и взаимодействии с поверхностно локализованными антигенами (АГ), а во втором – о некоторых солидных опухолях и нацеливании на внутриклеточные АГ. При некоторых злокачественных опухолях хороший результат был получен при включении в комплексное противоопухолевое лечение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) [16].

Между тем, приоритетной целью иммунотерапии опухолей следует считать достижение возможности эффективного управления опухолеспецифическими реакциями – разворачиванием процессов распознавания и презентации опухолевых антигенов (ОАГ), образованием высокоактивных опухолеспецифических Т-киллеров, способных массированно уничтожать трансформированные клетки путем

стимуляции апоптоза с быстрой и экономичной утилизацией остатков поврежденных опухолевых клеток, без развития токсических эффектов, характерных для некроза [17]. В связи с этим в ряду лечебных технологий активной иммунотерапии опухолей особый интерес вызывают методы использования ДКВ, поскольку именно дендритные клетки (ДК) являются наиболее эффективными АГ-презентирующими элементами иммунотерапии. Как известно, ДК происходят из стволовых костномозговых предшественников, организованы в сетевые ассоциации, широко распространены в организме, и вовлечены в механизмы иммунного надзора [18]. Эти профессиональные АГ-презентирующие клетки требуют минимальных количеств АГ для стимуляции пролиферации цитотоксических лимфоцитов и способны индуцировать лимфопролиферативный ответ в количестве в 100 раз меньшем, чем макрофаги и В-лимфоциты. Именно эти клетки способны мигрировать в лимфатические узлы и вызывать образование опухолеспецифических Т-киллеров [19]. Мобилизация ДК происходит под влиянием ОАГ, после фагоцитоза которых эти клетки перемещаются в лимфатические узлы. Одновременно происходит расщепление ОАГ на пептиды, которые связываются с молекулами главного комплекса гистосовместимости (HLA) на мембране ДК, а затем – их презентация другим клеткам иммунной системы.

Помимо патогенетического характера действия, персонализированные ДКВ отличаются низкой токсичностью и относительной простотой их создания [18, 19]. Подготовка ДКВ включает следующие основные этапы: выделение клеток-предшественниц из крови (моноциты) или костного мозга (CD34+ гемопоэтические стволовые клетки) пациента; стимуляция их созревания и дифференцировки до зрелых активированных ДК с помощью комплекса цитокинов (цитокинового «коктейля», или «коктейля созревания») и аутологических опухолевых антигенов (ОАГ) *ex vivo* и, наконец, реинфузия зрелых активированных ДК в организм того же пациента. Активированные ДК перемещаются в лимфатические узлы и осуществляют презентацию ОАГ для CD4+ и CD8+ Т-клеток, что приводит к разворачиванию адаптивного иммунного ответа. Менее распространенный подход связан с получением циркулирующих ДК *in vivo* посредством введения в организм таких факторов роста гемопоэтических клеток, как Flt3L и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF).

Выбор исходных клеточных форм для ДКВ, не совпадающих с популяцией эндогенных зрелых ДК, обусловлен гетерогенностью свойств последних, иммуносупрессивным характером их функционального профиля в условиях злокачественного роста, а также относительной простотой получения в достаточном количестве моноцитов периферической крови и стволовых предшественников ДК костномозгового происхождения [20]. Отдельной проблемой является выбор ОАГ и «коктейлей созревания» для получения зрелых и активных ДК с хорошей нацеленностью на злокачественные клетки. Зрелые ДК значительно отличаются от незрелых форм по молекулярным характеристикам, морфологии и функциональной активности [21]. Для усиления их иммуногенных свойств, помимо целого ряда цитокинов, используют различные адъюванты, в том числе бактериального и вирусного происхождения, ганглиозиды, рекомбинантные белки, иммуногенные пептиды, антиидиотипические моноклональные антитела, муцины (в частности, весьма перспективный АГ Muc1), а также генетическую и химическую модификацию части злокачественных клеток, лизатов опухоли и некоторые другие методы [18–20]. Состав адъювантов зависит от типа и локализации опухолей. Общие характеристики в разнообразных протоколах ДКВ, использованных разными авторами, касаются способа и частоты введения ДК (внутрикожно или подкожно, не менее 3–4 раз с интервалом в 1–2 нед.), а также разовой дозы (в среднем, 10^6 – 10^7 ДК).

Как уже отмечалось, при разработке технологий с использованием ДКВ, направленных на активизацию наиболее эффективных механизмов противоопухолевого иммунитета, конечной целью является достижение полной регрессии опухолей. На современном этапе эта цель не достигнута. Пожалуй, чаще всего случаи полного ответа на ДКВ наблюдались у больных меланомой, одной из наиболее агрессивных опухолей, имеющей крайне неблагоприятный прогноз, но часто отличающейся при этом высокой иммуногенностью [19, 22]. Как правило, относительное число таких случаев в пределах конкретного наблюдения не превышало 3–7 %. Более значительный результат – полная ремиссия у одной трети больных меланомой под влиянием ДКВ – был отмечен при долгосрочном наблюдении (более 6 лет) при введении вакцины уже после удаления первичной опухоли и резекции макрометастазов [23]. Изучение эффектов ДКВ при меланоме кожи проводилось

также и отечественными исследователями [24, 25]. Случаи полной регрессии опухолей других видов и локализаций, а также их метастазов под влиянием ДКВ наблюдались значительно реже [26].

На современном этапе показано, что при таких преимуществах, как очень низкая токсичность и безопасность для организма, известные к настоящему времени ДКВ, к сожалению, не смогли продемонстрировать достаточно выраженный и стабильный противоопухолевый эффект [19, 27]. Невысокую эффективность ДКВ связывают, в первую очередь, с недостаточной иммуногенностью ОАГ, выбранных для стимуляции ДК, иммуносупрессивным действием факторов опухолевого микроокружения и негативной селекцией в тимусе цитотоксических Т-лимфоцитов. Для снижения негативного влияния этих факторов и повышения эффективности лечения использование ДКВ сочетают с другими видами иммунотерапии. В частности, в качестве перспективной комбинации лечебных подходов рассматривают сочетание ДКВ с ИИКТ, TIL-терапией и терапией клетками с TCR/CAR-T [18].

Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии онкогинекологических заболеваний

Большое научно-практическое значение имеет вопрос о перспективах использовании иммунотерапии опухолей при онкогинекологических патологиях. Высокие показатели заболеваемости и смертности, остающиеся без заметного снижения в течение более чем десятилетнего периода, и низкая эффективность лечения женщин со злокачественными опухолями половых органов является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Несмотря на то, что рак шейки матки (РШМ) является единственным онкогинекологическим заболеванием с установленным этиологическим фактором (онкогенные формы вируса папилломы человека), эффективным скринингом и программами первичной и вторичной профилактики, в России и в мире растет заболеваемость РШМ, отмечена тенденция к «омоложению» данной патологии, а летальность в течение первого года после установления диагноза превышает десятую часть впервые выявленных случаев [28, 29]. Ситуация усугубляется в связи с недостаточной разработанностью алгоритмов предоперационной лучевой терапии, являющейся одним из основных методов лечения пациенток с распространенными формами РШМ [30].

Рак тела матки, или рак эндометрия (РЭ), явля-

ется наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием в развитых странах мира. В структуре женской заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2023 г. на его долю приходилось 8 %, что в 1,8 раз и более превышало показатели для РШМ и рака яичников (РЯ) [28]. Заболеваемость РЭ неуклонно растет из-за старения населения и факторов, связанных с ожирением. Наибольшие трудности в лечении закономерно связаны с распространенными формами заболевания. При этом значительная молекулярно-генетическая и гистологическая гетерогенность РЭ обуславливает большие различия в прогнозе течения заболевания, что потребовало создание дополнительной молекулярной классификации как необходимого условия для формирования алгоритмов персонализированного лечения РЭ, еще недостаточно разработанных к настоящему времени [31].

Смертность, связанная с развитием РЯ, является наиболее высокой в ряду онкогинекологических заболеваний [28, 32]. Резистентность к препаратам платины, формирующаяся у 75–90 % пациенток с этой патологией при повторении курсов лекарственной терапии, стремительное развитие метастазов в большом сальнике и органах малого таза вследствие слипания опухолевых клеток в серозную жидкость, преобладание случаев серозной карциномы, наиболее злокачественной формы РЯ, нивелируют шансы большинства пациенток даже на торможение злокачественного процесса и определяют высокую летальность среди этой категории больных.

Сведения об иммуногенности злокачественных новообразований женских половых органов [33, 34] являются дополнительным основанием для поиска эффективных методов иммунотерапии онкогинекологических заболеваний с применением ДКВ.

Рак шейки матки

На современном этапе в лечении злокачественных опухолей, локализованных в матке, ДКВ используются в качестве дополнительного метода и их применение весьма ограничено. В случае РШМ больше известно о включении в комплексное противоопухолевое лечение методов пассивной иммунотерапии, связанных с ингибированием иммунных контрольных точек [35], а также TIL-терапии [36]. Эти методы могут оказывать заметный эффект в случае некоторых диссеминированных форм РШМ.

В России экспериментально-клинические исследования с применением ДКВ при лечении РШМ проводились в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (г. Ростов-на-Дону). Была разработана ДКВ на основе моноцитов крови больных РШМ с использованием цитокинов GM-CSF, IL-4 и TNF- α , нагруженная лизатом клеток HeLa, для получения зрелых активированных форм ДК [37]. Эта ДКВ была применена в комплексном лечении больных РШМ с различной распространенностью процесса [38]. У пяти больных РШМ St T4aN1M1 (инвазия в мочевой пузырь, нижнюю треть мочеточников) при двухсторонних нефростомах, множественных отдаленных метастазах, высоком уровне эндогенной интоксикации, анемии III степени и кахексии ДКВ применяли с паллиативной целью в качестве единственного варианта лечения, с помощью которого удалось достичь стабилизации процесса в течение 6–12 мес. Средняя продолжительность жизни у этой группы больных составила 14,8 мес. У 11 больных с прогрессирующими после стандартного лечения формами РШМ введение ДКВ в сочетании с паллиативными курсами полихимиотерапии (ПХТ) в половине случаев позволило достичь стабилизации процесса. Время без прогрессирования и средняя продолжительность жизни у этих больных составили 15,8 и 32 мес. соответственно. У трех больных РШМ T2bN1M0 с первично неизлеченными опухолями после стандартной химиолучевой терапии введение ДКВ на фоне курсов ПХТ второй линии привело к их полной регрессии. В то же время авторы отмечают, что у 18 % исследованных пациенток проводимое лечение с использованием ДКВ не оказало заметного эффекта и не остановило прогрессирование болезни [39].

В группе инкурабельных больных и больных с прогрессирующими формами РШМ использование ДКВ позволило достичь заметного улучшения качества жизни по сравнению с результатами химиолучевого лечения за счет выраженного анальгезирующего и противовоспалительного эффектов. При этом купирование болевого синдрома наблюдалось после 2–3 введений ДКВ. Динамика иммунологических и биохимических показателей в крови больных, получавших ДКВ, свидетельствовала об улучшении системного гомеостаза после проведения не менее чем 6 циклов ДКВ. Наблюдалось повышение сниженных ранее уровней NK-, CD8+ Т-лимфоцитов, увеличение коэффициента соотношения Tm/Th0 лимфоцитов (клеток «памя-

ти» / «наивных» Т-лимфоцитов) среди CD4+ и CD8+ клеток, а также признаки восстановления функциональной активности альбумина, нормализации содержания молекул средней массы и показателей редокс-статуса крови [39].

Ранее аналогичные сведения о повышении эффективности противоопухолевого лечения и улучшении состояния больных РШМ под влиянием ДКВ были отражены в работах Santin A. D. и соавт. из Медицинского университета штата Арканзас (США) [40, 41]. Эта группа исследователей анализировала результаты использования различными авторами ДКВ на основе моноцитов крови, стимулированных GM-CSF и нагруженных онкопротеинами Е6 и Е7 вируса папилломы человека (ВПЧ), которые часто экспрессируются пораженными вирусом клетками опухолей. Выбранные онкопротеины рассматривались в качестве адекватных мишеней для терапевтических вакцин против инфицированных ВПЧ опухолевых клеток. В одной из работ приводятся результаты использования ДКВ у 18 пациенток с запущенным РШМ [40]. Эффект был получен в 4 случаях. У двух больных наблюдалась стабилизация процесса в течение года после вакцинации. Еще у двух пациенток после ПХТ, проведенной после вакцинации, была отмечена полная регрессия опухоли. Результаты второй фазы другого клинического испытания ДКВ, проведенного у 14 пациенток с запущенным или рецидивирующим РШМ, свидетельствовали о стабилизации процесса у 5 больных на сроки до 8 мес. после четырех введений ДКВ. При этом изменение иммунологических показателей указывало на развитие цитотоксических иммунных реакций у большинства пациенток. В этой же работе рассмотрен случай распространенного химиорезистентного РШМ с несколькими макрометастазами в легкие, стабилизации которого, а также частичной регрессии крупного метастаза в легкие и нормализации состояния на срок более года, удалось достичь в результате многократных вакцинаций. С помощью описанной ДКВ в сочетании с введением низких доз человеческого рекомбинантного ИЛ-2 у больных с резистентными к стандартному лечению формами РШМ, характеризующимися рецидивами и/или отдаленными метастазами, в двух из четырех случаев удалось временно сдерживать прогрессирование процесса, что позволило увеличить продолжительность жизни после начала лечения с 5 до 13 мес. Рассмотренные случаи применения ДКВ,

нагруженных онкобелками ВПЧ, у больных РШМ часто характеризовались корреляцией эффекта с выраженностью реакции гиперчувствительности замедленного типа, а также признаками активизации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и некоторых эффекторных элементов иммунотерапии. Авторы пришли к заключению о том, что низкая эффективность использованной ДКВ при распространенных прогрессирующих формах РШМ во многом может быть обусловлена иммуносупрессивным влиянием проведенных ранее курсов ПХТ и лучевой терапии, что создает объективные трудности для реализации потенциала ДКВ, и указывает на необходимость исследований у больных РШМ более ранних стадий и на более ранних этапах лечения.

Несколько позже было проведено исследование у больных РШМ st Ib и IIa после радикальной операции с использованием ДКВ в возрастающей дозе при стимуляции ДК не только рекомбинантными ОАГ ВПЧ16/18 E7, но и гемоцианином улитки (KLH, иммунологическая молекула-индикатор). После 5 введений ДКВ с интервалом в 3 недели у всех пациенток наблюдался CD4+Т-клеточный и В-клеточный ответ на вакцинацию. Был сделан вывод о безопасности и иммуногенности ДКВ, а также о целесообразности ее применения у пациентов с РШМ с ограниченной опухолевой нагрузкой или имеющих значительный риск рецидива опухоли [41]. Этот вывод был в определенной степени подтвержден исследованиями сотрудников госпиталя Шанхайского университета и госпиталя Университета города Сучжоу [42]. У больных плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой шейки матки, большинство из которых имели st. IIa или IIb, после операции в качестве адъювантного лечения применяли либо только химиотерапию (ХТ) (цисплатин), либо ХТ в сочетании с ДКВ. Особенностью применявшейся ДКВ было отсутствие выделенных ОАГ и включение в ее состав Т-киллеров, культивированных совместно с ДК. В случае сочетания ХТ с ДКВ было отмечено значительное улучшение иммунологических показателей, существенное снижение кумулятивной частоты рецидивов в течение 3 лет (в 2 раза), а также увеличение 3-годовой выживаемости (с 56,4 % до 80 %).

Сведения о единичных случаях успешного лечения распространенного РШМ с отдаленными метастазами, следующего за ДКВ, аналогичные описанному в статье Santin A. D. и соавт. [40], содержатся в работах других авторов. Так, в статье

сотрудников Института рака города Ченнаи (Индия) отмечен полный клинический ответ на введение вакцины с ДК, нагруженными лизатами аутологичной опухоли, и последующую ХТ с цисплатином у больной с отдаленными метастазами при РШМ, у которой затем не наблюдались признаки заболевания в течение более чем 6 лет [43]. Вопрос о причинах такой «избирательной» эффективности схем противоопухолевого лечения с включением ДКВ при распространенном процессе в шейке матки остается открытым.

В последние годы работы, посвященные использованию ДКВ в терапии РШМ, сосредоточены на поиске путей повышения эффективности таких вакцин, выявлении наиболее иммуногенных антигенов РШМ или способов их усиления [44], разработке методов более точного нацеливания эффекторных элементов иммунной системы на разные части опухоли с помощью нанотехнологий и оптимизации иммунного микроокружения РШМ [45]. На современном этапе эти исследования носят, преимущественно, экспериментальный характер.

Рак эндометрия

Использование ДКВ у больных РЭ на современном этапе распространено еще в меньшей степени, чем у пациенток с РШМ. Гораздо чаще в качестве перспективного метода лечения РЭ рассматривают пассивную иммунотерапию с применением ИИКТ [35, 46]. Это обусловлено довольно высокой эффективностью ИИКТ в отношении данной патологии. Показано, что РЭ с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-позитивный подтип РЭ) обладает высокой чувствительностью к ИИКТ – частота объективного ответа на введение пембролизумаба превышает 50 %. При этом и в случаях MSI-негативного РЭ целесообразно применение пембролизумаба, но уже в комбинации с ингибитором протеинкиназ леватинибом.

Нацеленность активной иммунотерапии с помощью ДКВ на восстановление фундаментальных защитных механизмов иммунного надзора и высокая эффективность ОАГ-зависимых процессов с участием Т-киллеров (в случае их сохранности), а также безопасность ДКВ для организма пациентов, некоторое время назад закономерно вызвали большой интерес исследователей, занимающихся разработкой методов противоопухолевой терапии РЭ. В немалой степени это было связано также и с ограниченными возможностями лечения

сарком матки и рецидивирующих карцином матки, особенно, серозной карциномы эндометрия [47, 48]. К 2014 г. насчитывалось еще достаточно мало работ (менее 10), посвященных изучению эффектов ДКВ при РЭ, каждая из которых была проведена всего на 1–6 пациентах [47]. Наиболее последовательно такие исследования были отражены в статьях уже упоминавшихся Santin A. D. и соавт. из Медицинского университета штата Арканзас. В одной из работ авторов этой группы описан результат, полученный у 65-летней пациентки с прогрессирующей химиорезистентной серозной карциномой эндометрия и метастазами в печень, заметно увеличившимися в размерах в течение 3 нед. перед началом лечения [49]. После 3 введений ДКВ раз в 3–4 нед. по динамике иммунологических показателей были отмечены признаки цитотоксического ответа Т-клеток, а по результатам компьютерной томографии – стабилизация размеров печеночных метастазов РЭ. По мнению авторов, такой недостаточно выраженный эффект ДКВ был обусловлен неспособностью активированных Т-клеток глубоко проникать в опухоль большой массы. Несколько позже эта группа исследователей опубликовала результаты изучения иммуногенного влияния аутологичных ДК, стимулированных опухолевым лизатом, свидетельствующие о способности ДКВ вызывать специфичный для аутологичной опухоли тела матки Т-клеточный ответ у 3 больных РЭ, без оценки его клинической эффективности [50].

В исследованиях Coosemans A. и соавт. из Лувенского ракового института (Бельгия), проведенных с использованием в качестве ОАГ продукта гена опухоли Вильямса-1 (WT1), обладающего иммуногенностью при РЭ, акцент также смещен на осуществимость и безопасность применения ДКВ у больных РЭ, при не вполне ясном клиническом эффекте [51, 52]. Так, была отмечена хорошая переносимость 4 еженедельных введений ДКВ 46-летней больной серозным РЭ на терминальной стадии. При этом наблюдалось увеличение числа WT1-специфических Т-клеток (в 2,5 раза) и снижение уровня маркера СА-125. В итоговом обзоре, опубликованном в 2014 г. [47], авторы констатировали, что иммунотерапия с помощью ДКВ при РЭ в рассматриваемый период находилась в зачаточном состоянии, вследствие недостаточности знаний о системных и локальных иммунных особенностях РЭ. В то же время, отметив очевидное негативное влияние иммуносупрессивных элементов микро-

окружения на эффективность ДКВ, они предположили, что наиболее перспективным подходом к иммунотерапии РЭ может явиться сочетание ДКВ и применение ИИКТ.

Следует признать, что в настоящее время еще не преодолен дефицит знаний об особенностях локальных и системных иммунных процессов при РЭ. Ситуация усугубляется значительной молекулярно-генетической и гистологической гетерогенностью РЭ, обуславливающей большие различия в прогнозе течения заболевания и затрудняющей разработку алгоритмов персонализированного лечения [31, 33]. Анализ доступной литературы позволяет прийти к выводу о незначительном прогрессе в развитии методов иммунотерапии РЭ с помощью ДКВ. В международных документах, содержащих рекомендации по лечению РЭ, не упоминается возможность использования активной иммунотерапии [53]. В то же время появляются отдельные работы о применении сочетания ХТ и ДКВ при лечении РЭ. В частности, сотрудники Медицинского центра в Неймингеме (Нидерланды) в поисковом исследовании изучили эффективность комбинации ХТ (карбоплатин/паклитаксел) и ДКВ с использованием в качестве ОАГ муцина-1 (MUC1) и сурвивина в отношении больных с метастатическим ЭР [54]. В силу тяжести заболевания в качестве положительного результата рассматривали возможность прохождения полного цикла лечения в соответствии с графиком без выраженных осложнений. Такой результат удалось достичь у пяти из семи пациенток. При этом изменение иммунологических показателей, свидетельствовавшие об антиген-специфических ответах, наблюдались только в двух случаях.

Эти результаты указывают на перспективность ДКВ в качестве компонента комплексного лечения РЭ и необходимость дальнейшей разработки эффективных алгоритмов их применения.

Рак яичников

Для РЯ как для онкогинекологической патологии, отличающейся наибольшей летальностью и резким преобладанием случаев развития химиорезистентности, поиск новых методов торможения роста и регрессии опухолей приобретает особую актуальность. Аналогично ситуации с РШМ и РЭ, ИИКТ являются наиболее распространенными факторами противоопухолевой иммунотерапии у больных РЯ [35, 55]. При этом чувствительность

опухолей яичников к действию ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1 тесно связана с наличием микросателлитной нестабильности, однако доля пациенток с MSI-позитивным распространенным РЯ составляет менее 10 %, что заметно ниже аналогичных показателей при РШМ и РЭ [35]. Таким образом, в настоящее время актуален поиск также и других иммунотерапевтических подходов к лечению РЯ. Положительная корреляция между содержанием зрелых ДК и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) в зоне опухоли и выживаемостью больных распространенным РЯ [34, 56] усиливает интерес к возможности применения ДКВ в лечении РЯ. У больных РЯ было проведено более значительное число исследований эффектов ДКВ, чем у пациенток с РШМ или РЭ.

Для РЯ, как и для опухолей большинства локализаций, пока нет полного описания ОАГ, однако известны некоторые из них, которые обладают достаточно высокой иммуногенностью. К ним относятся белок *cd2*, HER-2/*neu*, мезотелин, раковотестикулярные антигены, такие как NY-ESO-1, а также экспрессируемые клетками РЯ антиген меланомы семейства MAGE; поверхностный белок Sp17, муцин (MUC-16 и MUC-1), раковый антиген CA-125, универсальные опухолевые антигены, такие как сурвивин [56]. В рандомизированном открытом исследовании I/II фазы, проведенном сотрудниками Центра исследований рака яичников Университета Пенсильвании (США), оценивали эффекты на введения ДК, нагруженные пептидами Her2/*neu*, hTERT и PADRE, у 11 больных распространенным РЯ, находившихся после проведения курсов стандартного лечения в стадии ремиссии. ДКВ применяли в самостоятельном варианте или в сочетании с внутривенным введением циклофосфида в низкой дозе. Все пациентки также получили пневмококковую вакцину [57]. ДКВ с иммуногенными пептидами оказало различное влияние на исследованных больных. В двух случаях развился рецидив еще во время курса вакцинации. Девять пациенток получили полный курс ДКВ, включавший 4 введения. После этого у 3 больных рецидив был отмечен через 6, 17 и 26 мес., а у 6 пациенток не наблюдалось никаких признаков заболевания даже по прошествии 3 лет после лечения. Общая 3-летняя выживаемость составила 90 %, что можно было оценить как положительный результат. В группе больных, получавших циклофосфид, было отмечено незначительное улучшение выживаемости по сравнению с пока-

зателями в контрольной группе. Анализ иммунологических показателей свидетельствовал о слабо выраженных иммунных ответах на ДК с пептидной нагрузкой и существенном иммуносупрессивном влиянии вакцинация от пневмококка, что указывало на необходимость коррекции комбинации лечебных воздействий. В исследовании, проведенном группой по изучению ДКВ Японского общества инновационной клеточной терапии (J-SICT), у 56 больных распространенным РЯ после предшествующего стандартного лечения также были использованы ДК, нагруженные синтезированными пептидами [58]. По результатам исследования была отмечена безопасность ДКВ и наличие иммунного ответа, описан слабый клинический эффект. Также довольно скромный результат был получен другими авторами, изучавшими влияние ДКВ, в которой в качестве ОАГ был использован пептид опухоли Вильямса WT1 [59]. Применение такой вакцины только у одной из трех больных с химиорезистентным рецидивирующим РЯ привело к стабилизации опухолевого процесса и улучшения качества жизни.

Более выраженные клинические эффекты наблюдались при использовании лизатов аутологичных опухолей яичников и комбинации ДКВ с другими методами противоопухолевой терапии. При этом химическая модификация лизатов опухолей рассматривалась как способ повышения иммуногенности ОАГ, а, следовательно, и ДКВ в целом. В качестве наиболее показательного примера приводится результат одноцентрового исследования фазы I у 22 пациенток с рецидивирующим РЯ, в котором использовали ДКВ с ДК, стимулированными лизатом аутологичных опухолевых клеток, окисленным хлорноватистой кислотой (НОС) [60]. Полученную ДКВ вводили интранодально, длительно, до признаков прогрессирования заболевания или истощения иммунной реакции на ДКВ, в 3 режимах – отдельно, в сочетании с бевацизумабом, либо в сочетании с бевацизумабом и циклофосфамидом в низкой дозе. У половины исследованных больных была отмечена реакция Т-клеток на аутологичные опухолевые антигены (повышение продукции IFN- γ). Именно в этих случаях наблюдался наиболее выраженный клинический эффект. В итоге, у 2 пациенток был отмечен частичный ответ, у 13 больных наблюдалась стабилизация злокачественного процесса, сохранявшаяся в среднем 14 мес. Двухлетняя выживаемость в случае иммунологической реакции на ДКВ составила 100 %, в случае отсутствия такой реакции – только 25 %.

Наилучшие результаты были получены при сочетании ДКВ с бевацизумабом и циклофосфамидом.

Приведенные примеры иллюстрируют основные результаты лечения больных РЯ с помощью ДКВ. К сожалению, эти результаты не являются более значительными по сравнению с теми, которые были получены у пациенток с распространенным РЯ с помощью других методов иммунотерапии – цитокинотерапии [56, 61], использовании ИИКТ [35, 55, 58], лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL-терапия) и геномодифицированных Т-лимфоцитов с рецепторами TCR и CAR [56]. В то же время патогенетическое соответствие рассматриваемого подхода фундаментальным иммунным механизмам противоопухолевой резистентности, а также единичные случаи достижения выраженного опухолеспецифического иммунного ответа и полной ремиссии распространенного РЯ с помощью ДКВ [62], указывают на нереализованность потенциала ДКВ в отношении РЯ на современном этапе.

Результаты критического анализа полученного клинического материала [63, 64] свидетельствовали о том, что объективный уровень ответа на ДКВ при РЯ и опухолях других локализаций не превышает 15 %. При этом отсутствуют клинические испытания ДКВ фазы III, и большинство сведений о клинической эффективности поступает из клинических испытаний фазы I/II, которые основаны на краткосрочных критериях. Кроме того, клинические испытания противоопухолевых вакцин проводятся преимущественно с включением больных с IV стадией заболевания и зачастую при отсутствии успеха от стандартной терапии, то есть с наиболее тяжелым контингентом пациенток, что сильно ограничивает понимание потенциала и перспектив ДКВ. Трудности объективного анализа обусловлены также и различиями в применявшихся стратегиях ДКВ, начиная от используемого подтипа ДК, процесса производства вакцины, типа антигена и пути введения, и заканчивая видом комбинированной терапии, что затрудняет объективный сравнительный анализ. Дополнительные сложности связаны с отсутствием надежных прогностических биомаркеров для оценки реальной терапевтической эффективности ДКВ. Некоторые авторы также акцентируют внимание на экспериментальных данных, указывающих на функциональное преимущество ДК, полученных из костномозговых предшественников по сравнению с ДК на основе моноцитов крови, гораздо более часто используемых в клинических исследованиях [65].

Наиболее содержательные обзоры последних лет, посвященные использованию ДКВ в лечении РЯ, сосредоточены на анализе полученного экспериментально-клинического материала и поиске путей повышения эффективности применения данного подхода. Большое внимание уделено вопросам об иммуногенности ОАГ, используемых для активирования зрелых ДК, способам получения ОАГ, наиболее полно отражающих мутаном конкретных опухолей (т.е. набор соматических мутаций, характерный для конкретной опухоли, определяющий состав ее АГ), и выбору эффективного сочетания ДКВ с другими методами иммунотерапии с акцентом на сочетание ДКВ и ИИКТ для снижения иммунодепрессивного влияния микроокружения опухоли, а также включающими при необходимости ХТ и таргетную терапию [64, 65].

О перспективах применения дендритноклеточных вакцин в лечении онкогинекологических заболеваний

Пути повышения эффективности ДКВ в лечении онкогинекологических патологий во многом являются общими для опухолей различных локализаций. Как уже неоднократно упоминалось, в качестве наиболее важных рассматриваются вопросы о возможности получения адекватных наборов персонализированных высокоиммуногенных ОАГ, необходимости углубленного сравнительного изучения эффектов ДКВ, основанных на моноцитах крови и на костномозговых предшественниках, подборе адъювантов для улучшения свойств ОАГ и ДК, способах преодоления иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения, нивелирующего активность опухолеспецифических Т-киллеров, разработке алгоритмов сочетания ДКВ с другими методами иммунотерапии, таргетной терапией и химиолучевой терапией опухолей, а также о поиске биомаркеров эффективности ДКВ, способов оптимизации иммунного микроокружения, критериев рационального подбора пациентов и этапа комплексного противоопухолевого лечения для обеспечения наиболее выраженного эффекта ДКВ [15, 19, 64].

В последние годы разрабатывается ряд вакцин нового поколения ДКВ, предусматривающих имплантацию биосовместимых материалов как платформы для локализованной доставки антигенов и стимуляции активности ДК (biomaterial-based DC vaccines), нагруженных фрагментами опухолевых

клеток после их гибели в результате иммунных процессов (immunogenic cell death-inducing DC vaccines), включающих мРНК опухолевого антигена (mRNA-pulsed DC vaccines), малые внеклеточные везикулы, высвобождаемые ДК (DC small extracellular vesicle (sEV)-based DC vaccines) или экзосомы стволовых опухолевых клеток (tumor sEV-based DC vaccines) и некоторые другие ДКВ [18, 20]. При выяснении вопроса о комбинации ДКВ с другими методами для преодоления сложностей, обусловленных гетерогенностью опухоли, недостаточной активностью ДК, созревающих *ex vivo*, иммуносупрессивным влиянием элементов микроокружения опухоли, осложнениями цитокиновой терапии и некоторыми другими проблемами, целесообразно рассмотреть применение нанотехнологий, разрабатываемых в настоящее время [66]. Использование наноформ липосомальных РНК-вакцин, кодирующих высокоактивные неоантигены и адъюванты, позволит обеспечить необходимую адресность влияния на эффекторные элементы иммунной системы, свойства микроокружения опухоли и различные участки опухолей, отличающихся высокой гетерогенностью молекулярно-генетических и пролиферативных характеристик, а также осуществить воздействие на ДК *in vivo*, сохраняя естественные условия для инициации опухолеспецифических иммунных процессов в условиях контролируемого и пролонгированного высвобождения действующих факторов. По нашему мнению, еще одним перспективным направлением является разработка способов сочетания ДКВ с активизацией неспецифических иммунных механизмов, осуществляемых через центры нейроэндокриноиммунной регуляции или путем взаимодействия опухолеспецифических процессов и системы врожденных лимфоидных клеток [10, 67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активная иммунотерапия опухоли, связанная с применением ДКВ, является направлением, потенциал которого в настоящее время не реализован. Отсутствие токсичности и патогенетическое соответствие данной технологии фундаментальным механизмам противоопухолевой резистентности позволяет рассматривать ее в качестве перспективного и безопасного для организма онкологических больных подхода к противоопухолевому лечению. Распространенность онкогинекологических патологий, высокие заболеваемость и смертность, быстрое бессимптомное развитие и метастазирование, высокая частота рецидивов и формирования лекарственной резистентности, а также иммуногенность злокачественных опухолей женской половой системы указывают на необходимость разработки новых методов лечения с включением иммунотерапевтических стратегий. Невысокая эффективность ДКВ в отношении онкогинекологических заболеваний на современном этапе обусловлена недостаточной разработанностью технологии и объективными сложностями преодоления механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора. Анализ накопленного материала по использованию этого метода при раке шейки матки, раке эндометрия и раке яичников и сведений о современных достижениях в области иммунотерапии, разработки молекулярно-генетических методов, нанотехнологий и подходов к активизации системных и локальных механизмов противоопухолевой резистентности позволяет определить направление дальнейших исследований, нацеленных на повышение эффективности применения ДКВ как важного компонента комплексного лечения онкогинекологических заболеваний.

Список источников

1. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
2. Кит О. И., Жукова Г. В., Толкачев О. Н., Сидельников Н. И., Фадеев Н. Б., Лукбанова Е. А., Шихлярова А. И. Противоопухолевые факторы природного происхождения и исследований) некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии (обзор литературы с включением результатов собственных). *Вопросы онкологии.* 2022;68(5):527–538. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-527-538>
3. Wu SY, Fu T, Jiang YZ, Shao ZM. Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Mol Cancer.* 2020;19(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01238-x>
4. Tao H, Lu L, Xia Y, Dai F, Wang Y, Bao Y, et al. Antitumor effector B cells directly kill tumor cells via the Fas/FasL pathway and are regulated by IL-10. *Eur J Immunol.* 2015;45(4):999–1009. <https://doi.org/10.1002/eji.201444625>

5. Yao J, Ji L, Wang G, Ding J. Effect of neutrophils on tumor immunity and immunotherapy resistance with underlying mechanisms. *Cancer Commun (Lond)*. 2025;45(1):15–42. <https://doi.org/10.1002/cac2.12613>
6. Ковалева О. В., Подлесная П. А., Грачев А. Н. Цитотоксическая активность макрофагов и ее роль в патогенезе опухолей. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(1):13–20. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-008>
7. Aponte-López A, Muñoz-Cruz S. Mast Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1273:159–173. https://doi.org/10.1007/978-3-030-49270-0_9
8. Акмаев И. Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития. *Успехи физиологических наук*. 2003;34(4):4–15.
9. Бочарова О. А., Карпова Р. В., Бочаров Е. В., Вершинская А. А., Барышникова М. А., Казеев И. В., и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии. (часть 1). *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;19(2):13–21. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21>
10. Garkavi LH, Zhukova GV, Shikhliarova AI, Evstratova OF, Barteneva TA, Gudzkova TN, et al. Antitumor action and other regulatory effects of low-intensity electromagnetic and chemical factors in an experiment. *Biophysics*. 2014;59(6):944–953. <https://doi.org/10.1134/s0006350914060037>
11. Zhou M, Tang Y, Xu W, Hao X, Li Y, Huang S, Xiang D, Wu J. Bacteria-based immunotherapy for cancer: a systematic review of preclinical studies. *Front Immunol*. 2023;14:1140463. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1140463>
12. Гринько Е. К., Донецкова А. Д. Основные подходы к применению моноклональных антител в иммунотерапии злокачественных новообразований. *Иммунология*. 2024;45(3):355–366. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024-45-3-355-366>
13. Zhu Y, Meng M, Hou Z, Wang W, Li L, Guan A, et al. Impact of cytotoxic T lymphocytes immunotherapy on prognosis of colorectal cancer patients. *Front Oncol*. 2023;13:1122669. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1122669>
14. Hong H, He Y, Li Y, Shen Y, Qu Y. Clinical trial landscape for TIL therapy: emerging insights and future directions in oncology. *J Transl Med*. 2024;22(1):1008. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05826-z>
15. Hiltensperger M, Krackhardt AM. Current and future concepts for the generation and application of genetically engineered CAR-T and TCR-T cells. *Front Immunol*. 2023;14:1121030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1121030>
16. Сидорова С. С., Юкальчук Д. Ю., Пономаренко Д. М., Сидоров С. П., Казакова И. И., Тюменцева Е. С. Комбинация таргетной и иммунотерапии в первой линии метастатического светлоклеточного рака почки. Клинический случай. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(35):16–21. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-35-16-21>
17. Janeway CA, Travers JP, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 5th edition. The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001.
18. Sareen G, Mohan M, Mannan A, Dua K, Singh TG. A new era of cancer immunotherapy: vaccines and miRNAs. *Cancer Immunol Immunother*. 2025;74(5):163. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04011-5>
19. Филин И. Ю., Китаева К. В., Ризванов А. А., Соловьева В. В. Современное состояние и перспективы развития иммунотерапии онкологических заболеваний с применением дендритных вакцин. *Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки*. 2022;164(3):347–366. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2022.3.347-366>
20. Salah A, Wang H, Li Y, Ji M, Ou WB, Qi N, Wu Y. Insights Into Dendritic Cells in Cancer Immunotherapy: From Bench to Clinical Applications. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:686544. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.686544>
21. Kim MK, Kim J. Properties of immature and mature dendritic cells: phenotype, morphology, phagocytosis, and migration. *RSC Adv*. 2019;9(20):11230–11238. <https://doi.org/10.1039/c9ra00818g>
22. Sorino C, Iezzi S, Ciuffreda L, Falcone I. Immunotherapy in melanoma: advances, pitfalls, and future perspectives. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1403021. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1403021>
23. Wilgenhof S, Corthals J, Van Nuffel AM, Benteyn D, Heirman C, Bonehill A, et al. Long-term clinical outcome of melanoma patients treated with messenger RNA-electroporated dendritic cell therapy following complete resection of metastases. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(3):381–388. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1642-8>
24. Балдуева И. А., Новик А. В., Моисеенко В. М., Нехаева Т. Л., Данилова А. Б., Данилов А. О., и др. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом у больных с меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2012;58(2):212–221.
25. Фадеев Ф. А., Замятин А. В., Седнева-Луговец Д. В., Микеров И. А., Губаева О. В. Получение дендритных клеток для терапии онкологических заболеваний. *Вестник Уральской медицинской академии науки*. 2020;17(4):347–353. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2020-17-4-347-353>

26. Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zöller G, Zobywalski A, Brossart P, et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med*. 2000 Mar;6(3):332-6. doi: 10.1038/73193. Retraction in: *Nat Med*. 2003;9(9):1221. <https://doi.org/10.1038/nm0903-1221a>
27. Lee KW, Yam JWP, Mao X. Dendritic Cell Vaccines: A Shift from Conventional Approach to New Generations. *Cells*. 2023; 12(17):2147. <https://doi.org/10.3390/cells12172147>
28. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с.
Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
29. Kremer WW, Dick S, Heideman DAM, Steenbergen RDM, Bleeker MCG, Verhoeve HR, et al. Clinical Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Is Associated with Absence of FAM19A4/miR124-2 DNA Methylation (CONCERVE Study). *J Clin Oncol*. 2022;40(26):3037–3046. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02433>
30. Столбовой А. В., Ислим Н., Лойко И. Е., Зверева Д. П., Собина С.С. Проблемы в лечении рака шейки матки. Клинический разбор в общей медицине. 2024;5(7):59–68. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.7.00448>
31. Anca-Stanciu MB, Manu A, Olinca MV, Coroleucă C, Comandașu DE, Coroleuca CA, et al. Comprehensive Review of Endometrial Cancer: New Molecular and FIGO Classification and Recent Treatment Changes. *J Clin Med*. 2025;14(4):1385. <https://doi.org/10.3390/jcm14041385>
32. Motohara T, Yoshida G.J., Katabuchi H. The hallmarks of ovarian cancer stem cells and niches: Exploring their harmonious interplay in therapy resistance. *Semin Cancer Biol*. 2021 Dec;77:182–193. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.038>
33. Longoria TC, Eskander RN. Immunotherapy in endometrial cancer – an evolving therapeutic paradigm. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2015;2:11. <https://doi.org/10.1186/s40661-015-0020-3>
34. Truxova I, Kasikova L, Hensler M, Skapa P, Laco J, Pecan L, et al. Mature dendritic cells correlate with favorable immune infiltrate and improved prognosis in ovarian carcinoma patients. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 4;6(1):139. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0446-3>
35. Румянцев А. А., Анохин А. Ю. Роль иммунотерапии в лечении метастатических и рецидивирующих новообразований женской репродуктивной системы. *Медицинский совет*. 2021;(9):76–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-76-86>
36. Zhang W, Liu Y-M, Li D, Liu S, Cai X-J, Tang J-Y, et al. Research progress on tumor-infiltrating lymphocyte therapy for cervical cancer. 2025; *Front. Immunol*. 16:1524842. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1524842>
37. Водолажский Д. И., Меньшенина А. П., Двадненко К. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бахтин А. В., и др. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. *Фундаментальные исследования*. 2015;1-4:716–720.
38. Меньшенина А. П., Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Моисеенко Т. И., Ушакова Н. Д., Франциянц Е. М., и др. Новые возможности иммунокоррекции у больных раком шейки матки в комплексном лечении. *Российский онкологический журнал*. 2021;24(1):115–122. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-373-noo>
39. Меньшенина А.П. Новые подходы к лечению больных распространенным раком шейки матки. Дисс. Ростов-на-Дону, 2022.
40. Santin AD, Bellone S, Palmieri M, Ravaggi A, Romani C, Tassi R, et al. 618 Hpv16/18 E7-Pulsed Dendritic Cell Vaccination in Patients With Recurrent Cervical Cancer Refractory to Standard Salvage Therapy. *Gynecol Oncol*. 2006; 100(3):469–478. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.09.040>
41. Santin AD, Bellone S, Palmieri M, Zanolini A, Ravaggi A, Siegel ER, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage IB or IIA cervical cancer patients: a phase I escalating-dose trial. *J Virol*. 2008;82(4):1968–1979. <https://doi.org/10.1128/JVI.02343-07>
42. Chen B, Liu L, Xu H. Effectiveness of immune therapy combined with chemotherapy on the immune function and recurrence rate of cervical cancer. *Exp Ther Med*. 2015;9:1063–1067. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2217>
43. Ramanathan P, Ganeshraja S, Raghavan RK, Singh SS, Thangarajan R. Development and clinical evaluation of dendritic cell vaccines for HPV related cervical cancer – a feasibility study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(14):5909–5916. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.14.5909>
44. Dhandapani H, Jayakumar H, Seetharaman A, Singh SS, Ganeshraja S, Jagadish N, et al. Dendritic cells matured with recombinant human sperm associated antigen 9 (rhSPAG9) induce CD4+, CD8+ T cells and activate NK cells: a potential candidate molecule for immunotherapy in cervical cancer. *Cancer Cell Int*. 2021 Sep 7;21(1):473. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01951-7>

45. Zhou X, Lian H, Li H, Fan M, Xu W, Jin Y. Nanotechnology in cervical cancer immunotherapy: Therapeutic vaccines and adoptive cell therapy. *Front Pharmacol.* 2022;13:1065793. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1065793>
46. Di Dio C, Bogani G, Di Donato V, Cuccu I, Muzii L, Musacchio L, et al. The role of immunotherapy in advanced and recurrent MMR deficient and proficient endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2023;169:27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.11.031>
47. Coosemans A, Tuyaerts S, Vanderstraeten A, Vergote I, Amant F, Van Gool SW. Dendritic cell immunotherapy in uterine cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):1822–1827. <https://doi.org/10.4161/hv.28716>
48. Agarwal A, Yadav S, Dusane R, Menon S, Rekhi B, Deodhar KK. Endometrial serous carcinoma: A retrospective review of histological features & their clinicopathological association with disease-free survival & overall survival. *Indian J Med Res.* 2022;156(1):83–93. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_697_20
49. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Bellone S, Cowan C, Coke C, Pecorelli S, et al. Development and therapeutic effect of adoptively transferred T cells primed by tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells in a patient with metastatic endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 49(3):194–203. <https://doi.org/10.1159/000010246>
50. Santin AD, Bellone S, Ravaggi A, Roman JJ, Pecorelli S, Parham GP, Cannon MJ. Induction of tumour-specific CD8(+) cytotoxic T lymphocytes by tumour lysate-pulsed autologous dendritic cells in patients with uterine serous papillary cancer. *Br J Cancer.* 2002;86(1):151–157. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600026>
51. Coosemans A, Wölfl M, Berneman ZN, Van Tendeloo V, Vergote I, Amant F, Van Gool SW. Immuno-logical response after therapeutic vaccination with WT1 mRNA-loaded dendritic cells in end-stage endometrial carcinoma. *Anticancer Res.* 2010;30:3709–3714.
52. Coosemans A, Vanderstraeten A, Tuyaerts S, Verschuere T, Moerman P, Berneman ZN, et al., VAN Gool SW. Wilms' Tumor Gene 1 (WT1)-loaded dendritic cell immunotherapy in patients with uterine tumors: a phase I/II clinical trial. *Anticancer Res.* 2013; 33:5495–5500.
53. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Hum Reprod Open.* 2023 Feb 6;2023(1):hoac057. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac057>.
54. Koenenman BJ, Schreiber G, Gorris MAJ, Hins-de Bree S, Westdorp H, Ottevanger PB, de Vries IJM. Dendritic cell vaccination combined with carboplatin/paclitaxel for metastatic endometrial cancer patients: results of a phase I/II trial. *Front Immunol.* 2024;15:1368103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1368103>
55. Глузман М. И., Тюкавина Н. В., Руденко Д. С., Орлова Р. В. Иммуноterapia рака яичников: нестандартное решение – нестандартный ответ. Клинический случай в онкологии. 2023;1(1):49–55. <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-49-55>
56. Шубина И. Ж., Грицай А. Н., Мамедова Л. Т., Соколов Н. Ю., Кузнецов С. А., Возможности иммунотерапии при раке яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013;3–4:110–113. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-3-4-110-113>
57. Chu CS, Boyer J, Schullery DS, Gimotty PA, Gamerman V, Bender J, et al. Phase I/II randomized trial of dendritic cell vaccination with or without cyclophosphamide for consolidation therapy of advanced ovarian cancer in first or second remission. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012;61(5):629–641. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-48>
58. Kobayashi M, Chiba A, Izawa H, Yanagida E, Okamoto M, Shimodaira S, et al. DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). The feasibility and clinical effects of dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized pep-tides for recurrent ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2014;7:48. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-48>
59. Zhang W, Lu X, Cui P, Piao C, Xiao M, Liu X, et al. Phase I/II clinical trial of a Wilms' tumor 1-targeted dendritic cell vaccination-based immunotherapy in patients with advanced cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(1):121–130. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2257-2>
60. Chiang CL, Kandalaft LE, Tanyi J, Hagemann AR, Motz GT, Svoronos N, et al. A dendritic cell vaccine pulsed with autologous hypochlorous acid- oxidized ovarian cancer lysate primes effective broad antitumor immunity: from bench to bedside. *Clin Cancer Res.* 2013 Sep 1;19(17):4801–4815. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1185>
61. Vlad AM, Budiu RA, Lenzner DE, Wang Y, Thaller JA, Colonello K, et al. A phase II trial of intraperitoneal interleukin-2 in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb;59(2):293–301. <https://doi.org/10.1007/s00262-009-0750-3>
62. Sasada A, Abe M, Abe H. A case of advanced ovarian cancer effectively treated with a combination of multi-peptide dendritic cell immunotherapy, surgery, and chemotherapy. *Personalized Medicine Universe.* 2017;6:28–30. <https://doi.org/10.1016/j.pmu.2017.04.003>

63. Guo Q, Yang Q, Li J, Liu G, Nikoulin I, Jia S. Advanced clinical trials of dendritic cell vaccines in ovarian cancer. *J Investig Med*. 2020;68(7):1223–1227. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001355>
64. Caro AA, Deschoemaeker S, Allonsius L, Coosemans A, Laoui D. Dendritic Cell Vaccines: A Promising Approach in the Fight against Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):4037. <https://doi.org/10.3390/cancers14164037>
65. Zhang X, He T, Li Y, Chen L, Liu H, Wu Y, Guo H. Dendritic Cell Vaccines in Ovarian Cancer. *Front Immunol*. 2021 Jan 25;11:613773. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.613773/BIBTEX/>
66. Dang BN, Kwon TK, Lee S, Jeong JH, Yook S. Nanoparticle-based immunoengineering strategies for enhancing cancer immunotherapy. *J Control Release*. 2024;365:773–800. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.12.007>
67. Mehrani Y, Morovati S, Keivan F, Sarmadi S, Shojaei S, Forouzanpour D, et al. Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines: The Impact of Modulating Innate Lymphoid Cells on Anti-Tumor Efficiency. *Cells*. 2025;14(11):812. <https://doi.org/10.3390/cells14110812>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, eLibrary SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, WoS ResearcherID: Y-4243-2016

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., доцент, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus AuthorID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>, eLibrary SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, eLibrary SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, eLibrary SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus AuthorID: 6507723229, WoS ResearcherID: Y-6275-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816

Шалашная Елена Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, eLibrary SPIN: 2752-0907, AuthorID: 476958, Scopus AuthorID: 55144159900, WoS ResearcherID: AAE-4085-2022

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Качесова Полина Сергеевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, eLibrary SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595, Scopus AuthorID: 55144158500, WoS ResearcherID: AAF-3998-2019

Вклад авторов:

Жукова Г. В. – поиск и анализ литературы, написание текста;

Франциянц Е. М. – разработка концепции, научное редактирование;

Каплиева И. В. – разработка концепции, научное редактирование;

Моисеенко Т. И. – участие в изучении эффектов дендритноклеточных вакцин у больных раком шейки матки, анализе литературы, научное редактирование;

Меньшенина А. П. – изучение эффектов дендритноклеточных вакцин у больных раком шейки матки, научное редактирование;

Шихлярова А. И. – участие в поиске и анализе литературы, научное редактирование;

Бандовкина В. А. – участие в поиске и анализе литературы;

Сурикова Е. И. – участие в поиске и анализе литературы;

Шалашная Е. В. – участие в поиске и анализе литературы;

Петрова Ю. А. – участие в поиске и анализе литературы;

Качесова П. С. – участие в поиске и анализе литературы.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.