

# Технологии клеточной иммунотерапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями

К.С.Титов<sup>1,2</sup>, Л.В.Демидов<sup>1,3</sup>, И.Ж.Шубина<sup>1</sup>,  
В.А.Хайленко<sup>1,2</sup>, М.В.Киселевский<sup>1</sup>, А.С.Вихрова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва  
(директор — акад. РАН и РАМН, проф. М.И.Давыдов);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва  
(ректор — проф. А.Г.Камкин);

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова  
(ректор — чл.-кор. РАМН, проф. П.В.Глыбочко)

В работе проведена оценка клинической эффективности и безопасности применения методов клеточной противоопухолевой иммунотерапии — вакцин на основе аутологических дендритных клеток и аллогенных лимфокин-активированных киллерных (ЛАК) клеток в комбинации с рекомбинантным интерлейкином-2 (ИЛ-2). В исследование были включены пациенты с меланомой кожи III–IV стадий и больные с опухолевыми серозитами, резистентные к системной противоопухолевой терапии. Сделано заключение о безопасности, иммунологической компетентности и умеренной эффективности вакцины на основе дендритных клеток у больных с меланомой кожи в терапевтическом и профилактическом режимах. Показано также, что внутриспиральная ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапия высокоэффективна и хорошо переносима при лечении больных с опухолевыми серозитами.

*Ключевые слова:* клеточная иммунотерапия, дендритные клетки, интерлейкин-2, ЛАК-клетки

## Technologies of Cell Immunotherapy in Treatment of Cancer Patients

K.S.Titov<sup>1,2</sup>, L.V.Demidov<sup>1,3</sup>, I.Zh.Shubina<sup>1</sup>,  
V.A.Khaylenko<sup>1,2</sup>, M.V.Kiselevsky<sup>1</sup>, A.S.Vikhrova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow  
(Director — Acad. of RAS and RAMS, Prof. M.I.Davydov);

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow  
(Rector — Prof. A.G.Kamkin);

<sup>3</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University  
(Rector — Corr. Member of RAMS, Prof. P.V.Glybochko)

The study evaluated clinical efficacy and safety of the use of cells antitumor immunotherapy methods — vaccines based on autologous dendritic and allogenic LAK-cells in combination with recombinant interleukin-2 (IL-2). The clinical study involved cancer patients with skin melanoma of grades III–IV and patients with metastatic effusions resistant to systemic chemotherapy. The data led to the conclusion of safety, immune competence and reasonable effectiveness of DC-based vaccines in therapeutic and prophylactic schemes in patients with skin melanoma. The results showed that intra-cavity IL-2/LAK-immunotherapy was highly effective and well tolerated in treatment of patients with metastatic effusions.

*Key words:* cell immunotherapy, dendritic cells, interleukin-2, LAK-cells

**В** последнее время лечение с применением клеточной иммунотерапии все чаще эффективно исполь-

зуют в онкологии. Накопленные за последние несколько десятилетий данные убедительно свидетельствуют об определенной роли иммунной системы организма при возникновении, развитии и прогрессии злокачественных новообразований [1, 2]. У многих онкологических больных отмечен противоопухолевый клеточный и (или) гуморальный иммунный ответ на опухоль-ассоциированные антигены [3].

Тем не менее опухолевые клетки могут «ускользнуть» от иммунобиологического надзора и активно пролиферировать. Недостаточная эффективность иммунной системы при злокачественных новообразованиях обусловлена

### Для корреспонденции:

Титов Константин Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, хирург-онколог отделения биотерапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23  
Телефон: (499) 324-9004  
E-mail: ks-titov@mail.ru

Статья поступила 06.02.2014, принята к печати 20.02.2014

не только особенностями опухолевых клеток (отсутствием специфических антигенов, быстрым делением, гетерогенностью, их устойчивостью к цитотоксическому действию эффекторов противоопухолевого иммунитета и т.п.), но также и низким уровнем активации цитотоксических лимфоцитов и плохой биодоступностью самой опухоли. Кроме того, опухолевые клетки секретируют иммуносупрессорные факторы, угнетающие киллерную активность и пролиферацию лимфоцитов [4].

Для повышения эффективности системы противоопухолевого иммунитета используют различные иммуномодуляторы и активированные иммунокомпетентные клетки. Одним из наиболее популярных методов иммунотерапии является противоопухолевая дендритно-клеточная (ДК) вакциноterapia [5–7]. Однако многочисленные клинические исследования по противоопухолевым вакцинам, применяемым при лечении солидных злокачественных опухолей, продемонстрировали интересные, но довольно скромные результаты, и только некоторые вакцины успешно прошли все этапы клинических исследований и были зарегистрированы для лечения определенных видов опухолей за рубежом. В связи с этим изучение противоопухолевой ДК-вакцины при меланоме кожи, для которой выявлено большое количество опухоль-ассоциированных антигенов, представляется перспективным подходом клеточной иммунотерапии в онкологии.

Другой интересный метод клеточной терапии — адоптивная (от англ. *adoptive* — **привнесенный**) иммунотерапия — основан на экстракорпоральной генерации в присутствии рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) лимфокин-активированных киллеров (ЛАК) с их последующим введением в организм больного. Для реализации лизиса клеток-мишеней ЛАК, как и натуральным киллерам, не нужна антигенная презентация, сигналом для киллинга служит отсутствие или слабая экспрессия на опухолевых клетках главного комплекса гистосовместимости (англ. HLA, Human Leucocyte Antigens). Нередко низко- и недифференцированные опухолевые клетки на различных стадиях своей прогрессии теряют HLA и, соответственно, становятся уязвимыми для натуральных киллеров и ЛАК. Группа американских ученых во главе со Стивом Розенбергом в начале 90-х гг. прошлого столетия проводила первые клинические исследования системного введения ИЛ-2 в комбинации с ЛАК-клетками. Клиническая эффективность данного вида клеточной терапии составила не более 20–25% [8, 9].

В последние годы появились новые сведения об эффективном применении ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии при различных злокачественных новообразованиях [10, 11]. Наилучшие клинические эффекты были получены при локальных введениях ИЛ-2 и ЛАК, в частности при внутрисплетальном лечении опухолевых серозитов [12, 13]. Внутрисплетальное введение ИЛ-2 и аутологичных ЛАК-клеток продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость, при этом в наиболее крупном исследовании общий объективный ответ на внутрисплетальную клеточную иммунотерапию составил 94,5% [14]. Ранее было показано, что донорские (аллогенные) ЛАК обладают более высокой противоопухолевой цитотоксичностью, чем аутологичные

ЛАК онкологических больных, также они показали хорошую клиническую эффективность и удовлетворительную переносимость [13, 15]. Для того чтобы компенсировать недостаточную численность аутологичных лимфоцитов в опухолевых экссудатах и нивелировать супрессорную активность Т-регуляторных клеток, для иммунотерапии опухолевых серозитов было предложено использовать аллогенные ЛАК-клетки в комбинации с отечественным препаратом «Ронколейкин» (рекомбинантный ИЛ-2 человека, ООО «Биотех», Россия).

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и переносимость различных методов клеточной иммунотерапии у больных со злокачественными опухолями III–IV стадий.

### Пациенты и методы

В РОНЦ им. Н.Н.Блохина были проведены I–II фазы клинических исследований по изучению переносимости, клинической и иммунологической эффективности аутологичной ДК-вакцины у больных с меланомой кожи, полученной на основании разрешения Центрального этического комитета и Минздрава России.

ДК-вакцину изготавливали по разработанной в РОНЦ им. Н.Н.Блохина методике: ДК получали из моноцитов периферической крови пациентов, извлеченных с помощью центрифугирования путем лейкофереза, далее их отбирали и отмывали от других клеток, затем инкубировали в термостате (5% CO<sub>2</sub>, 37 °C). Через 1,5 ч к адгезированным к пластику клеткам (преимущественно моноцитам) добавляли ГМ-КСФ (80 нг/мл) и ИЛ-4 (10 нг/мл), а на 7-е сутки культивирования — 200 нг ФНО-α и 2500 нг ПГЕ<sub>2</sub>. Через 48 ч свободноплавающие клетки собирали и проводили их иммунофенотипирование. ДК нагружали антигенами опухолевого лизата, полученного из операционного материала, и инкубировали в течение 2 ч. ДК-вакцину вводили пациентам внутривенно в дозе от 1,0 × 10<sup>6</sup> до 5,0 × 10<sup>6</sup> клеток, интервалы между вакцинациями составляли от 2 до 6 нед, вакцинации проводили до прогрессирования заболевания.

При этом ДК-вакцину исследовали в двух режимах: в терапевтическом — у 17 больных с прогрессирующим метастатическим меланомой после предшествующего стандартного противоопухолевого лечения, а также в профилактическом режиме у 63 больных меланомой кожи III–IVa стадий после радикального хирургического лечения для профилактики прогрессирования опухоли. Пациентам также проводили иммунологический мониторинг, оценивали местные реакции (реакции гиперчувствительности замедленного типа, РГЗТ) и переносимость данного лечения. Данную группу сравнивали с однородной по стадиям контрольной группой из 52 пациентов с меланомой кожи, которые после хирургического лечения находились под динамическим наблюдением онколога, т.е. каждые 3 мес проходили контрольные обследования до выявления прогрессирования заболевания.

Было проведено научное исследование клинической эффективности и переносимости внутрисплетальной иммунотерапии у больных с опухолевыми серозитами, резистент-

ных к системной терапии, с использованием аллогенных ЛАК-клеток в комбинации с «Ронколейкином» (утвержденное на ученом совете НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина в 2003 г.).

В исследование были включены 94 больных с экссудативными формами злокачественных новообразований. Из них 30 пациентов с односторонними опухолевыми плевритами (рак молочной железы — 16 человек, рак яичников — 7, немелкоклеточный рак легкого — 5 и рак почки — 2), 41 пациент с опухолевыми асцитами (рак яичников — 23, желудка — 11, толстой кишки — 4, поджелудочной железы — 2, Фатерова сосочка — 1) и 23 больных с опухолевыми перикардитами (немелкоклеточный рак легкого — 9, рак молочной железы — 9, рак яичников — 4, мезотелиома плевры — 1). Во всех случаях онкологический диагноз был морфологически подтвержден. Лечение прошли 27 (28,7%) мужчин и 67 (71,3%) женщин в возрасте от 18 до 75 лет.

Все больные до начала иммунотерапии получали комбинированное (хирургическое и лекарственное лечение: химио-, гормоно- или таргетная терапия от 2 до 3 линий) или комплексное лечение (хирургическое и лучевое лечение и лекарственная терапия также от 2 до 3 линий). На момент включения в исследование по изучению внутриполостной иммунотерапии большинство пациентов уже имели резистентность к различным видам противоопухолевой системной терапии.

Объем экссудата при его первичной эвакуации составил при плеврите от 1,5 до 5,5 л, при асците — от 3,0 до 10,0 л, а при перикардите — от 100 до 600 мл. Серозные полости дренировали по стандартным методикам с установкой в них дренажа на время проведения клеточной иммунотерапии. Перед началом внутриполостной иммунотерапии, в середине и по ее окончании производили взятие экссудата на цитологическое исследование для оценки наличия и регрессии опухолевого процесса, а также количества и типов лимфоидных клеток.

Аллогенные ЛАК генерировали из мононуклеарных клеток (МНК) здоровых доноров, полученных путем лейкофереза в отделении переливания крови, далее выделяли по стандартной методике на одноступенчатом градиенте плотности фиколла-урографина ( $\rho = 1,077$  г/мл). Через сутки инкубации МНК в полной культуральной среде на основе RPMI-1640 в присутствии ИЛ-2 отбирали суспензию не прилипших к пластику клеток и продолжали инкубировать их в полной культуральной среде с ИЛ-2 (1000 МЕ/мл) в течение 72 ч для генерации ЛАК. Пролиферативную активность ЛАК измеряли в колориметрическом тесте с использованием витального красителя AlamarBlue (BioSource, США) в стерильных условиях, используя ламинарный бокс с горизонтальным потоком воздуха (JuanVFS 90). После проведения соответствующих тестов на цитотоксическую активность и иммунофенотипирования полученные ЛАК-клетки в стерильных емкостях передавали в клинику для внутриполостного введения больным с опухолевыми серозитами.

Перед началом проведения внутриполостной биотерапии пораженную опухолью серозную полость дренировали по стандартным методикам с установкой в нее системы «Плеврокан» на 7 дней при перикардите, на 14 дней при плеврите и на 21 день при асците. Далее, после цитологи-

ческой верификации опухолевого серозита в серозную полость вводили Ронколейкин (ИЛ-2) по 1 млн МЕ ежедневно (№ 5 при перикардите, № 10 при плеврите и № 15 при асците) и в случае комбинированной иммунотерапии — ЛАК-клетки по 100–150 млн клеток от 2 до 6 раз за время лечения. Перед введением биопрепаратов серозная полость максимально осушалась. После окончания иммунотерапии дренаж удаляли из серозной полости. Объективный эффект от иммунотерапии оценивали с помощью лучевых методов диагностики через 3–4 нед после завершения данного лечения и далее каждые 3 мес.

Для оценки силы связи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена, качественных признаков — метод вычисления ранговой корреляции по Кендаллу. Сравнение выживаемости производили с помощью Log-rank теста. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для статистического анализа использовали программное обеспечение «IBM SPSS Statistics 19» и «MedCalc v. 11.6.0.0».

### Результаты исследования и их обсуждение

На фоне вакцинотерапии из 17 больных с метастатической меланомой кожи, включенных в исследование, объективные ответы (полные и частичные) были отмечены у 2 (11,8%) пациентов. При этом ответы включали 1 полную регрессию (полное исчезновение метастатических очагов), продолжительность жизни данного пациента составила 60 мес, и 1 частичную регрессию опухоли (уменьшение метастазов более чем на 30% их исходных размеров), продолжительность жизни составила 30 мес. У 5 (29,4%) из 17 пациентов отмечена стабилизация опухолевого процесса продолжительностью от 5 до 16 мес. Контроль над заболеванием, включавший в себя объективные ответы и стабилизацию болезни, был достигнут у 7 (41,2%) пациентов. Иммунологическую эффективность вакцины оценивали с помощью РГЗТ, у 3 пациентов на фоне вакцинаций возникла аутоиммунная депигментация кожи (витилиго). Побочные эффекты были выражены минимально и включали умеренную гипертермию и местные постинъекционные реакции (гиперемия/эритема).

Группу из 63 больных с меланомой кожи III–IVa стадий после радикального хирургического лечения, в которой аутологичную ДК-вакцину изучали в профилактическом режиме, сравнивали с группой динамического наблюдения, т.е. с 52 пациентами, которым после хирургического вмешательства дополнительного противоопухолевого лечения не проводили. Важно отметить, что сравниваемые группы были однородны по клиническим и прогностическим факторам. ДК-вакцина вызывала достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости (медиана времени до прогрессирования болезни в группе с применением вакцины составила 10 мес в сравнении с 4,8 мес в группе наблюдения,  $p > 0,05$ ), было достигнуто снижение риска прогрессирования заболевания на 55% по сравнению с группой наблюдения. Отмечена также тенденция к увеличению общей 3-летней выживаемости у вакцинируемых пациентов по сравнению с группой на-

блюдения (63 и 50% соответственно,  $p > 0,05$ ). У более половины пациентов (31 больной) была зарегистрирована максимальная степень положительной РГЗТ, а у 4 пациентов отмечены случаи витилиго. Изучаемая в клинических исследованиях ДК-вакциноterapia метастатической меланомы кожи, несмотря на малую эффективность, равную со стандартной в России химиотерапией Дакарбазином, также показала наличие иммунного ответа у пациентов и лучшую переносимость в сравнении с химиопрепаратами.

До начала внутриполостной иммунотерапии у 75% больных в удаленном из серозной полости экссудате обнаруживали множество опухолевых клеток, у 25% — единичные, у всех больных присутствовали лимфоидные клетки от 1–3 до 12–16 в поле зрения, а также отмечали мезотелиоциты и гистиоидные клетки (рис. 1, А). В середине иммунотерапии в экссудате опухолевые клетки либо от-

сутствовали, либо были представлены в незначительном количестве, как правило, преобладали клетки типа иммунобластов (ЛАК) 15–20 в поле зрения, единично встречались клетки мезотелия, эозинофилы — 4–6 в поле зрения (рис. 1, Б). По окончании иммунотерапии в подавляющем большинстве случаев опухолевые клетки отсутствовали, по-прежнему преобладали ЛАК-клетки, клетки мезотелия также были представлены единично (рис. 1, В).

На рис. 2 приведены компьютерные томограммы больного с метастатическим раком правого легкого (аденокарцинома), у которого через 1 мес после завершения внутриплевральной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии была зарегистрирована полная регрессия опухолевого плеврита.

При опухолевых плевритах общий объективный эффект был отмечен у 28 (93,3%) пациентов: полное прекращение экссудации — у 17 (56,7%) больных, частичная регрессия — у 11 (36,7%); отсутствие эффекта — у 2 (6,7%).

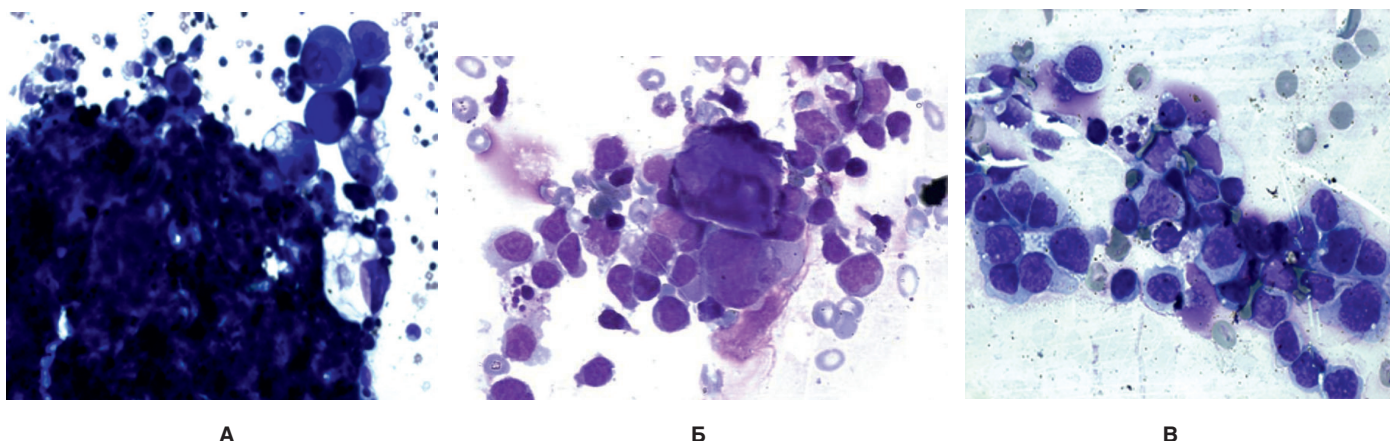


Рис. 1. **Метастатический рак яичников, состояние после комбинированного лечения (хирургическое лечение с последующими тремя линиями химиотерапии).** Больная Б. Прогрессирование болезни: канцероматоз брюшины, опухолевый асцит. Состояния после внутрибрюшинной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии. Полная регрессия асцита и частичная регрессия метастазов по брюшине. Цитограмма опухолевого экссудата до начала внутрибрюшинной иммунотерапии (А). Представлен конгломерат опухолевых клеток, а также незначительное количество зрелых лимфоцитов. Окраска азур-эозином. Ув. 400. Цитограммы опухолевого экссудата в середине (Б) и после внутрибрюшинной иммунотерапии (В). Видны единичные опухолевые клетки в стадии деградации, окруженные активированными лимфоцитами типа иммунобластов (пролимфоцитов), в конце иммунотерапии в остаточных количествах асцита опухолевые клетки отсутствовали, отмечены апоптотические тельца и активированные лимфоциты. Окраска азур-эозином. Ув. 900.

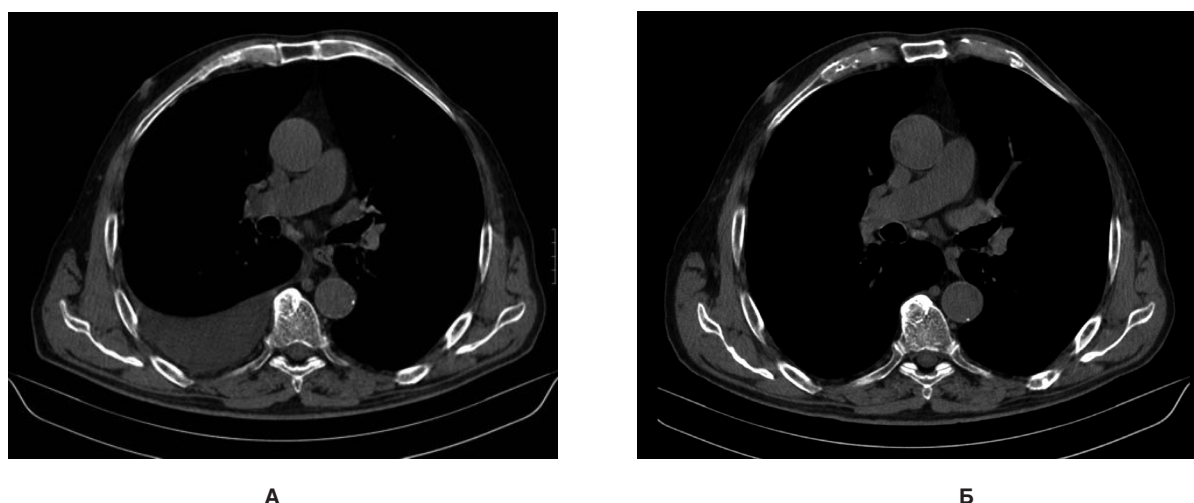


Рис. 2. **Компьютерная томограмма больного с метастатическим центральным раком правого легкого.** Больной К. Рак правого легкого. Метастазы по плевре справа. Опухолевый плеврит справа. Наличие экссудата в правой плевральной полости: до внутриплевральной иммунотерапии (А) и через 1 мес после ее завершения (Б). Цитологические показатели по окончании иммунотерапии прямо коррелировали с положительными клиническими эффектами.

У 4 (13,3%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы плеврита после внутривнутриплевральной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии. Время продолжительности ответа на внутривнутриплевральную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 8,5 мес.

При опухолевых асцитах общий объективный эффект отмечен у 30 (73,2%) больных: полное прекращение экссудации — у 16 (39,0%), частичная регрессия — у 14 (34,1%); отсутствие эффекта — у 11 (26,8%) пациентов. У 8 (19,5%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы асцита после иммунотерапии. Время продолжительности ответа на внутривнутрибрюшинную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 5,1 мес.

При опухолевых перикардитах общий объективный эффект был отмечен у 22 (95,7%) больных: полное прекращение экссудации — у 14 (60,9%), частичная регрессия — у 8 (34,8%); отсутствие эффекта — у 1 (4,3%) пациента. У 2 (8,7%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы перикардита после иммунотерапии. Время продолжительности ответа на внутривнутриперикардальную ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапию у больных с клиническими эффектами составило 3,4 мес.

Пациенты в основном хорошо переносили внутривнутриполостную иммунотерапию. В отличие от цитостатической химиотерапии иммунотерапия имела гораздо меньше побочных эффектов, главным образом умеренную гипертермию. Субфебрильную температуру (до 37,5 °С) отмечали у 6 больных, фебрильную (до 39,0 °С) — у 2 пациентов, у остальных 15 больных проведение иммунотерапии повышением температуры тела не сопровождалось. Как правило, реакция гипертермии у больных проявлялась после 1–2-го введения ИЛ-2 и ЛАК-клеток, наступала через 1–2 ч после начала иммунотерапии и наблюдалась в течение 3–4 ч, после чего происходило постепенное снижение температуры до исходных значений без применения антипиретиков.

Вместе с тем гипертермию не следует расценивать только как побочную реакцию иммунотерапии, она главным образом является проявлением специфического действия ИЛ-2 и ЛАК-стимуляции системы противоопухолевого иммунитета.

Предложенный метод клеточной иммунотерапии с использованием отечественного рекомбинантного интерлейкина-2 («Ронколейкин») и аллогенных ЛАК-клеток представляет собой эффективный и безопасный метод лечения больных с опухолевыми серозитами, резистентных к системной противоопухолевой терапии. Данный вид лечения также улучшает качество жизни больных и может быть рекомендован для применения в отечественной онкологической практике.

Поскольку система активированных натуральных киллеров (ЛАК) стимулирует звено врожденного иммунитета, а активность дендритных клеток направлена на стимуляцию специфического звена клеточного иммунитета, в дальнейшем целесообразна разработка терапевтических подходов для стимуляции одновременно двух звеньев иммунитета в целях повышения эффективности противоопухолевой клеточной иммунотерапии.

## Выводы

1. Вакциноterapia аутологичными дендритными клетками у больных с метастатической меланомой кожи, резистентной к стандартному лекарственному лечению, малоэффективна. Объективные ответы (полные и частичные) были отмечены у 2 (11,8%) больных, однако медиана общей выживаемости пациентов на фоне вакцины составила 17 мес, что существенно выше данных исторического контроля (6–8 мес).

2. На фоне применения профилактической дендритноклеточной вакцины отмечено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости пациентов с меланомой кожи по сравнению с группой динамического наблюдения (медиана времени до прогрессирования в группе вакцины составила 10,0 мес по сравнению с 4,8 мес в группе наблюдения;  $p < 0,05$ ), также отмечена тенденция к увеличению общей выживаемости в профилактической группе по сравнению с группой наблюдения ( $p = 0,22$ ). Данный вид лечения пациенты переносили удовлетворительно.

3. Внутривнутриполостная ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапия у больных с опухолевыми серозитами, резистентных к системной терапии, характеризуется высокой клинической эффективностью и позволяет достичь объективного ответа при опухолевых плевритах (93,3%, продолжительность ответа 8,5 мес), опухолевых асцитах (73,2%, 5,1 мес) и опухолевых перикардитах (95,7%, 3,4 мес).

4. Данный вид иммунотерапии был хорошо переносим пациентами и практически не вызывал побочных эффектов, за исключением умеренных и обратимых проявлений гриппоподобного синдрома.

## Литература

- Xue S.A., Stauss H.J. Enhancing immune responses for cancer therapy // *Cell Mol Immunol*. 2007. V.4 (3). P.173–184.
- Manjili M.H. Revisiting cancer immunoediting by understanding cancer immune complexity // *J Pathol*. 2011. V.224 (1). P.5–9.
- Wang E., Panelli M.C., Monsurró V., Marincola F.M. A global approach to tumor immunology // *Cell Mol Immunol*. 2004. V.1 (4). P.256–265.
- Sutlu T., Alici E. Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects // *J Intern Med*. 2009. №1. P.154–181.
- Jäger E., Karbach J., Gnjatic S. et al. Recombinant vaccinia/fowlpox NY-ESO-1 vaccines induce both humoral and cellular NY-ESO-1-specific immune responses in cancer patients // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006. V.103 (39). P.14453–14458.
- Provinciali M. Immunosenescence and cancer vaccines // *Cancer Immunol Immunother*. 2009. V.58 (12). P.1959–1967.
- Parmiani G., De Filippo A., Novellino L., Castelli C. Unique human tumor antigens: immunobiology and use in clinical trials // *J Immunol*. 2007. V.178 (4). P.1975–1979.
- June C.H. Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic // *J Clin Invest*. 2007. V.117 (6). P.1466–1476.
- Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // *J Natl Cancer Inst*. 1993. V.85 (8). P.622–632.
- Hontscha C., Borck Y., Zhou H. et al. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC) // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011. V.137 (2). P.305–310.

11. Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors // J Cancer. 2011. №2. P.363–368.
12. Liu X., Li D., Zhang C. et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogeneic LAK cells combined with rIL-2 // Chin Med Sci J. 1993. V.8 (3). P.186–189.
13. Давыдов М.И., Нормантович В.А., Киселевский М.В. и др. Адоптивная иммунотерапия при опухолевых плевритах: клинико-лабораторное исследование // Рос. онкол. журн. 2000. №6. С.14–17.
14. Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия при злокачественных опухолях // Вестн. РАМН. 2003. №1. С.40–44.
15. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E. et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants // Science. 2002. V.295. P.2097–2100.

**Информация об авторах:**

Демидов Лев Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением биотерапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, профессор кафедры онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23  
Телефон: (499) 324-1504  
E-mail: demidov.lev@gmail.com

Шубина Ирина Жановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
Телефон: (499) 612-8039  
E-mail: irinashubina@mail.ru

Хайленко Виктор Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, ведущий научный сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23  
Телефон: (499) 324-1280  
E-mail: v.khaylenko@mail.ru

Киселевский Михаил Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
Телефон: (499) 324-2794  
E-mail: kisele@inbox.ru

Вихрова Анастасия Сергеевна, врач-онколог, старший лаборант кафедры онкологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23  
Телефон: (499) 324-9004  
E-mail: semencova\_a.s.@mail.ru

**ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА**

## Учебники и монографии

**Глаукома. Национальное руководство** / Под ред. Е.А.Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с.

Проблема глаукомы — одна из самых сложных и спорных в офтальмологии. Эта болезнь, как сейчас принято считать, объединяет большую группу заболеваний глаз с различной этиологией, преимущественно хроническим течением, серьезным прогнозом, имеющих ряд общих особенностей в патогенезе, клинике и методах лечения. Глаукома на сегодняшний день остается важной проблемой как с медицинской, так и с социальной точки зрения. В книге рассмотрены различные методы диагностики и лечения: медикаментозная и нейротропная терапия, физиотерапия, хирургическое лечение и т.д. Представлены новые лазерные технологии в лечении этого заболевания. Книга предназначена для практикующих врачей, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей системы дополнительного последиplomного профессионального образования.

**Детская колопроктология: Руководство для врачей** / Под ред. А.В.Гераськина, А.Ф.Дронова, А.Н.Смирнова. М.: Контэнт, 2012. 664 с.

В руководстве обобщен опыт ведущих специалистов в области детской колопроктологии. Представлена семиотика заболеваний толстой кишки и органов промежности, освещены современные методы их диагностики и хирургического лечения с использованием новейших малоинвазивных технологий. Большое внимание уделено вопросам диетотерапии, медикаментозного, физиотерапевтического, функционального и санаторно-курортного лечения. Руководство представляет интерес для педиатров, гастроэнтерологов, детских хирургов, студентов высших медицинских учебных заведений.

**Учебник-практикум по детским болезням** / Под ред. Р.Г.Артамонова. М.: Видар-М, 2013. 312 с.

Учебник-практикум написан коллективом кафедры педиатрии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова. Авторы предлагают иной, чем информационный, вариант учебника, с помощью которого можно осуществлять интерактивный принцип обучения. Учебник включает раздел, в котором представлены выписки из историй болезни по нозологиям, и большой справочный раздел, содержащий иллюстративный материал, нормативы лабораторных анализов, описания техники определения клинических симптомов, терминологический и лекарственный справочники и много других материалов, предназначенных для того, чтобы помочь студенту осуществить вместе с преподавателем клинический разбор нозологических форм на практических занятиях. Учебник-практикум предназначен для проведения практических занятий со студентами лечебного факультета, по тематике соответствует учебному плану по педиатрии для лечебного факультета, также может быть полезным врачам при подготовке к сертификационным экзаменам.