



*А.И. Стукань^{1,2}, Д.Е. Кульбакин³, В.А. Порханов^{1,4}, И.В. Гилевич^{1,4},
В.Н. Бодня^{1,4}, А.А. Довлатбекян⁵*

Роль иммунной супрессии при хирургическом лечении солидных опухолей: звенья патогенеза и способы ее коррекции

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар
²ФБГУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
³НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск
⁴ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1», г. Краснодар
⁵ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК, г. Краснодар

A.I. Stukan^{1,2}, D.E. Kulbakin³, V.A. Porkhanov^{1,4}, I.V. Gilevich^{1,4}, V.N. Bodnya^{1,4}, A.A. Dovlatbekyan⁵

Immune Suppression in Surgical Treatment of Solid Tumours: Pathogenesis Links and Correction Methods

¹Kuban State Medical University (KubSMU), Krasnodar, the Russian Federation
²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
³Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
⁴Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Research Institute -KKB No 1), Krasnodar, the Russian Federation
⁵Clinical Oncology Dispensary No.1 (COD №1), Krasnodar, the Russian Federation

Основным радикальным методом терапии большинства онкологических заболеваний является хирургическое лечение. Тем не менее, накоплено немало данных о послеоперационном иммунодефиците, что, вероятно, играет значимую роль в прогрессировании опухолевого процесса. С другой стороны, следует учитывать и тот факт, что у онкологических больных исходно может отмечать определенный иммунный дисбаланс за счет существующего опухолевого процесса. При этом переход dormantных опухолевых клеток в пролиферирующее состояние способствует рецидивированию и метастазированию в короткие сроки после операции. Подобное усугубление иммунокомпрометированного статуса онкологического пациента после оперативного вмешательства ассоциировано с тяжелой хирургической травмой, что особенно свойственно местно-распространенным стадиям опухолевого процесса. Системный ответ на повреждение тканей после хирургического вмешательства и формирование раневой поверхности провоцируют каскад нарушений в клеточном звене иммунитета. Главным событием в этом процессе является высвобождение высокой концентрации циркулирующих молекул, ассоциированных с повреждением тканей (damage-associated molecular patterns (DAMPs)), что провоцирует активацию локального и системного воспалительного ответа. В исследованиях показана ассоциация маркеров воспаления раннего послеоперационного периода с онкологическими результатами при солидных опухолях. Нейтрофилы обеспечивают первичный ответ на хирургическую травму, а образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) способствует прогрессированию опухоли. Активированные макрофаги в процессе заживления раны представляют собой опухоль-ассоциированный фенотип, промотирующий опухолевую прогрессию. Кроме того, рекрутирование и активация миелоидных клеток-супрессоров (MDSCs), регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs), повышенная экспрессия лиганда запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-L1) на иммунных клетках, фактора роста эндоте-

Surgery is the main radical method of therapy for most cancers. However, there is accumulating evidence of post-surgery immunodeficiency, which probably is a main factor in tumor progression. On the other hand, cancer patients may initially have a certain immune imbalance due to the tumour process. The transition of dormant tumor cells into a proliferative state promotes recurrence and metastasis in a short time after surgery. Such a burden on immunocompromised cancer patients after surgery can be associated with severe surgical trauma, which is especially typical for locally advanced cancer. Systemic response to tissue damage after surgery and wound surface formation provoke a cascade of disorders in the cellular immune system. The main event in this process is the release of high concentrations of circulating damage-associated molecular patterns (DAMPs), which provokes activation of the local and systemic inflammatory response. Studies have shown an association of inflammatory markers in the early postoperative period with outcomes in solid tumors. Neutrophils mediate the primary response to surgical trauma, and the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) promotes tumor progression. Activated macrophages during wound healing represent a tumor-associated phenotype that promotes tumor progression. In addition, recruitment and activation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), regulatory T lymphocytes (Tregs), increased expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1) on immune cells, vascular endothelial growth factor (VEGF) during surgical trauma exacerbate immunosuppression and contribute to the formation of a pre-metastatic niche. Therapeutic strategies to normalize cellular immunity after surgery include anti-DAMPs, reduction of postoperative inflammation, immunotherapy combined with surgery, anti-angiogenic and targeted therapy against neutrophils, macrophages, MDSCs and Tregs. In addition, various surgical techniques can be used for this purpose to promote favourable and early healing of the postoperative wound, including an adequately

лия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) при хирургической травме усугубляют иммуносупрессию и способствуют формированию преме́тастатической ниши. Терапевтические стратегии нормализации клеточного звена иммунитета после операции включают анти-DAMPs, снижение уровня послеоперационного воспаления, комбинированную с хирургическим вмешательством иммунотерапию, антиангиогенную и таргетную терапию в отношении нейтрофилов, макрофагов, MDSCs и Tregs. Кроме того, с этой целью могут быть использованы различные хирургические методы, способствующие благоприятному и раннему заживлению послеоперационной раны, включая адекватно выполненный реконструктивный этап, что также влияет на послеоперационный иммунитет. В целом, современные методы лечения, направленные на активацию клеточного звена иммунитета в послеоперационном периоде, требуют разработки новых комплексных подходов. Необходимо углублённое изучение основных механизмов дисфункции иммунитета, связанных с хирургической травмой, протекания послеоперационного раневого процесса, фенотипирование иммуносупрессивных клеток и разработка современных, персонализированных способов профилактики и лечения подобных состояний.

Ключевые слова: солидные опухоли; хирургическая травма; иммуносупрессивные клетки; локальное и системное воспаление; послеоперационные рецидивы; DAMPs

Для цитирования: Стукань А.И., Кульбакин Д.Е., Порханов В.А., Гилевич И.В., Бодня В.Н., Довлатбекян А.А. Роль иммунной супрессии при хирургическом лечении солидных опухолей: звенья патогенеза и способы ее коррекции. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):986–995. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-986-995

✉ Контакты: Стукань Анастасия Игоревна, jolie86@bk.ru

performed reconstruction, which also affects postsurgical immunity. In general, modern methods of treatment aimed at activating cellular immunity in the postoperative period require the development of new integrated approaches. There is a need for an in-depth study of the basic mechanisms of immune dysfunction associated with surgical trauma, the course of the postoperative wound process, phenotyping of immunosuppressive cells and the development of modern, personalized methods for the prevention and treatment of such conditions.

Keywords: solid tumors; surgical trauma; immunosuppressive cells; local and systemic inflammation; postoperative relapses; DAMPs

For citation: Stukan AI, Kulbakin DE, Porkhanov VA, Gilovich IV, Bodnya VN, Dovlatbekyan AA. Immune suppression in surgical treatment of solid tumours: pathogenesis links and correction methods. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):986–995 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-986-995

Введение

Лечение большинства больных злокачественными опухолями, особенно местно-распространёнными стадиями, подразумевает комбинированный подход, где важную роль играет хирургический этап. Эффективность проводимого лечения часто зависит от стадии опухолевого процесса, гистологического типа опухоли, а также выбранной схемы и очередности комбинированного лечения. С другой стороны, в последнее время появляются данные о влиянии как самого опухолевого процесса, так и специального противоопухолевого лечения (лучевая терапия, химиотерапия и хирургическое лечение) на состояние противоопухолевого иммунитета. Более того, опухоль-опосредованная супрессия иммунного ответа может усугубляться при прогрессировании злокачественной опухоли, и, соответственно, снижаться в случаях проведения радикального лечения. Однако, с другой стороны, сами методы противоопухолевого лечения могут существенно влиять на противоопухолевый иммунный ответ, вызывая его подавление. Методы химиотерапевтического и лучевого воздействия как на опухолевый процесс, так и на организм в целом имеют ряд специфических особенностей и в большинстве случаев зависят от выбранной схемы лечения. В данной работе мы бы хотели остановиться на влиянии хирур-

гического этапа лечения на состояние противоопухолевого иммунного ответа.

При оперативных вмешательствах в монорежиме у онкологических больных частота послеоперационных рецидивов остается высокой и может достигать 20–66 % [1–3]. При этом именно возникновение регионарных и отдалённых метастазов является причиной опухоль-специфической летальности онкологических пациентов [4]. Хирургические операции при злокачественных опухолях способствуют активации циркулирующих опухолевых клеток, которые в условиях системной воспалительной реакции приводят к возникновению и росту метастатических очагов [5, 6]. В условиях хирургического стресса происходит существенное изменение клеточного звена иммунитета и снижение секреции интерферона гамма (IFN-γ), абсолютного количества цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (Т-ЛФ), что в конечном итоге способствует развитию метастатических очагов [7, 8]. Факторы, связанные с операцией, такие как активация симпатической нервной системы, гемотрансфузии и самоанестезиологическое пособие также приводят к послеоперационной супрессии иммунного ответа. При этом клинические данные указывают на то, что выраженность послеоперационной иммуносупрессии связана с объемом оперативного вмешательства [9–12]. Именно обширные оперативные вмешательства приводят к снижению

активности клеточного звена иммунного ответа, что наблюдается при распространенных стадиях опухолевого процесса. Причины, лежащие в основе взаимосвязи снижения клеточного иммунитета и инвазивности хирургического вмешательства, не ясны. Состояние иммунодефицита после оперативного вмешательства может длиться от нескольких дней до 6 мес., при этом нарушение пролиферации Т-ЛФ и активности натуральных киллеров (НК) наблюдается примерно в течение 2 недель с пиками на 5–7 сутки после операции [13, 14]. Именно период до 6 мес. после операции считается «окном возможностей» для управления иммунологической реакцией с целью профилактики прогрессирования опухолевого процесса.

DAMPs, воспаление и иммунокомпетентные клетки в реализации супрессии иммунной системы при хирургической травме

Патогенез послеоперационного иммунодефицита основан на высвобождении различных медиаторов асептического воспаления, так называемые «дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны» (damage associated molecular patterns, DAMPs) в ответ на повреждение тканей. Молекулы DAMPs инициируют активацию иммунного ответа и приводят к развитию дисбаланса системного и локального воспалительного процесса. Более того, активация инфламмосомы NLRP3 и пироптоза, запускаемые DAMPs, провоцируют секрецию хемокинов с рекрутированием иммуносупрессивных клеток — клеток-супрессоров миелоидного происхождения (MDSCs), M2-поляризованных макрофагов и Tregs. К сигнальным молекулам DAMPs относятся ядерные и цитозольные белки, белки экстрацеллюлярного матрикса или продукты деградации ДНК. При этом уровень DAMPs в плазме непосредственно влияет на клеточное звено иммунного ответа [15–18]. Поскольку DAMPs являются внутренним сигналом «опасности», они распознаются с помощью паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRR), влияющих на компоненты врожденного иммунного ответа. Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors (TLRs)) являются главными компонентами PRR для распознавания DAMPs [19, 20]. Важнейший сигнал воспаления TLR-MyD 88 активируется DAMPs и приводит к запуску каскадного сигнального механизма, который усиливает активность ядерного фактора транскрипции NF-κB (nuclear factor kappa-B) [17]. Наиболее изученными молекулами DAMPs являются ассоциированный с хроматином высокомолекулярный негистоновый ядерный белок группы Box1 (High mobility group Box 1, HMGB1) и внеклеточная ДНК.

HMGB1 выполняет функцию шаперона ДНК, а его высвобождение инициирует активацию адаптивного иммунного ответа, что способствует прогрессированию опухолевого процесса. Уровень послеоперационной циркулирующей ДНК связан с объемом оперативного вмешательства и является биомаркером послеоперационных осложнений [21, 22]. При обширных вмешательствах выявление DAMP митохондриальной ДНК в плазме (mtDNA) ассоциировано с выраженной системной воспалительной реакцией (СВР) и даже летальным исходом [13]. В микроокружении опухоли внеклеточная ДНК способствует выживанию опухолевых клеток путем индукции аутофагии с помощью сигнального механизма TLR-9 [23]. Некоторые компоненты DAMPs, индуцированные травмой, распознаются NOD-подобными рецепторами (NLRs), что приводит к формированию внутриклеточных белковых комплексов (инфламмосом). Активация инфламмосомы NLRP3 является инициальной ступенью в воспалительном каскаде, запускаемым DAMPs, вызывая транслокацию транскрипционного фактора NF-κB и экспрессию предшественников IL-18, IL-1β. Далее каспаза-1 способствует формированию их активных форм. Этот механизм усиливает воспалительную реакцию ввиду рекрутирования MDSCs, макрофагов и активации пироптоза [24]. Показано, что фибробласты также распознают DAMPs с активацией инфламмосомы NLRP3, провоспалительного сигнала и секреции IL-1β. Этот сигнальный механизм способствует прогрессированию опухолевого процесса, которое возможно нивелировать при ингибировании NLRP3 или IL-1β [25].

Таким образом, высвобождаемые при хирургической травме в кровоток DAMPs являются главными факторами развития системной воспалительной реакции и нарушения звеньев иммунного ответа, что приводит к увеличению количества циркулирующих дормантных опухолевых клеток. Следовательно, оперативное вмешательство формирует идеальную преметастатическую нишу путем активации системного и локального воспаления и степень послеоперационной воспалительной реакции возможно использовать как прогностический маркер при солидных опухолях [26].

Роль иммуносупрессивных клеток при хирургическом стрессе в прогрессировании опухолевого процесса

До момента миграции в поврежденный участок и перехода в тканеспецифичный фенотип в периферической крови макрофаги циркулируют в виде моноцитов. Фенотипы макрофагов в процессе заживления раны подобны опухоле-

ассоциированным макрофагам, которые используются опухолевой клеткой для обеспечения выживания. В различных клинических исследованиях влияния типа иммунного ответа на заживление раны, M1-поляризованные опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ) располагаются периваскулярно, а M2 — поляризованные ОАМ расположены диффузно в дерме. M1-ОАМ являются главными источниками фактора некроза опухолей- α (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6) в ране. При этом содержание аргинина (ARG1) коррелирует с плотностью M2-ОАМ.

Миелоидные супрессивные клетки (MDSCs) влияют на метастазирование путем формирования премеастатической ниши, усиливая ангиогенез и повышая инвазивность опухолевой клетки. При этом хирургический стресс приводит к усилению их экспансии и рекрутированию, а высокий послеоперационный уровень MDSCs с фенотипом CD14+HLA-DR-low негативно коррелирует с онкологическими результатами [27]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) секретируется MDSCs, а его уровень коррелирует с количеством MDSCs спустя 1 неделю после оперативного лечения [11]. Повышение уровня циркулирующего VEGF после хирургического лечения говорит о возможности использования антиангиогенной терапии для ингибирования развития метастатического поражения [28]. Послеоперационное нарушение активности Т-ЛФ связано с экспансией MDSCs, а функциональные нарушения антиген-специфичных CD8+Т-ЛФ вызваны низким уровнем аргинина [29, 30].

Как указано ранее, провоспалительные цитокины, высвобождаемые при повреждении тканей — IL-6, TGF- β , и IL-10, активируют воспалительные сигналы, включая MyD88 и транскрипционный фактор NF- κ B. Цитокин IL- β ассоциирован с высоким уровнем секреции CCLs, CXCLs, которые в свою очередь ответственны за инфильтрацию послеоперационной раны моноцитарными-MDSCs (M-MDSCs) и гранулоцитарными MDSCs (G-MDSC) [30]. Сигнальный механизм простагландина E2 (PGE-2) и TNF- α также вовлечены в процесс рекрутирования MDSCs [31].

Несмотря на то, что воспаление является нормальной защитной функцией организма на повреждение тканей и инфицирование, опухолевые клетки используют этот процесс для реализации своего потенциала выживания. Показано, что спустя сутки после повреждения тканей продукция воспалительных факторов TNF- α , IL-6, и IL-8 существенно выше у больных при развитии воспалительных осложнений в сравнении с пациентами без осложнений после хирургического вмешательства [32]. Провоспалительные цитокины IL-1 и TNF- α стимулируют

адгезивные свойства циркулирующих опухолевых клеток. Под влиянием послеоперационного воспалительного микроокружения дормантные опухолевые клетки способны к ускользанию от иммунной системы в периферической крови и к манифестации метастатического очага. Тем не менее периоперационная противовоспалительная терапия существенно снижает риск опухолевого роста в других очагах и восстанавливает иммунный ответ в этих случаях [3, 12].

При развитии воспаления нейтрофилы мигрируют в очаги повреждения под влиянием провоспалительных цитокинов — хемоаттрактантов IL-6, LTB4 или CXCR2 [33]. Миграция нейтрофилов приводит к экстравазации опухолевых клеток и выживанию циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). Соответственно, ингибирование эффекта экстравазации и премеастатического влияния нейтрофилов воспалительного инфильтрата крайне важно с позиции снижения метастатического потенциала опухолевой клетки [34]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки Neutrophil extracellular traps (NETs) содержат волокна из хроматина и сериновых протеаз, которые улавливают и уничтожают внеклеточных микроорганизмов, а также потенцируют опухолевую прогрессию при хирургической травме [35]. HMGB1 и гистоны индуцируют формирование NET с помощью сигнального механизма TLR4-TLR9-MyD88. С другой стороны, компоненты NETs сами по себе относятся к DAMPs, которые запускают воспалительную реакцию для индукции пироптоза и воспаления. Индуцированная NETs продукция макрофагами IL-1 β с помощью сигнальных путей caspase-1 и caspase-8 приводит к секреции хемокинов, рекрутирующих MDSCs и M2-поляризованные макрофаги [36]. В некоторых исследованиях показано, что главный компонент NETs формируется при повреждении митохондриальной ДНК после хирургического вмешательства без участия ядерной ДНК с помощью сигнальных путей cGAS-STING и TLR9. Эти результаты свидетельствуют о том, что удаление послеоперационных DAMPs и блокирование воспалительного сигнального пути способно уменьшить образование NETs, снижая риски раннего рецидива или реализации метастатического процесса [37, 38].

Взаимосвязь Т-регуляторных лимфоцитов и НК-клеток с хирургической травмой

Tregs являются иммуносупрессивной субпопуляцией CD4+ Т-ЛФ, которые мигрируют в очаги воспаления и подавляют активность эффекторных лимфоцитов — CD4+ Т-хелперов и CD8+Т-лимфоциты [39]. Показано, что в послеоперационном периоде процент Tregs

увеличивается, сопровождаясь повышенной экспрессией Foxp3 и TGF- β 1 и снижением Т-хелперных лимфоцитов. Кроме того, на иммунных клетках повышается экспрессия белка запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и его лиганда (PD-L1), а поляризация Tregs ингибируется при назначении анти-PD-1-терапии [40]. При этом уровень Tregs после операции может зависеть от стадии опухоли, и влиять на клеточный и гуморальный звенья иммунного ответа. Таким образом, выявление иммунного фенотипа Tregs в условиях хирургического стресса, и разработка соответствующей таргетной терапии может быть перспективным методом снижения вероятности прогрессии опухолевого процесса при хирургическом лечении онкологических больных.

При хирургической травме на иммунных клетках увеличивается экспрессия белков контрольных точек иммунного ответа PD-1 и его лиганда PD-L1. Именно экспансия Treg после операции приводит к повышению экспрессии PD-1 на Т-ЛФ and NK-клетках, что приводит к повышению активности каспазы-3, усиливая иммунную супрессию, активацию апоптотической гибели цитотоксических клеток. В исследованиях *in vivo* анти-PD-1-терапия активирует пролиферацию и частично нивелирует апоптоз Т-ЛФ, вызванный хирургической травмой [41]. Показано, что совместное ингибирование сигнальных путей PD-1 и PGE2 восстанавливает функциональную активность CD8+ Т-ЛФ после хирургического вмешательства [42]. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа после хирургического вмешательства является фактором, способствующим снижению риска прогрессирования опухолевого процесса.

Естественные киллеры (NK) являются клетками врожденной иммунной системы, которые участвуют в непосредственной клеточной гибели при инфекционных и злокачественных заболеваниях, а также при трансплантации органов. В противоопухолевом ответе NK-клетки обладают функцией цитотоксичности, а их послеоперационная дисфункция связана с неблагоприятным прогнозом [43]. Дисфункции NK-клеток может быть связана с послеоперационным рекрутированием гранулоцитарных MDSCs с участием сигнального пути ROS/arginase I/IL-4R α [44].

Послеоперационная дисфункция Т-клеточного звена иммунного ответа приводит к повышению вероятности развития инфекционного процесса. Это происходит в силу дисфункциональной неспособности Т-ЛФ распознавания антигенов, снижение экспрессии Т-клеточных рецепторов T-cell receptor (TCR)

и потери zeta (ζ) цепи, что ведет к снижению пролиферации и продукции IFN- γ [43, 45, 46, 75, 81]. Значима роль снижения концентрации аргинина, вызванного MDSCs после хирургического повреждения в дисфункции Т-клеточного звена иммунного ответа [45, 47].

Другие факторы, способствующие дисбалансу иммунной системы в периоперационном периоде

В исследованиях показано, что применение анестетиков и анальгетиков приводит к снижению уровня NK, пролиферации и дисфункции Т-ЛФ за счет высвобождения эндогенных опиоидов и молекул, связанных со стрессом. Использование морфина влияет на снижение опосредованной NK-клетками прямой и опосредованной антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью способствует опухолевой прогрессии рака молочной железы человека на ксенографтных моделях мышей *in vivo* путем стимулирования клеточного цикла, ангиогенеза и пролиферации эндотелиальных клеток. Однако имеются разнородные данные о влиянии фентанила на онкологический процесс как в виде промотирования метастазирования в легких крыс из-за снижения цитотоксичности NK-клеток, так и об усилении цитотоксичности NK-клеток, количества CD16+ и CD8+ ЛФ. Наряду с обезболиванием в периоперационном периоде, интраоперационная кровопотеря, гипотермия и послеоперационный сепсис, способствуют снижению напряженности иммунного ответа. Возникновение этих осложнений описано в многочисленных клинических исследованиях, направленных на снижение раковоспецифической выживаемости после операции [43].

Стратегии преодоления иммунной супрессии в послеоперационном периоде

В свете данных об иммунной дисфункции, вызванной хирургическим вмешательством при лечении злокачественных опухолей, рассматриваются возможности периоперационной иммуномодуляции для улучшения отдаленных онкологических результатов. Ввиду обратимости иммунного дисбаланса именно периоперационный период предоставляет возможность потенциальной модуляции иммунной системы с целью улучшения отдаленных онкологических результатов. Однако в этот критический период пациенты как правило не получают адьювантную терапию — химиотерапию или лучевую терапию ввиду возможных осложнений. С целью стимуляции экспансии и активации эффекторных лимфоцитов ранее использовались реком-

бинантные цитокины IL-2, IL-12 или IFN- α . Несмотря на эффективность в снижении иммунной супрессии и риска метастазирования, наблюдалась тяжелая токсичность, связанная с высокими дозами используемых цитокинов [43, 48]. Преодоление этих нежелательных явлений основано на применении модифицированных синтетических агентов, проявляющих низкую токсичность и мультицитокиновый профиль [48, 49]. Так, доклинические данные свидетельствуют об эффективности агонистов toll-подобного рецептора-9 (TLR-9) олигодезоксинуклеотида CpG, активирующего NK-клетки, В-ЛФ и плазмоцитодендритные клетки [49]. Значительно снижающий риск метастазирования синтетический агонист TLR-4 глюкопиранозил липид-A (glucopyranosyl lipid-A) увеличивает количество и активность NK-клеток, приводит к усилению Th1-иммунитета и повышению уровней IL-15, IFN- γ и IL-6 в плазме крови, но не IL-1 β [48]. При использовании низких доз рекомбинантного IFN- α и IL-2 продемонстрирована меньшая супрессия NK-клеток и Т-ЛФ с улучшением онкологических результатов при хирургическом лечении [43].

Также изучается периоперационная иммуномодулирующая активность β -адреноблокаторов и ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2, COX-2) для снижения уровня катехоламинов и простагландинов. При периоперационном назначении комбинации Проранола (β-адреноблокатор) и Этодолак (ЦОГ-2 ингибитор) транскриптомный профиль опухоли продемонстрировал снижение активации промета-статического и провоспалительного сигнальных путей. Вероятно, эти эффекты обусловлены NK-опосредованным механизмом, поскольку при анализе циркулирующие NK-клетки экспрессировали маркер CD11a, способствующий лизису опухолевых клеток [50, 51].

Ингибиторы сигнального пути PD-1 снижают послеоперационную дисфункцию Т-ЛФ без увеличения скорости пролиферации Т-ЛФ. Совместное применение ингибиторов синтеза простагландинов в комбинации с ингибиторами PD-1 полностью восстанавливает послеоперационную дисфункцию Т-ЛФ [52]. При этом активация тромбоцитов в послеоперационном периоде повышает эффективность анти-PD-1 терапии, снижая количество циркулирующих опухолевых клеток и риск появления метастазов у пациентов благодаря активации Т-клеточного звена противоопухолевого иммунитета [53].

В послеоперационном периоде также продемонстрирована активация Т-ЛФ при введении ингибиторов CTLA-4. В исследовании P. Sharma обнаружена повышенная экспрессия индуцируемой костимулирующей молекулы (ICOS) на

CD4+ ЛФ как в периферической крови, так и в опухолевой ткани при неoadьювантной терапии ингибитором CTLA-4 ипилимумабом при уротелиальной карциноме. Кроме того, наблюдается увеличение опухолевой инфильтрации CD3+, CD8+ и CD4+ Т-ЛФ, экспрессирующих гранзим. При неоперабельной меланоме показано, что увеличение продолжительности жизни пациентов коррелировало с увеличением популяции CD4+ICOShi Т-ЛФ через 12 недель после 4 циклов приема ипилимумаба [43].

Несмотря на многообещающие результаты по применению блокаторов контрольных точек иммунного ответа для восстановления послеоперационной иммунной дисфункции, было показано, что экспрессия PD-1 значительно различается на Т-ЛФ и NK-клетках в различные сроки послеоперационного этапа, что способно повлиять на эффективность терапии. Кроме этого, есть данные о том, что неoadьювантная анти-PD-1 и анти-CD137-терапия значительно увеличивает продолжительность жизни на моделях рака молочной железы по сравнению с адьювантным лечением. Это связано с синтезом IFN- γ и высоким послеоперационным уровнем опухолеспецифичных CD8+Т-ЛФ [54]. Аналогичным образом неoadьювантное назначение ингибитора анти-CTLA-4 ипилимумаба у пациентов с местно-распространенной меланомой, демонстрирует иммуномодулирующую роль в отношении популяций MDSCs, Treg и эффекторных Т-ЛФ как в периферической крови, так и в микроокружении опухоли. Через шесть недель после лечения происходит значительное снижение циркулирующих MDSC, что ассоциировано с увеличением показателя выживаемости без прогрессирования. Увеличение циркулирующих популяций Treg, но не опухоль-инфильтрирующих Tregs, также увеличивает ВВП. В дальнейшем происходит увеличение популяции инфильтрирующих опухоль и активированных CD4+ и CD8+ Т-ЛФ, а также Т-ЛФ памяти [55]. При неoadьювантном назначении ингибитора анти-PD-1 ниволумаба у пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легкого, иммунные реакции наблюдались как при наличии, так и в отсутствии, экспрессии PD-L1 и сопровождалась увеличением количества опухоль-инфильтрирующих Т-ЛФ и Т-ЛФ в периферической крови. Увеличение числа ассоциированных с мутациями неоантигенспецифичных Т-ЛФ наблюдалось уже через 2–4 недели после первоначального введения ниволумаба, демонстрируя дополнительную пользу неoadьювантного лечения при сохранении опухолевой ткани [56, 92].

В целом, доклинические и трансляционные исследования периоперационного применения

ингибиторов контрольных точек демонстрируют активацию противоопухолевых иммунных реакций.

По сравнению с цитокинами, агонистами TLR и ИКТ иммунного ответа, онколитические вирусы (ОЛВ) как и обычные вирусы, провоцируют более физиологичный иммунный ответ широкого профиля *in vivo*. Репертуар противовирусных цитокинов и хемокинов трудно воспроизводим для периоперационной инъекции. Онколитические вирусы в первую очередь привлекают и способствуют созреванию дендритных клеток (ДК), которые далее активируют NK- и Т-ЛФ [57, 58]. Кроме того, ОЛВ обеспечивает прямой цитолиз метастатических опухолевых клеток в дополнение к своим иммуностимулирующим свойствам. Послеоперационное высвобождение факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), может способствовать активному инфекционному процессу и репликации ОЛВ в опухолевых клетках. Таким образом, существует веское обоснование для проведения подобной терапии в периоперационном периоде. Учитывая, что ОЛВ может стимулировать NK-клетки, изучена возможность предоперационного введения ОЛВ для предотвращения реализации метастатического потенциала ввиду послеоперационной дисфункции NK-клеток. В доклинических моделях солидных опухолей на мышах показано, что предоперационное введение вируса онколитической осповакцины, *pararox ovis* (ORF) и рабдовирусов (Maraba MG1, VSVd51) может восстановить послеоперационную дисфункцию NK-клеток с уменьшением риска реализации метастатического процесса. При этом эффективность обусловлена NK-опосредованным лизисом опухолевой клетки после их активации ОЛВ. Тем не менее существуют теоретические опасения по поводу безопасности, связанные с вирусемией у онкологических пациентов, перенесших хирургическое вмешательство [43, 57].

Противоопухолевые вакцины на основе модифицированных ДК также способны улучшить отдалённые результаты хирургического вмешательства. Выявлено, что стимуляция ДК рекомбинантным человеческим гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), IL-4 и TNF- α с последующей сенсibilизацией аутологичными опухолевыми клетками значительно увеличивает послеоперационный уровень CD8⁺ Т-ЛФ в дополнение к секреции IL-2 и IFN- γ [59]. При совместном применении ДК-вакцин с цитокин-индуцированной терапией NK-клетками в послеоперационном периоде происходит увеличение секреции Th1-цитокинов и повышение уровня IL-12 и IFN- γ [60, 61].

Периоперационное применение вакцин на основе ДК и ОЛВ сопряжено с рядом проблем при их доставке в опухоль. Поскольку для сенсibilизации ДК аутологичными опухолевыми клетками требуются опухоль-специфичные антигены, на первом этапе проводится хирургическое удаление [59]. Стратегия послеоперационной адьювантной доставки опухолевых вакцин на основе ДК теоретически обоснована спектром опухоль-ассоциированных антигенов удаленной опухоли для профилактики метастатического заболевания [43].

Заключение

Хирургическое вмешательство является стандартом лечения пациентов с солидными опухолями. Радикально выполненное хирургическое лечение значительно повышает выживаемость онкологических больных. Не маловажный вклад в излечение онкологических больных вносит и проведение химиолучевой терапии как в неoadьювантном, так и в адьювантном режиме по показаниям. С другой стороны, в последнее время появляются данные о влиянии состояния противоопухолевого иммунитета на онкологические результаты пролеченных больных. С учетом исходного иммунодефицита за счет персистирующего опухолевого процесса, обширности выполненного хирургического этапа у большинства пациентов после оперативного лечения развивается супрессия противоопухолевого иммунитета, что может способствовать увеличению частоты рецидивов заболевания и реализации метастатического потенциала, несмотря на проведение адьювантной консервативной терапии. Ввиду усугубления иммунной супрессии в раннем послеоперационном периоде, именно этот интервал может представлять собой терапевтическое «окно возможностей» для снижения риска рецидивирования и метастазирования, и тем самым улучшения онкологических результатов проводимого комбинированного и комплексного лечения. В этом контексте могут быть использованы иммуномодулирующие методы лечения, направленные на активацию врожденного и адаптивного иммунного ответа. В настоящее время не существует стандартных периоперационных методов модулирования иммунного ответа, улучшающих отдалённые онкологические результаты. Однако данные, полученные как в доклинических и клинических исследованиях, продемонстрировали многообещающие результаты использования комбинации иммунотерапевтических стратегий совместно с хирургическим вмешательством.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-1098. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6).
- Гурмиков Б.Н., Болоков М.С., Гурмикова Н.Л. Отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы. Обзор литературы. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;1(2):142-147 [Gurmikov BN, Bolokov MS, Gurmikova NL. Long-term results of surgical treatment for pancreatic cancer. A review of the literature. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1(2):142-7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-142-147>.
- Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, et al. Local cancer recurrence: the realities, challenges, and opportunities for new therapies. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):488-505. <https://doi.org/10.3322/caac.21498>.
- Кутукова С.И., Беляк Н.П., Иваськова Ю.В., и др. Системное воспаление в течении аденогенного рака слюнных желез. Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2022;29(3):74-80 [Kutukova SI, Belyak NP, Ivaskova JV, et al. Systemic inflammation in salivary gland cancer. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2022;29(3):74-80 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80>.
- Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for cancer: a trigger for metastases. *Cancer Res*. 2017;77(7):1548-1552. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1536>.
- Angka L, Martel AB, Kilgour M, et al. Natural killer cell IFN γ secretion is profoundly suppressed following colorectal cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3747-3754. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6691-3>.
- Krall JA, Reinhardt F, Mercury OA, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immunecontrolled tumors in mouse models of dormancy. *Sci Transl Med*. 2018;10(436). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan3464>.
- Zheng C, Liu S, Geng P, et al. Minimally invasive videoassisted versus conventional open thyroidectomy on immune response: a metaanalysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2593-2599.
- Gryglewski A, Szczepanik M. The effect of surgical stress on postoperative $T\alpha\beta$ and $T\gamma\delta$ cell distribution. *Immunol Invest*. 2017;46(5):481-489. <https://doi.org/10.1080/08820139.2017.1296859>.
- Wang J, Su X, Yang L, et al. The influence of myeloid-derived suppressor cells on angiogenesis and tumor growth after cancer surgery. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2688-2699. <https://doi.org/10.1002/ijc.29998>.
- Menna C, De Falco E, Teodonio L, et al. Surgical woundsite inflammation: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(2):240-246. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy231>.
- Tang F, Tie Y, Tu C, et al. Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: Recent advances and the potential therapies. *Clin Transl Med*. 2020;10(1):199-223. <https://doi.org/10.1002/ctm2.24>.
- Kim EY, Hong TH. Changes in total lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio after curative pancreatectomy in patients with pancreas adenocarcinoma and their prognostic role. *J Surg Oncol*. 2019;120(7):1102-1111. <https://doi.org/10.1002/jso.25725>.
- Timmermans K, Kox M, Vaneker M, et al. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(4):551-61. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4205-3>.
- Alvarez K, Vasquez G. Damage-associated molecular patterns and their role as initiators of inflammatory and auto-immune signals in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2017;36(5):259-270. <https://doi.org/10.1080/08830185.2017.1365146>.
- Wu G, Zhu Q, Zeng J, et al. Extracellular mitochondrial DNA promote NLRP3 inflammasome activation and induce acute lung injury through TLR9 and NF-kappaB. *J Thorac Dis*. 2019;11(11):4816-4828. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.26>.
- Timmermans K, Kox M, Vaneker M, et al. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(4):551-561. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4205-3>.
- Schindler SM, Frank MG, Annis JL, et al. Pattern recognition receptors mediate pro-inflammatory effects of extracellular mitochondrial transcription factor A (TFAM). *Mol Cell Neurosci*. 2018;89:71-79. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.04.005>.
- Darrabie MD, Cheeseman J, Limkakeng AT, et al. Toll-like receptor activation as a biomarker in traumatically injured patients. *J Surg Res*. 2018;231:270-277. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.05.059>.
- Pandolfi F, Altamura S, Frosali S, et al. Key role of DAMP in inflammation, cancer, and tissue repair. *Clin Ther*. 2016;38(5):1017-1028. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.028>.
- McIlroy DJ, Bigland M, White AE, et al. Cell necrosis-independent sustained mitochondrial and nuclear DNA release following trauma surgery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(2):282-288. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000519>.
- Anunobi R, Boone BA, Cheh N, et al. Extracellular DNA promotes colorectal tumor cell survival after cytotoxic chemotherapy. *J Surg Res*. 2018;226:181-191. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.042>.
- Sharma B, McLeland CB, Potter TM, et al. Assessing NLRp3 inflammasome activation by nanoparticles. *Methods*

- Mol Biol. 2018;1682:135-147. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7352-1_12.
25. Ershaid N, Sharon Y, Doron H, et al. NLRP3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4375. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12370-8>.
 26. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Иваськова Ю.В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. *Медицинский алфавит*. 2021;(10):28-34 [Kutukova SI, Belyak NP, Ivaskova YuV. Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Medical alphabet*. 2021;(10):28-34 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-28-34>.
 27. Gao XH, Tian L, Wu J, et al. Circulating CD14(+) HLA-DR(-/low) myeloid-derived suppressor cells predicted early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Hepatol Res*. 2017;47(10):1061-1071. <https://doi.org/10.1111/hepr.12831>.
 28. Кононенко В.И., Кит О.И., Комарова Е.Ф. Оценка экспрессии факторов транскрипции, неоангиогенеза и апоптоза при послеоперационных осложнениях у больных с различным течением рака слизистой оболочки полости рта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;1(1):64-68 [Kononenko VI, Kit OI, Komarova EF, et al. Evaluation of the expression of transcription, neoangiogenesis and apoptosis factors in case of postoperative complications in patients with different progression of oral mucosa cancer. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1(1):64-8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-64-68>.
 29. Ananth AA, Tai LH, Lansdell C, et al. Surgical stress abrogates pre-existing protective T cell mediated anti-tumor immunity leading to postoperative cancer recurrence. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155947>.
 30. Cheng R, Billet S, Liu C, et al. Periodontal inflammation recruits distant metastatic breast cancer cells by increasing myeloid-derived suppressor cells. *Oncogene*. 2019;39(7):1543-56. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1084-z>.
 31. Xu P, He H, Gu Y, et al. Surgical trauma contributes to progression of colon cancer by downregulating CXCL4 and recruiting MDSCs. *Exp Cell Res*. 2018;370(2):692-698. <https://doi.org/10.3390/jcm9124096>.
 32. Jia R, Zhou M, Tuttle CSL, et al. Immune capacity determines outcome following surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01271-6>.
 33. Petri B, Sanz M-J. Neutrophil chemotaxis. *Cell Tissue Res*. 2018;371(3):425-436. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2776-8>.
 34. Chen MB, Hajal C, Benjamin DC, et al. Inflamed neutrophils sequestered at entrapped tumor cells via chemotactic confinement promote tumor cell extravasation. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(27):7022-7027. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715932115>.
 35. Burgener SS, Schroder K. Neutrophil extracellular traps in host defense. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037028>.
 36. Hu Z, Murakami T, Tamura H, et al. Neutrophil extracellular traps induce IL-1beta production by macrophages in combination with lipopolysaccharide. *Int J Mol Med*. 2017;39(3):549-558. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2870>.
 37. McIlroy DJ, Jarnicki AG, Au GG, et al. Mitochondrial DNA neutrophil extracellular traps are formed after trauma and subsequent surgery. *J Crit Care*. 2014;29(6):1133.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.013>.
 38. Liu L, Mao Y, Xu B, et al. Induction of neutrophil extracellular traps during tissue injury: involvement of STING and Toll-like receptor 9 pathways. *Cell Prolif*. 2019;52(3):e12579. <https://doi.org/10.1111/cpr.12579>.
 39. Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression-implications for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):356-371. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0175-7>.
 40. Dong L, Zheng X, Wang K, et al. Programmed death 1/programmed cell death-ligand 1 pathway participates in gastric surgery-induced imbalance of T-helper 17/regulatory T cells in mice. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(3):549-559. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001903>.
 41. Xu P, Zhang P, Sun Z, et al. Surgical trauma induces postoperative T-cell dysfunction in lung cancer patients through the programmed death-1 pathway. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(11):1383-1392. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1740-2>.
 42. Sun Z, Mao A, Wang Y, et al. Treatment with anti-programmed cell death 1 (PD-1) antibody restored postoperative CD8+ T cell dysfunction by surgical stress. *Biomed Pharmacother*. 2017;89:1235-1241. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.014>.
 43. Bakos O, Lawson C, Rouleau S, et al. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1). <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0398-7>.
 44. Tai LH, Alkayyal AA, Leslie AL, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition reduces postoperative metastatic disease by targeting surgery-induced myeloid derived suppressor cell-dependent inhibition of natural killer cell cytotoxicity. *Oncoimmunology*. 2018;7. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1431082>.
 45. Zhu X, Pribis JP, Rodriguez PC, et al. The central role of arginine catabolism in T-cell dysfunction and increased susceptibility to infection after physical injury. *Ann Surg*. 2014;259:171-8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31828611f8>.
 46. Ananth A, Tai L, Lansdell C, et al. Surgical stress abrogates pre-existing protective T cell mediated anti-tumor immunity leading to postoperative Cancer recurrence. *PLoS One*. 2016;11:1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155947>.
 47. Xu P, Zhang P, Sun Z, et al. Surgical trauma induces postoperative T-cell dysfunction in lung cancer patients through the programmed death-1 pathway. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64:1383-92. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1740-2>.
 48. Matzner P, Sorski L, Shaashua L, et al. Perioperative treatment with the new synthetic TLR-4 agonist GLA-SE reduces cancer metastasis without adverse effects. *Int J Cancer*. 2016;138: 1754-64. <https://doi.org/10.1002/ijc.29885>.
 49. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, et al. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:213-26. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.224>.
 50. Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, et al. Perioperative COX-2 and β -adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients in a phase-II randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23:4651-61. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0152>.
 51. Sorski L, Melamed R, Matzner P, et al. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition. *Brain Behav Immun*. 2016;58:91-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.017>.

52. Sun Z, Mao A, Wang Y, et al. Treatment with anti-programmed cell death 1 (PD-1) antibody restored postoperative CD8 + T cell dysfunction by surgical stress. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:1235-41. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.014>.
53. Wang C, Sun W, Ye Y, et al. In situ activation of platelets with checkpoint inhibitors for post-surgical cancer immunotherapy. *Nat Biomed Eng.* 2017;1:0011. <https://doi.org/10.1038/s41551-016-0011>.
54. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov.* 2016;6:1382-99. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0577>.
55. Tarhini AA, Edington H, Butterfield LH, et al. Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab. *PLoS One.* 2014;9(2):e87705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087705>.
56. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in Resectable lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>.
57. Zhang J, Tai L, Ilkow CS, et al. Maraba MG1 virus enhances natural killer cell function via conventional dendritic cells to reduce postoperative metastatic disease. *Mol Ther.* 2014;22:1320-32. <https://doi.org/10.1038/mt.2014.60>.
58. Tai L-H, Auer R. Attacking postoperative metastases using perioperative oncolytic viruses and viral vaccines. *Front Oncol.* 2014;4:217. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00217>.
59. Sun T, Yan W, Yang C, et al. Clinical research on dendritic cell vaccines to prevent postoperative recurrence and metastasis of liver cancer. *Genet Mol Res.* 2015;14:16222-32. <https://doi.org/10.4238/2015.December.8.12>.
60. Gao D, Li C, Xie X, et al. Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in gastric and colorectal cancer patients. *PLoS One.* 2014;9:e93886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093886>.
61. Pan K, Guan XX, Li YQ, Zhao JJ, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with postmastectomy triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20:3003-11. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0082>.

Поступила в редакцию 08.10.2023

Прошла рецензирование 09.11.2023

Принята в печать 21.12.2023

Сведения об авторах

Стукань Анастасия Игоревна / Stukan Anastasia Igorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>.

Кульбакин Денис Евгеньевич / Kulbakin Denis Evgenievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>.

Порханов Владимир Алексеевич / Porkhanov Vladimir Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>.

Бодня Вадим Николаевич / Bodnya Vadim Nikolayevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>.

Гилевич Ирина Валериевна / Gilevich Irina Valerievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00029766-1811>.

Довлатбекян Араксия Альбертовна / Dovlatbekyan Araksia Albertovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1282-0425>.