

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 615.37:616.831-006.484.04

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Рында А. Ю.¹, Олюшин В. Е.¹, Ростовцев Д. М.¹,
Забродская Ю. М.^{1, 3}, Улитин А. Ю.^{1, 2, 3}

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Институт медицинского образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Рында Артемий Юрьевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: artemii.rynda@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.02.2025
и принята к печати 06.03.2025

РЕЗЮМЕ

Введение. Глиобластома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга с агрессивным типом течения. Несмотря на два десятилетия неустанных поисков новых терапевтических подходов в лечении глиобластом, наблюдается ограниченный прогресс в улучшении результатов выживания пациентов. Многочисленные препятствия мешают эффективному лечению таких пациентов, включая иммуносупрессивное микроокружение опухоли, ее обширную гетерогенность и гематоэнцефалический барьер. Несмотря на указанные проблемы, иммунотерапия становится многообещающим направлением, которое может дать новую надежду в лечении этой злокачественной опухоли. **Цель.** Оценить эффективность и отдаленные результаты применения дендритной клеточной вакцины у пациентов с глиобластомами головного мозга в сопоставлении с результатами лечения больных, когда иммунотерапия не применялась. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное когортное исследование было включено 100 пациентов разного пола

и возраста с патоморфологически установленным диагнозом «глиобластома». В основную группу вошли 50 больных, в лечении которых помимо стандарта (хирургическое лечение, лучевая терапия и химиотерапия) использовалась противоопухолевая иммунотерапия дендритно-клеточной вакциной. Группа сравнения также включала 50 пациентов со стандартным лечением, но без иммунотерапии. Изготовление вакцины проходило на базе лаборатории иммунологии, и субстратом для ее приготовления была ткань опухоли глиобластомы конкретного пациента и его кровь. Вакцина вводилась внутрикожно, паравертебрально. В последующем оценивали общую и безрецидивную выживаемость, а также иммунологический статус пациента по данным лабораторных анализов крови. **Результаты.** Медиана общей выживаемости (OS) в группе с иммунотерапией была 21,3 мес. (95 % ДИ 4–37 мес.), в группе без иммунотерапии она составляла 15,8 мес. (95 % ДИ 3–22 мес.) ($p = 0,002$). Безрецидивная выживаемость (FPS) у больных в группе иммунотерапии была 13,1 мес. (95 % ДИ 1–20 мес.). У пациентов группы без иммунотерапии она составила 7,9 мес. (95 % ДИ 1–12 мес.) ($p = 0,003$). Общая выживаемость у лиц, которые получили 3 и более курса иммунотерапии, была статистически значимо выше, чем у пациентов в группе, получивших 1 или 2 курса. При исследовании уровня 6 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- α , IFN- γ) в венозной крови в процессе курсов иммунотерапии было отмечено изменение среднего уровня 4 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) выше исходных средних значений. Популяция иммунных клеток временно увеличивалась, и это повышение совпадало с 3 курсами иммунотерапии в течение периода наблюдения. **Заключение.** В целом в нашем исследовании клиническое применение иммунотерапии в структуре комплексного лечения у пациентов с глиобластомой продемонстрировало измеримый иммунологический ответ. Также отмечалось увеличение медианы общей и безрецидивной выживаемости у пациентов группы исследования и группы сравнения. Также получены данные, что количество курсов проведенной иммунотерапии влияет на продолжительность жизни. Дальнейшее изучение возможностей иммунотерапии позволит включить эту методику в стандарты комплексного лечения пациентов с глиобластомой.

Ключевые слова: глиобластома, дендритно-клеточная вакцина, иммунотерапия, общая выживаемость, эффективность

Для цитирования: Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Использование иммунотерапии в комплексном лечении глиобластом: отдаленные результаты одноцентрового проспективного когортного исследования. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2025;5(2):112-127. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-2-112-127. EDN: AQCLSP

USE OF IMMUNOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF GLIOBLASTOMAS: LONG-TERM RESULTS OF A SINGLE-CENTER PROSPECTIVE COHORT STUDY

Rynda A. Yu.¹, Olyushin V. E.¹, Rostovtsev D. M.¹,
Zabrodsкая Yu. M.^{1, 3}, Ulitin A. Yu.^{1, 2, 3}

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western state medical university named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Rynda Artemii Yu.,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: artemii.rynda@mail.ru

Received 14 February 2025; accepted
06 March 2025

ABSTRACT

Introduction. Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor with an aggressive course. Despite two decades of relentless search for new therapeutic approaches in the treatment of glioblastomas, there has been limited progress in improving patient survival outcomes. Numerous obstacles hinder the effective treatment of these patients, including the immunosuppressive tumor microenvironment, the blood-brain barrier, and extensive tumor heterogeneity. Despite these challenges, immunotherapy is emerging as a promising avenue that may provide new hope for the treatment of this malignancy. **Objective.** To evaluate the efficacy and long-term results of using a dendritic cell vaccine in patients with brain glioblastomas, in comparison with the results of treatment of patients who did not receive immunotherapy. **Material and methods.** A single-center, prospective, cohort study included 100 patients with a pathologically established diagnosis of glioblastoma, of different sexes and ages. The main group included 50 patients, in whose treatment, in addition to the standard (surgical treatment, radiation therapy and chemotherapy), antitumor immunotherapy with a dendritic cell vaccine was used. The comparison group also included 50 patients with standard treatment, but without immunotherapy. The vaccine was manufactured at the immunology laboratory and the substrate for its preparation was the tissue of the glioblastoma tumor of a specific patient and his blood. The vaccine was administered intradermally, paravertebrally. Subsequently, overall and relapse-free survival, as well as the immunological status of the patient were assessed according to laboratory blood tests. **Results.** The median overall survival (OS) in the immunotherapy group was 21.3 months (95 % CI 4–37 months), in the group without

immunotherapy it was 15.8 months (95 % CI 3–22 months) ($p = 0.002$). Free progression survival (FPS) in patients in the immunotherapy group was 13.1 months (95 % CI 1–20 months). In patients in the group without immunotherapy it was 7.9 months (95 % CI 1–12 months) ($p = 0.003$). Overall survival in patients who received three or more courses of immunotherapy was statistically significantly higher than in patients in the group who received 1 or 2 courses. When studying the level of 6 cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- α , IFN- γ) in venous blood during the immunotherapy courses, a change in the average level of 4 cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) above the initial average values was noted. The population of immune cells temporarily increased, and this increase coincided with 3 courses of immunotherapy during the observation period. **Conclusion.** Overall, in our study, the clinical use of immunotherapy in the structure of complex treatment in patients with glioblastoma demonstrated a measurable immunological response. An increase in the median overall and free progression survival was also noted in patients of the study group and the comparison group. Data were also obtained that the number of courses of immunotherapy affects life expectancy. Further study of the possibilities of immunotherapy will allow this method to be included in the standards of complex treatment of patients with glioblastoma.

Key words: dendritic cell vaccine, efficacy, glioblastoma, immunotherapy, overall survival

For citation: Rynda AY, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Use of immunotherapy in the complex treatment of glioblastomas: long-term results of a single-center prospective cohort study. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025; 5(2):112-127. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-2-112-127. EDN: AQCLSP

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома является наиболее распространенной и агрессивной первичной опухолью головного мозга у взрослых с частотой встречаемости среди населения 3,2 на 100 000. Даже после мультимодальной терапии медиана выживаемости пациентов составляет около 15 мес. Лечение злокачественных глиом остается практически неизменным уже более 20 лет [1–19]. Текущий стандарт лечения включает хирургическую резекцию (с флуоресцентным контролем или без контроля) и адъювантную лучевую и химиотерапию. Есть и другие методы лечения, которые дополняют стандартное лечение и находятся на разных стадиях разработки. К ним относят брахитерапию, фотодинамическую терапию, иммунотерапию и др. Но данные методы не входят в стандарт лечения названной категории пациентов [2–5, 10–13, 19]. Использование противоопухолевых вакцин, онколитических вирусов, препаратов для блокады контрольных точек, Т-клеток с химерным антигенным рецептором, адоптивный перенос клеток и иммунотерапия на основе

медицинских нанотехнологий входят в число новых методов иммунотаргетной терапии, исследуемых при злокачественных глиомах [6–9, 11, 14, 18, 20–25]. В последние годы в стратегии иммунотерапии произошли значительные изменения относительно лечения многих видов злокачественных опухолей, что увеличивает надежду на эффективность терапии при злокачественных глиомах. Однако — в основном из-за высокой многофакторной иммуносупрессии, происходящей в микроокружении опухоли, плохой изученности нейроиммунной системы и наличия гематоэнцефалического барьера — эффективность иммунотерапии при злокачественных глиомах остается низкой. Результаты новых стратегий лечения злокачественных глиом в комбинации с иммунотерапией показали обнадеживающие результаты как в доклинических, так и в клинических исследованиях [25–39, 41, 43–49].

Так, одним из вариантов иммунотерапии злокачественных глиом является иммунотерапия аутологичными дендритными клетками. Вакцинация дендритными клетками представляет собой активную иммунотерапию, направленную на терапевтическое

использование ключевой роли дендритных клеток. Пациентов вакцинируют дендритными клетками, нагруженными опухоль-ассоциированными антигенами, с концепцией, что они мигрируют в местные лимфатические узлы, где произойдет представление пептидов, полученных из опухоль-ассоциированных антигенов, на молекулы HLA, с дальнейшей инициацией противоопухолевого Т-клеточного ответа, который избирательно убивает опухолевые клетки и предотвращает рецидив опухоли благодаря иммунологической памяти [6, 7, 9, 14, 16–18, 26–31].

Многочисленные испытания дендритно-клеточных вакцин, в ходе которых были вакцинированы сотни пациентов с злокачественными глиомами, подтверждают осуществимость и безопасность этой методики [9, 18, 32, 33, 36–38, 44–49].

Впервые активную иммунотерапию дендритными клетками применили Liao L. M. и соавторы, которые описали вакцинацию пациента с рецидивом глиобластомы дендритными клетками с элюированными пептидами HLA-I совместимой клеточной культуры глиобластомы. Хотя и наблюдалась индукция антипептидного иммунного ответа, заболевание прогрессировало, и пациент умер через 3 мес. [17].

С тех пор было опубликовано множество исследований, включая 6 контролируемых рандомизированных испытаний, и еще несколько находятся в стадии реализации. Среди пациентов были в основном взрослые, но также дети и подростки, а возраст вакцинированных варьировал от 1 до 80 лет [15, 22, 24, 27–36, 38, 43, 44, 47, 49].

Даже после более чем 10 лет применения аутологических дендритных клеток в лечении глиобластом и вакцинации нескольких тысяч пациентов до сих пор трудно прийти к выводу, насколько эффективна эта методика.

Целью данного исследования была оценка эффективности и отдаленных результатов применения дендритной клеточной вакцины у больных с глиобластомами головного мозга, в сопоставлении с результатами лечения пациентов, у которых иммунотерапия не применялась.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Оно было одноцентровым когортным и имело проспективный характер. В исследование вошли 100 пациентов с глиобластомой, их диагноз был установлен по данным патоморфологического ис-

следования. В обеих группах было по 50 пациентов разного пола и возраста. В основной группе помимо стандартного лечения (хирургическое, лучевая и химиотерапия) проводилась специфическая противоопухолевая иммунотерапия. В группе сравнения пациенты получали только стандартное лечение, без иммунотерапии. Участники были распределены по группам случайным образом.

Пациентам обеих групп в 100 % случаев хирургическое лечение выполнялось в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова и было направлено на максимальную циторедукцию глиальной опухоли в пределах физиологической дозволенности, в том числе под флуоресцентным контролем.

Критерии включения в исследование пациентов обеих групп:

- письменное информированное согласие;
- наличие резектабельной опухоли супратенториальной локализации;
- возраст 30–70 лет, общее удовлетворительное состояние (шкала NIHSS);
- индекс Карновского перед операцией не менее 70 баллов;
- верификация глиобластомы по данным патоморфологического исследования опухоли.

Критерии исключения из исследования:

- наличие другого злокачественного заболевания;
- ВИЧ-инфекция, активная инфекция гепатита В или С;
- наличие признаков почечно-печеночной недостаточности;
- плохой прогноз вследствие тяжелой ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности (NYHA III/IV), сахарного диабета, иммунодефицита, остаточного неврологического дефицита после инсульта, тяжелой умственной отсталости или других системных расстройств, несовместимых с исследованием;
- любая активная инфекция;
- любое психологическое, когнитивное, семейное, социальное состояние, которое, по мнению исследователя, ставит под угрозу способность пациента понимать информацию о состоянии здоровья и понимать методику проводимой процедуры, давать информированное согласие или соблюдать протокол исследования;
- участие в другом интервенционном клиническом исследовании во время или в течение 4 недель до начала данного исследования;
- беременность или кормление грудью.

Пациентам обеих групп (в 100 %) перед оперативным лечением выполнена МРТ головного мозга

с контрастным усилением гадолинием, электроэнцефалограмма, пациенты осмотрены специалистами: офтальмологом, неврологом, терапевтом.

Обе группы (с иммунотерапией и без иммунотерапии) были сопоставимы по таким характеристикам, как: пол, возраст, предоперационный размер опухоли, индекс Карновского до операции, радикальность проведенного оперативного вмешательства и последующий объем полученной адъювантной терапии (химио- и лучевой терапии).

Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Процедура введения вакцины осуществлялась под строгим контролем медицинского персонала. Изготовление вакцины проходило на базе лаборатории иммунологии ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова».

Субстратом для приготовления вакцины были ткань опухоли глиобластомы конкретного пациента и его кровь.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов группы с иммунотерапией (ИТ) и без иммунотерапии

Table 1. Clinical characteristics of patients in the group with immunotherapy (IT) and without immunotherapy

Признак	Основная группа (с ИТ), n = 50	Группа сравнения (без ИТ), n = 50
Возраст		
median, 95 % CI	51 (30; 68)	53 (33; 70)
Пол		
мужчины, n (%)	27 (54 %)	22 (44 %)
женщины, n (%)	23 (46 %)	28 (56 %)
Предоперационный индекс Карновского		
median, 95 % CI	80 (65; 95)	85 (70; 95)
предоперационный NIHSS, mean ± SD	1,011 ± 1,3	1,013 ± 0,7
Предоперационный размер опухоли, см³		
median, 95 % CI	26,1 (2,4; 67)	27,4 (3,8; 71)
Преимущественная локализация опухоли		
лобная доля, n (%)	20 (40 %)	18 (36 %)
теменная доля, n (%)	8 (16 %)	14 (28 %)
височная доля, n (%)	17 (34 %)	16 (32 %)
затылочная доля, n (%)	5 (10 %)	2 (4 %)
Характеристика опухоли		
Grade IV первичная, n (%)	41 (82 %)	50 (100 %)
Grade IV рецидив, n (%)	9 (18 %)	0 (0 %)
Радикальность операции		
тотальное, n (%)	33 (66 %)	29 (58 %)
субтотальное, n (%)	14 (28 %)	19 (38 %)
частичное, n (%)	3 (6 %)	2 (4 %)

Изначально на первом этапе во время хирургической операции проводили забор фрагмента опухолевой ткани объемом около 2 см³ и помещали в стерильный физиологический раствор. В течение 24 ч. с момента забора фрагмента опухоли его направляли в лабораторию иммунологии ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», где он проходил определенные стадии: гамма-облучение в дозе, эквивалентной 200 Грей, механическая обработка, обработка концентрированным раствором щелочи (pH 11,5), обработка слабым раствором кислоты (pH 6,5), центрифугирование и фильтрация нерастворившихся компонентов.

На выходе этих стадий обработки получали лизат (растворившиеся фракции) белков опухоли, применяемый в дальнейшем в качестве антиген-представляющего материала.

На втором этапе у пациента в раннем послеоперационном периоде, ориентировочно на 2–3-и сутки после операции, проводили забор венозной крови в объеме 50 мл в пробирку с гепаринсодержащим составом. В течение 24 ч. от момента забора кровь пациента отправляли в лабораторию иммунологии.

После центрифугирования крови пациента на ступенчатом градиенте фикал-урографин (плотность раствора 1,077 г на мл) формировалась смесь лимфоцитов и моноцитов, которую в дальнейшем разделяли. Моноциты культивировали в среде RPMI1640 в течение 4 сут. с целью индукции созревания дендритных клеток, также добавляли ростовые факторы (гранулоцитарный макрофагальный колоний-стимулирующий фактор (GM-CSF), 3000 ед./мл и интерлейкин 4–500 ед./мл (IL4)).

Третьим этапом к дендритным клеткам пациента, которые были выделены из его же крови, добавлялся антигенный материал, полученный из ткани опухоли глиобластомы. С целью стимуляции захвата антигенного материала дендритными клетками проводилась электропорация. Для улучшения созревания дендритных клеток к сформированной смеси добавляли фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α) (1000 ед. на мл) и кондиционированную среду, полученную при культивировании аутологических мононуклеаров и бактериального липополисахарида (0,2 мкг/мл).

Поиск и дифференцировка дендритных клеток для вакцины проводилась иммуноцитохимическим методом, проточной цитометрией и с помощью световой и флуоресцентной микроскопии (рис. 3). Также определяли размер и форму клеток, индивидуальность роста *in vitro*, присутствие специфических маркеров (CD80, CD83, HLA-ABC, HLA-DR).

Второй компонент вакцины был представлен смесью лимфоцитов и моноцитов, полученных после центрифугирования крови пациента. Их активация проводилась при помощи фитогемагглютинина (20 мкг/мл). Активация Т-лимфоцитов происходила при стимуляции Th1-клеточного пути иммунного ответа, в дальнейшем долю активированных клеток измеряли методом проточной флуориметрии.

Таким образом, после 5 дней от момента забора у пациента крови получалась вакцина в объеме 23 мл, которая в дальнейшем вводилась внутривенно в паравертебральную область. После проведенного оперативного лечения, данную процедуру повторяли трижды с интервалом в 3 недели. Это и считали одним курсом иммунотерапии. В последующем курсы иммунотерапии проводили через 3 мес., если у пациента отсутствовали данные за продолженный рост опухоли по результатам контрольной МРТ с контрастным усилением гадолинием.

В процессе курсов иммунотерапии исследовались иммунологические показатели при помощи иммуноцитохимии, проточной цитометрии, иммуноферментного анализа, оценки реакции гиперчувствительности замедленного типа через 24 ч. и 48 ч. после внутривенной инъекции.

Все пациенты обеих групп получали лучевую и химиотерапию в послеоперационном периоде по стандартным схемам (протокол Stupp) (темозоломид по схеме и 60 Гр лучевая терапия, стандартное фракционирование).

Статистический анализ полученных данных проводили в пакетах программ STATISTICA 13.0 (StatSoft, USA) и SPSS 18. Нормальность распределения количественных показателей в каждой из групп проверяли по критерию Шапиро-Уилка. В качестве описательных статистик использовали медианы с их 95 % доверительными интервалами (median, 95 % CI) или средние значения и стандартные отклонения (mean ± SD). Для сравнения категориальных показателей в двух независимых группах использовали точный критерий Фишера. Для анализа выживаемости строились кривые Каплана-Майера и проводилось их сравнение по лог-ранговому критерию. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом иммунотерапия дендритными клетками хорошо переносилась пациентами. Побочных эффектов, связанных с вакцинацией, не наблюдалось, за исключением одного случая, когда у боль-

ного с остаточной опухолью после операции имел место перитуморальный отек, который можно было контролировать с помощью глюкокортикоидов. Другие побочные эффекты согласовывались либо с соответствующей сопутствующей терапией, либо с прогрессированием заболевания.

Наибольшая медиана выживаемости и величины безрецидивного периода достигнута у пациентов от 31 до 50 лет в обеих группах. У больных более старшего возраста отмечалась тенденция к уменьшению величины общей выживаемости по мере увеличения возраста.

Результаты общей и безрецидивной выживаемости у пациентов в группах с иммунотерапией и без нее продемонстрировали прямую положительную корреляционную зависимость между группами. Медиана общей выживаемости в группе с иммунотерапией была 21,3 мес. (95 % ДИ 4–37 мес.), а в группе без иммунотерапии она составляла 15,8 мес. (95 % ДИ 3–22 мес.) ($p = 0,002$) (рис. 2).

Безрецидивная выживаемость у больных в группе с иммунотерапией была 13,1 мес. (95 % ДИ 1–20 мес.). У пациентов группы без иммунотерапии она составила 7,9 мес. (95 % ДИ 1–12 мес.) ($p = 0,003$) (рис. 1).

Анализ зависимости между выживаемостью и количеством курсов проводимой противоопухолевой иммунотерапии в группе пациентов

с иммунотерапией показал, что общая выживаемость у тех, кто получил 3 и более курсов иммунотерапии, была статистически значимо выше, чем у лиц, получивших 1 или 2 курса иммунотерапии ($p = 0,001$) (рис. 2).

В группе иммунотерапии при сравнительном анализе отдаленных результатов между первично диагностированными и рецидивными глиобластомами медиана выживаемости при первично диагностированной глиобластоме была выше, чем у пациентов с ее рецидивом (рис. 3).

Также во время лечения контролировали циркулирующие субпопуляции иммунных клеток и уровни цитокинов. Общее количество периферических лимфоцитов, включая CD4+ и CD8+ T-клетки, В-клетки и натуральные киллеры (NK), постепенно снижалось в течение первых 12 мес. лечения. Субпопуляция иммунных клеток начала увеличиваться через 12 мес. и стабилизировалась на 18 мес. Следует отметить, что популяция иммунных клеток временно увеличивалась, и это повышение совпадало с 3 курсами иммунотерапии в течение периода наблюдения (рис. 4).

При исследовании уровня 6 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- α , IFN- γ) в венозной крови в процессе курсов иммунотерапии было отмечено изменение среднего уровня 4 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) выше исходных средних значений.

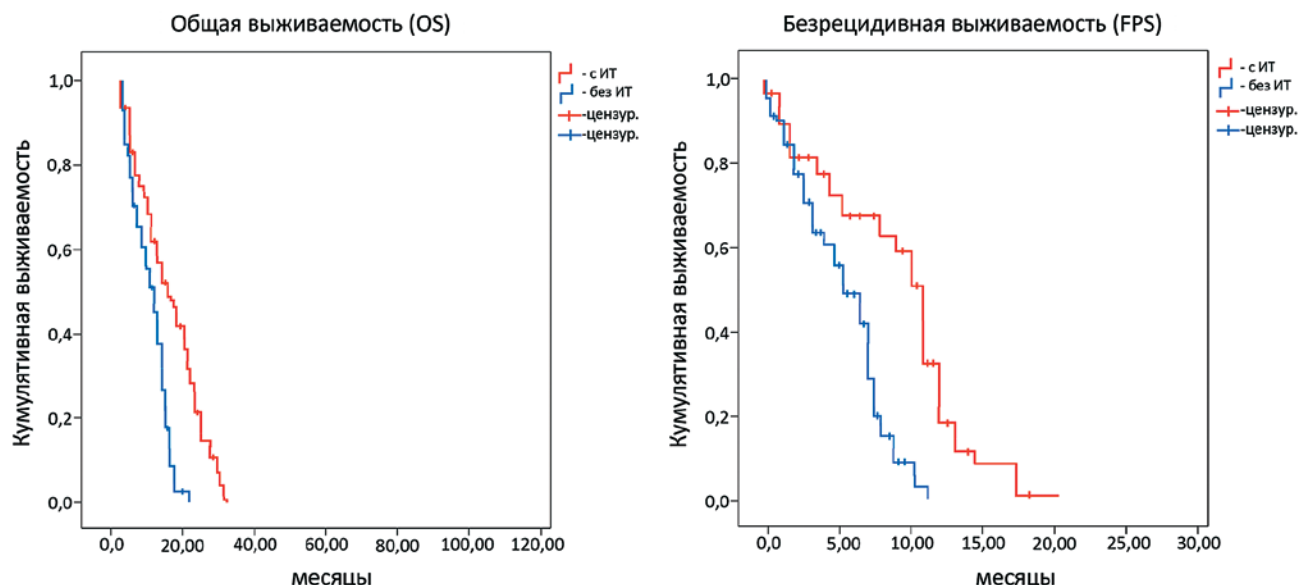


Рис. 1. Общая (OS) и безрецидивная выживаемость (FPS) пациентов групп с иммунотерапией и без иммунотерапии

Figure 1. Overall (OS) and free progression survival (FPS) for patients in the immunotherapy and non-immunotherapy groups

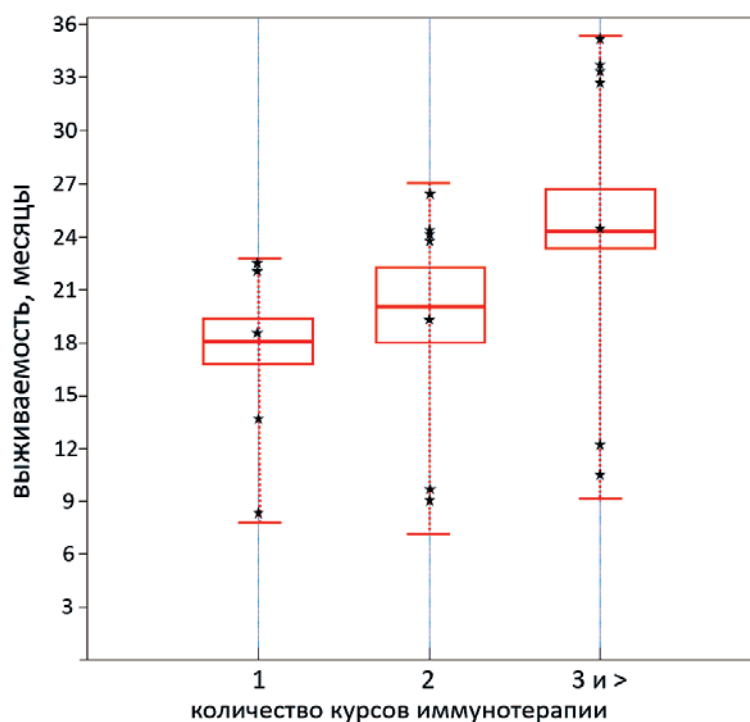


Рис. 2. Общая выживаемость (OS) у пациентов группы с иммунотерапией в зависимости от количества ее курсов

Figure 2. Overall survival (OS) in patients in the immunotherapy group depending on the number of courses of immunotherapy

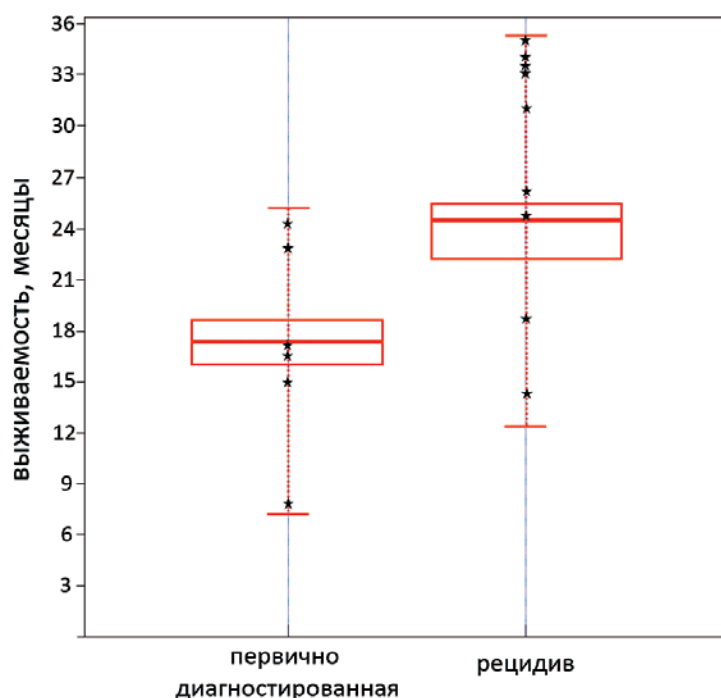


Рис. 3. Общая выживаемость (OS) у пациентов в группе с иммунотерапией с первичными и рецидивными вариантами глиобластом

Figure 3. Overall survival (OS) in patients in the immunotherapy group with primary and recurrent glioblastoma variants

Повышенная экспрессия этих четырех цитокинов наблюдалась во время всего периода терапии, более значительные скачки совпадали с курсами иммунотерапии, что позволяет предположить, что вакцинация активировала цитокиновый ответ (рис. 5).

Анализ результатов лабораторного иммунологического обследования участников группы с иммунотерапией выявил закономерность изменений иммунологических показателей у пациентов с быстрым рецидивом опухоли и больных с длительным безрецидивным периодом, получивших полный курс иммунотерапии. Обнаружены различия в количественном содержании клеток Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) у пациентов с быстрым рецидивом опухоли и больных с длительным безрецидивным периодом. Так, у лиц с длительным безрецидивным периодом в процессе всех курсов иммунотерапии количественное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) было существенно выше, чем у больных с коротким безрецидивным периодом, далее их уровень снижал-

ся, скорее всего, из-за миграции цитотоксических Т-лимфоцитов в опухолевую ткань. Содержание количества Т-хелперов, экспрессирующих антигены HLA-DR, возрастало в периферической крови пациентов с длительным безрецидивным периодом, что говорит о повышении их активности, и снижалось у пациентов с коротким безрецидивным периодом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании мы изучили эффективность метода иммунотерапии, основываясь на результатах лечения группы пациентов с злокачественными глиомами, в структуре терапии которых, помимо стандартного лечения, использовали дендритно-клеточную вакцину, и сопоставили с результатами лечения у группы лиц, получавших только стандартное лечение.

Так, выживаемость вакцинированных больных была лучше по сравнению с контрольными группами или историческим контролем. У пациентов с впервые выявленным диагнозом злокачествен-

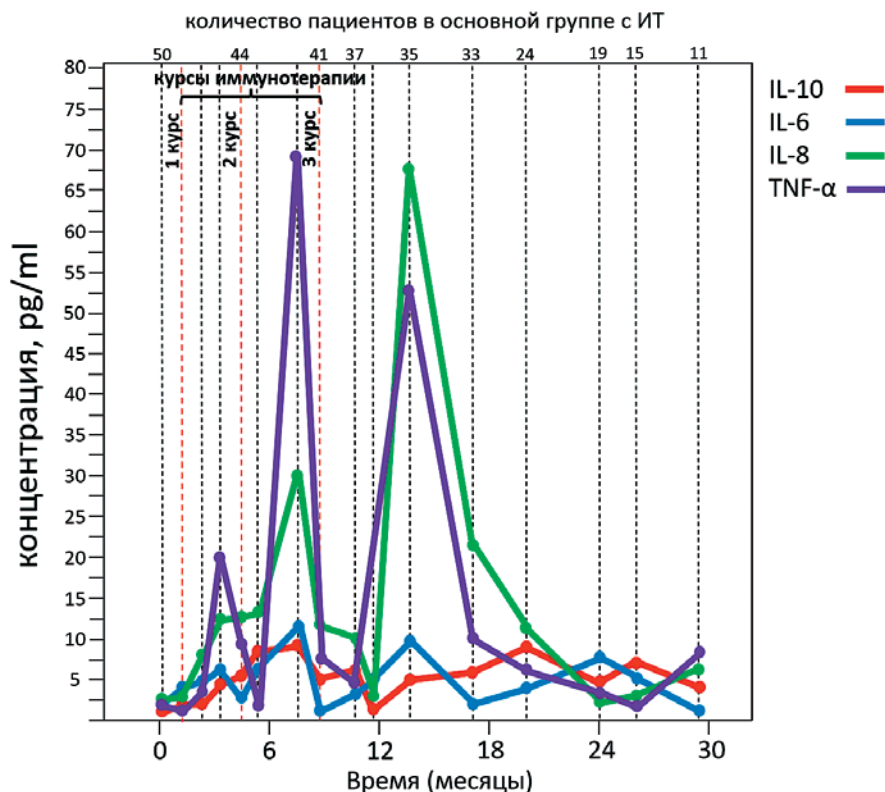


Рис. 4. Динамика средней концентрации иммунных клеток у пациентов основной группы в течение последующих месяцев лечения

Figure 4. Dynamics of immune cells concentration mean in the main group during subsequent months of treatment

ной глиомы медиана продолжительности жизни варьировала от 15 до 43,3 мес., а выживаемость без прогрессирования заболевания — от 6 до 25,1 мес.

Результаты нашего исследования совпадают с общей динамикой результатов международных исследований, которые были получены в ходе применения дендритно-клеточной вакцины у пациентов с глиобластомой [15, 22, 24, 27–36, 38, 43, 44, 47, 49].

Так, в двух рандомизированных исследованиях II фазы с участием 34 и 25 пациентов с впервые диагностированной глиобластомой медиана продолжительности жизни была 31,9 и 17 мес. соответственно, и в группах вакцинации значительно улучшилась по сравнению с соответствующими контрольными группами (15 и 10,5 мес.) [27, 28].

В рандомизированном исследовании II фазы с участием 41 пациента с впервые диагностиро-

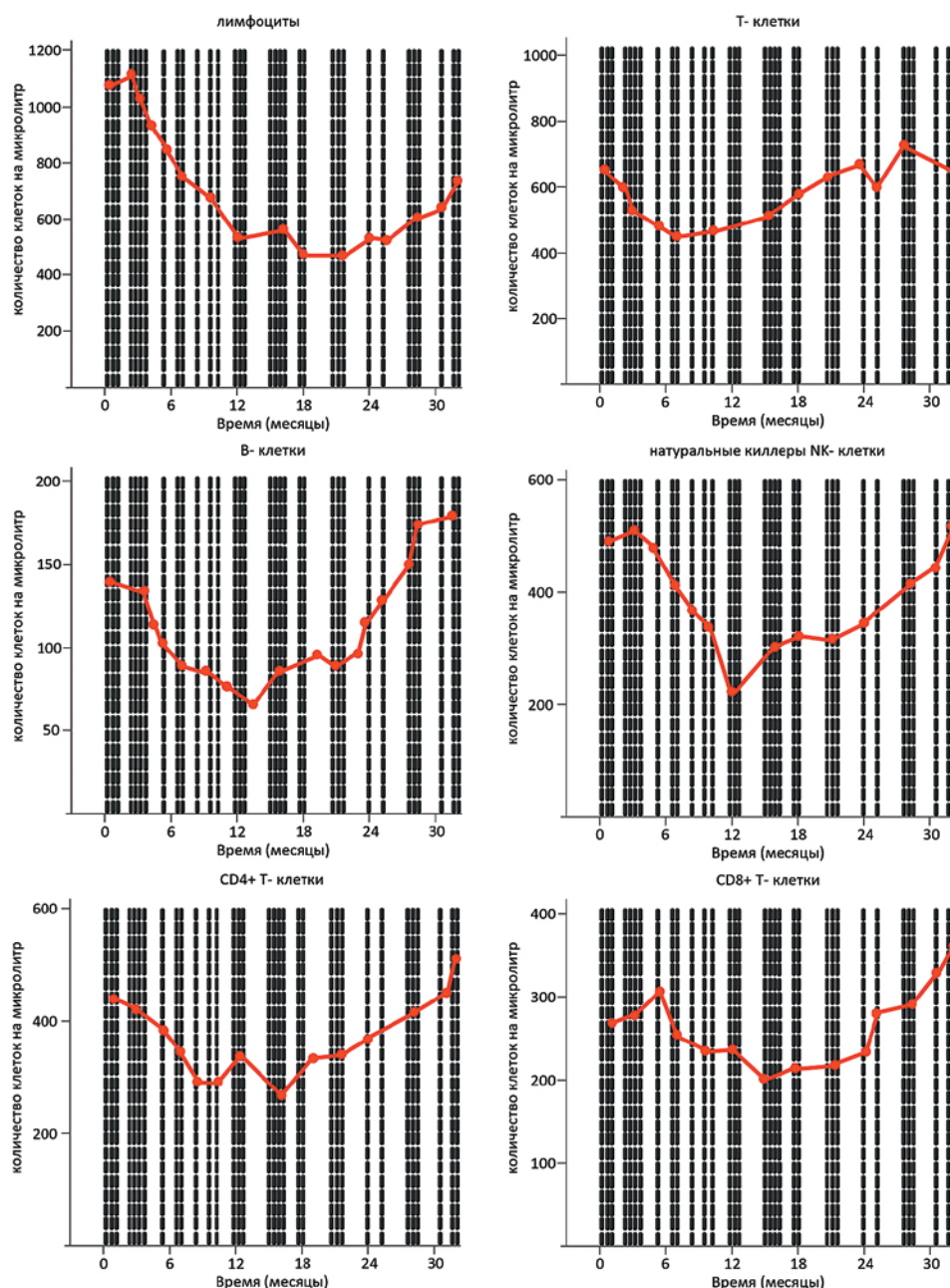


Рис. 5. Динамика средней концентрации цитокинов в основной группе в течение последующих месяцев лечения

Figure 5. Dynamics of cytokines concentration mean in the main group during subsequent months of treatment

ванной и рецидивирующей глиобластомой Yao Y. и соавторы сообщили, что дендритно-клеточная вакцина значительно увеличивает медиану общей выживаемости (13,7 против 10,7 мес.) [26].

В двух других рандомизированных исследованиях II фазы с участием 76 и 124 пациентов с впервые диагностированной глиобластомой не было выявлено существенных различий в медиане общей выживаемости (18,8 против 18,9 мес. и 17 против 15 мес. соответственно) между пациентами в группе с использованием дендритно-клеточных вакцин и контрольной группе [18, 20]. Хотя в одном из них Wen P. Y. и коллеги сообщили о некотором увеличении продолжительности безрецидивного периода у вакцинированных пациентов (11,2 против 9 мес.) [28].

Liau L. M. и соавторы при изучении фазы III на 331 пациенте с впервые диагностированной глиобластомой (232 — группа с использованием дендритно-клеточной вакцины и 99 — контрольная группа) отметили увеличение долгосрочной выживаемости и медианы общей выживаемости в основной группе до 23,1 мес. [29].

В большинстве других исследований также сообщалось об индукции противоопухолевого иммунного ответа и указывалось на улучшение показателей выживаемости после применения дендритных вакцин [15, 22, 24, 33–36, 38, 43, 44, 47, 49]. Однако два контролируемых рандомизированных исследования не выявили преимущества в выживаемости [27, 28, 29, 32].

Поскольку маркеры иммуносупрессии, такие как соотношение PD-1 к CD8, наличие регуляторных Т-клеток или экспрессия CTLA-4 до и после вакцинации и показатель иммуноспособности, связаны с выживаемостью после дендритно-клеточных вакцин, по-видимому, необходимо для повышения эффективности сочетание дендритных клеточных вакцин со средствами, препятствующими иммуносупрессии. Более того, для повышения эффективности вакцины может также потребоваться ее дальнейшая оптимизация в отношении выбора антигена-мишени, подготовки клеток, включения вакцин в другие схемы лечения, а также дозирования и графика вакцинаций [6, 7, 9, 14, 16–18, 20].

Несмотря на то, что в исследовании, проведенном нашей командой, получено статистически значимое различие в показателях медианы общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с глиобластомой, в группах с иммунотерапией и без нее, существенного прогресса в увеличении двухлетней выживаемости мы не наблюдали. Но положительная динамика безусловно есть.

Отчасти это обусловлено тем, что злокачественные глиомы демонстрируют механизмы высокой устойчивости ко всем фазам противоопухолевого иммунного ответа. Механизмы внутренней резистентности и расположение опухоли за пределами гематоэнцефалического барьера блокируют запуск иммунного ответа, а адаптивная резистентность предотвращает инфильтрацию Т-клеток, инфильтрирующих опухоль. Именно поэтому клинические испытания иммунотерапии в множестве исследований при злокачественных глиомах продемонстрировали небольшой положительный эффект относительно долгосрочных результатов [6, 7, 9, 16–18, 24, 25, 37, 45, 48].

Также на сегодняшний день отсутствие впечатляющих результатов может объясняться рядом факторов: возможно, клетки злокачественных глиом подвергаются обширному иммунному редактированию на протяжении всего формирования опухоли, что приводит к сильному иммуносупрессивному и уклончивому характеру. В дополнение к сложному взаимодействию между всеми клетками, присутствующими в опухолевом микроокружении глиомы, что вызывает многофакторную и сложную иммуносупрессию, низкая нагрузка мутаций опухоли является дополнительной вероятной причиной, по которой применение иммунотерапии при злокачественной глиоме затруднено. Действительно, продукция антигена, ассоциированного с опухолью, при злокачественной глиоме довольно мала, что может снизить эффективность иммунотерапии [16–18, 24, 25, 37, 45, 48].

Более того, уникальные характеристики злокачественных глиом также препятствуют разработке новых методов лечения. Действительно, глиомы представляют собой инфильтративную опухоль, проявляющую меж- и внутриопухолевую гетерогенность. Внутриопухолевая гетерогенность относится к молекулярному разнообразию в пределах одной и той же опухоли, что приводит, среди прочего, к различиям в скорости роста, клеточной морфологии, гистопатологии и экспрессии маркеров дифференцировки. Таким образом, различные субпопуляции клеток злокачественной глиомы сосуществуют и взаимодействуют между собой, способствуя росту и прогрессированию опухоли и приводя к резистентности к стандартному лечению. Межопухолевая гетерогенность относится к клеточным и генетическим различиям между глиомами у разных пациентов и, следовательно, приводит к различным молекулярным подтипам и разному ответу больных на терапию [6, 7, 9, 16–18, 24, 25, 37, 45, 48].

На сегодняшний день ничего не известно о врожденных особенностях опухолей, которые

делают их устойчивыми или уязвимыми для иммунотерапии. Клинические факторы, такие как использование стероидов, размер опухоли и объем резекции, могут играть определенную роль в принятии решения о том, будет ли пациент реагировать на иммунотерапию. Время проведения иммунотерапии также может иметь решающее значение. Возможно, неоадьювантная иммунотерапия, выполняемая не одновременно с химио- и лучевой терапией, вызовет более сильный иммунный ответ. Также необходимо более детально изучить молекулярные факторы в опухоли и ее микроокружении, на которые необходимо воздействовать или которые могут предсказать ответ на иммунотерапию. Чтобы быстро получить информацию о потенциальном клиническом эффекте от иммунотерапии — что бывает затруднительно, должны быть проанализированы клинические исследования, оценивающие эти подходы [15, 22, 24, 33–36, 44, 47, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом в нашем исследовании клиническое применение иммунотерапии в структуре комплексного лечения у пациентов с глиобластомой продемонстрировало измеримый иммунологический ответ. Также отмечалось увеличение медианы общей и безрецидивной выживаемости у пациентов группы исследования и группы сравнения. Также получены данные, что количество курсов проведенной иммунотерапии влияет на продолжительность жизни.

Углубление понимания иммуногеномики глиобластомы и путей уклонения опухоли от ответа позволит усовершенствовать иммунотерапию на основе дендритных клеток и разработать методы лечения опухолей, специфичные для пациента. Дальнейшее изучение возможностей иммунотерапии позволит включить эту методику в стандарты комплексного лечения пациентов с глиобластомой.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики / Compliance with patient rights and principles of bioethics

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации

(в ред. 2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. / All patients included in the study signed informed consent to participate in it. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013). The study was approved by the local ethics committee of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro. Oncol.* 2021;23:III1–III105. <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOAB200>
2. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Intraoperative photodynamic therapy in complex treatment of malignant gliomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2023;87(1):25–34. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко.* 2023;87(1):25–34]. <https://doi.org/10.17116/neiro20238701125>
3. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Results of microsurgical resection of glioblastomas under endoscopic and fluorescent control. *Biomedical Photonics.* 2024;13(3):20–30. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Результаты микрохирургической резекции глиобластом под эндоскопическим и флуоресцентным контролем. *Biomedical Photonics.* 2024;13(3):20–30]. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30>
4. Olyushin VE, Kukanov KK, Nechaeva AS, et al. Photodynamic therapy in neurooncology. *Biomedical Photonics.* 2023;12(3):25–35. In Russian [Олюшин В.Е., Куканов К.К., Нечаева А.С. и др. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии. *Biomedical Photonics.* 2023;12(3):25–35]. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35>
5. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(6):54–61. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамиче-

ской терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2024;124(6):54–61]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>

6. Medikonda R, Dunn G, Rahman M, et al. A review of glioblastoma immunotherapy. *J. Neuro-Oncol.* 2020;151:41–53. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03448-1>

7. Barrueto L, Caminero F, Cash L, et al. Resistance to checkpoint inhibition in cancer immunotherapy. *Transl. Oncol.* 2020;13:100738. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.12.010>

8. Chauvin JM, Zarour HM. TIGIT in cancer immunotherapy. *J. Immunother. Cancer.* 2020;8:e000957. <https://doi.org/10.1016/j.jitc.2020-000957>

9. Bao Z, Wang Y, Wang Q, et al. Intratumor heterogeneity, microenvironment, and mechanisms of drug resistance in glioma recurrence and evolution. *Front. Med.* 2021;15:551–561. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0760-2>

10. Rynda AY, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Comparative analysis of 5-ALA and chlorin E6 fluorescence-guided navigation in malignant glioma surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova=Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2022;(1):5–14. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2022;1:5–14]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>

11. Rynda AY, Zabrodskaya YuM, Olyushin VE, et al. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas. *Arxiv patologii=Russian Journal of Archive of Pathology.* 2021;83(5):13–20. In Russian [Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е. и др. Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом. *Архив патологии.* 2021;83(5):13–20]. <https://doi.org/10.17116/patol20218305113>

12. Rynda AY, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma. *Biomedical Photonics.* 2021;10(4):35–43. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности. *Biomedical Photonics.* 2021;10(4):35–43]. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43>

13. Rynda AY, Rostovtsev DM, Olyushin VE, Zabrodskaya YuM. Fluorescence-guided resection of glioma using “photoditazin”. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017;176(5):10–15. In Russian [Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Флуоресцентно-контролируемая резекция глиальных

опухолей с «Фотодитазином». *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2017;176(5): 10–15]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15>

14. Andersen RS, Anand A, Harwood DSL, Kristensen BW. Tumor-associated microglia and macrophages in the glioblastoma microenvironment and their implications for therapy. *Cancers.* 2021;13:4255. <https://doi.org/10.3390/cancers13174255>

15. Rynda AY, Rostovtsev DM, Zabrodskaya YM, et al. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas — results. *J. Neurooncol.* 2024;166:309–319. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04559-1>

16. Datsi A, Sorg RV. Dendritic Cell Vaccination of Glioblastoma: Road to Success or Dead End. *Front. Immunol.* 2021;12:770390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770390>

17. Liao LM, Black KL, Martin NA, et al. Treatment of a Patient by Vaccination With Autologous Dendritic Cells Pulsed With Allogeneic Major Histocompatibility Complex Class I-Matched Tumor Peptides. *Case Rep. Neurosurg. Focus.* 2000;9:e8. <https://doi.org/10.3171/foc.2000.9.6.9>

18. Hung AL, Maxwell R, Theodoros D, et al. TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM. *Oncoimmunology.* 2018;7(8):e1466769. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1466769>

19. Rynda AY, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Patients with Long-Term Survival in Malignant Gliomas after Photodynamic Therapy. *Neurosci Behav Physiol.* 2024;54:1215–1221. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01717-4>

20. Litak J, Mazurek M, Grochowski C, et al. PD-L1/PD-1 axis in glioblastoma multiforme. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5347. <https://doi.org/10.3390/ijms20215347>

21. Wu A, Maxwell R, Xia Y, et al. Combination anti-CXCR4 and anti-PD-1 immunotherapy provides survival benefit in glioblastoma through immune cell modulation of tumor microenvironment. *J. Neuro-Oncol.* 2019;143:241–249. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03172-5>

22. Rynda AY, Olyushin V, Rostovtsev D. Immunotherapy With Autologous Dendritic Cells in the Structure of Complex Treatment of Gliomas. *Neurosurgery.* 2024;70 (Suppl. 1):196. https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002809_1244

23. Chan HY, Choi J, Jackson C, Lim M. Combination immunotherapy strategies for glioblastoma. *J. Neuro-Oncol.* 2021;151:375–391. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03481-0>

24. Bausart M, Pr  at V, Malfanti A. Immunotherapy for glioblastoma: the promise of combination strategies. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2022;41:35. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02251-2>

25. Rynda AY, Olyushin V, Rostovtsev D. Immunotherapy With Autologous Dendritic Cells in the Complex Treatment of Malignant Gliomas — Results. *Neurosurgery*. 2025;71(Supplement_1):54. https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003360_209
26. Yao Y, Luo F, Tang C, et al. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: An exploratory randomized phase II clinical trial. *Cancer Immunol. Immunother*. 2018;67:1777–1788. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2232-y>
27. Cho DY, Yang WK, Lee HC, et al. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: A phase II clinical trial. *World Neurosurg*. 2012;77:736–744. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.08.020>
28. Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine Ict-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Clin. Cancer Res*. 2019;25:5799–5807. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0261>
29. Liao LM, Ashkan K, Tran DD, et al. First results on survival from a large phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J. Transl. Med*. 2018;16:142. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1507-6>
30. Zhang N, Wei L, Ye M, et al. Treatment progress of immune checkpoint blockade therapy for glioblastoma. *Front. Immunol*. 2020;11:592612. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.592612>
31. Pearson JRD, Cuzzubbo S, McArthur S, et al. Immune escape in glioblastoma multiforme and the adaptation of immunotherapies for treatment. *Front Immunol*. 2020; 11: 582106. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.582106>
32. Buchroithner J, Erhart F, Pichler J, et al. Audencl Immunotherapy Based on Dendritic Cells has No Effect on Overall and Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Phase II Randomized Trial. *Cancers (Basel)*. 2018;10:372. <https://doi.org/10.3390/cancers10100372>
33. Jie X, Hua L, Jiang W, et al. Clinical Application of a Dendritic Cell Vaccine Raised Against Heat-Shocked Glioblastoma. *Cell Biochem Biophys*. 2012;62:91–99. <https://doi.org/10.1007/s12013-011-9265-6>
34. Rynda A, Olyushin V, Rostovtsev D. Immunotherapy in the complex treatment of HGG. *Neuro-Oncology*. 2021;23(Suppl. 2):i47. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab180.164>
35. McGranahan T, Therkelsen KE, Ahmad S, Nagpal S. Current state of immunotherapy for treatment of glioblastoma. *Curr Treat Options in Oncol*. 2019;20:24. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0619-4>
36. Jin K, Mao C, Chen L, et al. Adenosinergic pathway: a hope in the immunotherapy of glioblastoma. *Cancers*. 2021;13:229. <https://doi.org/10.3390/cancers13020229>
37. Strepkos D, Markouli M, Klonou A, et al. Insights in the immunobiology of glioblastoma. *J Mol Med*. 2020;98:1–10. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01835-4>
38. Olyushin V, Rynda A, Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells as part of the complex treatment of patients with malignant gliomas. *Annals of Oncology*. 2020;31(Suppl. 4):S405. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.493>
39. Harris-Bookman S, Mathios D, Martin AM, et al. Expression of LAG-3 and efficacy of combination treatment with anti-LAG-3 and anti-PD-1 monoclonal antibodies in glioblastoma: LAG-3 expression and therapeutic effect in glioblastoma. *Int J Cancer*. 2018;143:3201–3208. <https://doi.org/10.1002/ijc.31661>
40. Rynda AY, Rostovtsev DM, Olyushin VE, et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases). *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):45–54. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54>
41. Lamano JB, Lamano JB, Li YD, et al. Glioblastoma-derived IL6 induces immunosuppressive peripheral myeloid cell PD-L1 and promotes tumor growth. *Clin Cancer Res*. 2019;25:3643–3657. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2402>
42. Rynda AY, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors. *Journal of Neurosurgery named after N. N. Burdenko*. 2021;85(4):20–28. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Результаты использования интраоперационного флюоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2021;85(4):20–28]. <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>
43. Yu JS, Wheeler CJ, Zeltzer PM, et al. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. *Cancer Res*. 2001;6: 842–847.
44. Rameshbabu S, Labadie BW, Argulian A, Patnaik A. Targeting innate immunity in cancer therapy. *Vaccines*. 2021;9:138. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020138>
45. Yang F, He Z, Duan H, et al. Synergistic immunotherapy of glioblastoma by dual targeting of IL-6 and CD40. *Nat Commun*. 2021;12:3424. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23832-3>
46. Chauvin J-M, Zarour HM. TIGIT in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e000957. <https://doi.org/10.1016/10.1136/jitc-2020-000957>

47. Kim JE, Lim M. The role of checkpoints in the treatment of GBM. *J Neuro-Oncol.* 2015;123:413–423. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1747-8>

48. Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol.* 2018;11:39. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8>

49. Chekhonin IV, Kobiakov GL, Gurina OI. Dendritic cell vaccines in neurological oncology. *Journal of Neurosurgery named after N. N. Burdenko.* 2020;84(1):76–85. In Russian [Чехонин И.В., Кобыяков Г.Л., Гурина О.И. Дендритно-клеточные вакцины в нейроонкологии. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2020;84(1):76–85]. <https://doi.org/10.17116/neiro20208401176>

Информация об авторах:

Рында Артемий Юрьевич, к.м.н., нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Олюшин Виктор Емельянович, д.м.н., профессор, отделение хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ростовцев Дмитрий Михайлович, д.м.н., отделение хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., заведующая отделением патоморфологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры патоморфологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-нейрохирург Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой нейрохирургии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; заведующий нейрохирургическим отделением № 4, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Authors information:

Rynda Artemii Yu., Cand. Sci. (Med.), neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre;

Olyushin Viktor E., Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Brain and Spinal Cord Tumor Surgery No. 1, Polenov Russian Scientific Research Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Rostovtsev Dmitry M., Dr. Sci. (Med.), Department of Brain and Spinal Cord Tumor Surgery No. 1, Polenov Russian Scientific Research Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Zabrodskaia Yulia M., Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathomorphology Department, Polenov Russian Scientific Research Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre, and Department of Pathology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ulitin Aleksey Yu., MD, DSc, Professor, Chief Neurosurgeon of the Saint Petersburg Health Committee, Head of the Department of Neurosurgery, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Head of Neurosurgical Department No. 4, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.