

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-94-102>

Дендритно-клеточные вакцины при раке легкого: современное состояние и перспективы развития

Обзор литературы

Е.А. Шейко, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Е.И. Сурикова, А.И. Шихлярова, И.В. Каплиева, Н.Д. Ушакова, С.Ю. Филиппова, И.В. Межевова, Д.А. Харагезов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344038 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Контакты: Елена Александровна Шейко esheiko@inbox.ru

Представлен обзор литературы, посвященный использованию дендритно-клеточных вакцин при раке легкого. Обзор подготовлен по результатам анализа отечественных и зарубежных работ, представленных в электронных базах данных научной медицинской литературы PubMed, eLIBRARY. В анализ включали публикации, характеризующие современные возможности лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов получения и использования дендритно-клеточных вакцин при раке легкого.

Цель работы — осветить результаты международных и отечественных исследований получения, скрининга использования дендритно-клеточных вакцин, а также стратегии иммунотерапии при раке легкого.

Ключевые слова: рак легкого, дендритная клетка, дендритно-клеточная вакцина, иммунотерапия

Для цитирования: Шейко Е.А., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Дендритно-клеточные вакцины при раке легкого: современное состояние и перспективы развития. Обзор литературы. MD-Onco 2025;5(3):94–102.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-94-102>

Dendritic cell vaccines for lung cancer: current status and development prospects

Literature review

E.A. Sheiko, E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, E.I. Surikova, A.I. Shikhlyarova, I.V. Kaplieva, N.D. Ushakova, S.Yu. Filippova, I.V. Mezhevova, D.A. Kharagetzov

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344038, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Sheiko esheiko@inbox.ru

This paper presents a literature review on the use of dendritic cell vaccines for lung cancer, prepared based on the analysis of sources from domestic and foreign literature presented in electronic databases of scientific medical literature PubMed, eLIBRARY.RU. The analysis included publications characterizing the current capabilities of laboratory, instrumental and molecular genetic methods for obtaining and using dendritic cell vaccines for lung cancer.

The aim of the work — to highlight the results of international and domestic studies on the production, screening and use of dendritic cell vaccines, as well as immunotherapy strategies for lung cancer.

Keywords: lung cancer, dendritic cell, dendritic cell vaccine, immunotherapy

For citation: Sheiko E.A., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. Dendritic cell vaccines for lung cancer: current status and development prospects. Literature review. MD-Onco 2025;5(3):94–102. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-94-102>

Введение

Рак легкого является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, от него умерли >1,8 млн человек [1, 2]. В 2020 г., по данным GLOBOCAN, зарегистрировано >19,2 млн случаев впервые выявлен-

ных онкологических заболеваний, при этом рак легкого составил 11,4 % от общего числа случаев рака и занял 1-е место в структуре смертности (18 % от общего уровня смертности при злокачественных новообразованиях) [3]. В России также отмечается рост заболеваемости

раком легкого [4, 5]. Примерно у 70 % пациентов с раком легкого на момент постановки диагноза наблюдается местно-распространенное или метастатическое заболевание [2], и этот факт оказывает огромное влияние на результаты лечения.

Лечение зависит от стадии опухоли на момент постановки диагноза и включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию на ранних стадиях, а также паллиативную терапию при метастатическом заболевании. Поскольку почти у 3/4 пациентов диагностируют заболевание на III или IV стадии, а у значительного числа пациентов после излечивающей терапии наблюдается рецидив, прогноз остается неблагоприятным [2]. Несмотря на агрессивное лечение с применением хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии, долгосрочная выживаемость пациентов с раком легкого по-прежнему низкая [2]. Даже пациенты с ранней стадией заболевания часто умирают от рака легкого из-за развития метастазов, что говорит о необходимости эффективных подходов к системной терапии этого заболевания. Клинический эффект от вышеуказанных методов лечения наблюдается у меньшинства пациентов, соответственно, противоопухолевый потенциал иммунной системы полностью не используется.

Подход к лечению местно-распространенного и метастатического рака легкого изменила блокада иммунных контрольных точек (ИКТ) с помощью препаратов, воздействующих на путь программируемой клеточной гибели (programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1)). Несколько рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали многообещающие результаты применения ингибиторов ИКТ как отдельно [6, 7], так и в сочетании с химиотерапией [8, 9]. Однако лишь у небольшой части пациентов получен клинический эффект от этих методов лечения, таким образом, весь противоопухолевый потенциал иммунной системы пациентов еще не задействован, что, возможно, объясняется включением механизмов уклонения опухоли от иммунной системы [10, 11].

Одним из способов решения этой проблемы является сочетание ингибирования ИКТ с другими стратегиями, направленными на индукцию или восстановление клеточного иммунитета, такими как вакцинация от рака [12, 13]. Цель терапевтических противораковых вакцин — индукция специфического иммунного ответа на антигены опухоли, приводящего к ее разрушению, формированию иммунологической памяти против последующего рецидива этого заболевания [13]. Благодаря уникальной способности инициировать и регулировать реакции Т-клеток, дендритные клетки (ДК) широко изучаются в качестве инструментов иммунотерапии многих опухолей, в том числе рака легкого [14]. Вакцинацию с помощью ДК считают многообещающим подходом, способным значительно улучшить иммуноте-

рапию рака при практически полном отсутствии токсичности, ограничивающей лечение [15].

Дендритные клетки: фенотип и функциональные характеристики

Дендритные клетки играют важную роль в формировании специфического иммунитета, организации провоспалительных и регуляторных реакций Т-клеток, являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, включая Т-клетки с противоопухолевой активностью [16]. При обнаружении сигналов, исходящих от патогена или хозяина, ДК способны инициировать реакции Т-клеток. В последние годы стало ясно, что активация Т-клеток под действием ДК сопровождается и поддерживается перепрограммированием их клеточного метаболизма и что их способность вызывать различные реакции Т-клеток обусловлена различными метаболическими путями ДК [17, 18]. ДК — стражи иммунной системы, поскольку они распределены по всему организму и отслеживают наличие антигенов и сигналов опасности, исходящих от патогенов или поврежденных тканей [17]. Они являются наиболее мощными антигенпрезентирующими клетками, способными инициировать и модулировать специфические иммунные реакции [16, 17].

Дендритные клетки возникают из предшественников костного мозга, известных как общие миелоидные предшественники (common myeloid progenitors), из которых образуются 2 подтипа клеток. Экспрессия транскрипционного фактора Nur77 способствует дифференцировке общих миелоидных предшественников в моноциты, которые в дальнейшем могут дифференцироваться в моноцитарные ДК (monocytic dendritic cells) (моДК) в условиях воспаления [19, 20]. При отсутствии Nur77 общие миелоидные предшественники дифференцируются в общий предшественник дендритных клеток, из которого образуются как плазмощеточные (plasmacytoid dendritic cells), так и обычные ДК (conventional dendritic cell) [19, 20]. Дифференцированные ДК изначально являются незрелыми и нуждаются в сигналах созревания (например, молекулярных паттернах, связанных с повреждениями или патогенами (damage-associated molecular patterns, pathogen-associated molecular patterns), или воспалительных цитокинах), чтобы в полной мере выполнять свою роль в иммунном ответе [19, 20]. После созревания и активации в ДК снижается уровень фагоцитоза, увеличивается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) и костимулирующих молекул, повышается выработка цитокинов и миграция в лимфатические узлы, что, вероятно, обусловлено более высокой экспрессией СС-хемокинового рецептора 7 (CC-chemokine receptor, CCR7) [19]. В результате фенотипических изменений, происходящих во время активации, зрелые ДК приобретают способность активировать наивные Т-клетки и инициировать адаптивный иммунный ответ.

В незрелом состоянии ДК в основном находятся в лимфоидных и периферических тканях, где они распознают и захватывают антигены. При получении стимулирующего сигнала в присутствии воспалительных сигналов ДК созревают и мигрируют в лимфоидные органы [15, 16]. Созревание ДК связано с функциональными и морфологическими изменениями, которые являются важным процессом для активации Т-клеток. Незрелый фенотип ДК в основном характеризуется низкой поверхностной экспрессией молекул МНС класса I и II, а также костимулирующих молекул, и высокой способностью к фагоцитозу, который обеспечивает захват антигенов [19]. ДК, активированные так называемыми «сигналами опасности», становятся очень подвижными, их эндоцитарные и фагоцитарные рецепторы подавляются, а хемокиновые рецепторы, способствующие миграции в лимфоидные органы, активируются. Помимо этого, повышается экспрессия молекул МНС и молекул адгезии/костимуляции, таких как CD40, CD54, CD80, CD83 и CD86, и индуцируется выработка специфических цитокинов. В лимфоидных органах зрелые ДК представляют обработанные экзогенные пептиды наивным CD4⁺-Т-клеткам через молекулы МНС класса II и эндогенные пептиды CD8⁺-Т-клеткам через молекулы МНС класса I. Кроме того, некоторые ДК обладают повышенной способностью представлять экзогенные антигены на МНС класса I Т-клеткам CD8⁺, что важно для индукции цитотоксических Т-клеточных реакций против опухолевых клеток. Для эффективной активации Т-клеток в лимфоидных тканях необходимо 3 сигнала между ДК и Т-клетками: презентация антигена через комплекс МНС–пептид (1-й сигнал), стимуляция через костимулирующие молекулы от ДК к Т-клетке (2-й сигнал) и иммуностимулирующие цитокины в микроокружении (3-й сигнал) [15].

Генерация дендритных клеток для дендритно-клеточных вакцин

В настоящее время не существует единого оптимального метода получения ДК. В условиях культивирования (*ex vivo*) ДК могут быть получены 2 способами: путем дифференциации ДК из моноцитов периферической крови или из гемопоэтических стволовых клеток CD34⁺ (hematopoietic stem cells, HSC). Для дифференциации незрелых ДК из моноцитов, полученных из периферической крови человека, необходимы такие цитокины, как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) и интерлейкин (IL) 4. При использовании этого метода процесс получения незрелых моДК занимает 5–7 дней. После этого незрелые ДК стимулируют коктейлем цитокинов (IL-1β, IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF-α) или CD40L) и агонистами простагландина E2 или toll-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR) в течение 48 ч

для получения зрелых моДК [21]. Другой метод дифференциации ДК из CD34⁺-HSC, полученных из костного мозга путем введения GM-CSF пациентам перед лейкоферезом, включает культивирование собранных клеток в течение 1 нед в присутствии GM-CSF, TNF-α и рекомбинантного *fms*-подобного лиганда тирозинкиназы 3 (Flt3L). В результате получают ДК, фенотипически похожие на клетки Лангерганса и миелоидные клетки на разных стадиях дифференциации. Такие ДК (полученные из CD34-HSC) также оказывают важное влияние на ответ Т-клеток, поскольку они могут вызывать клеточный или гуморальный иммунный ответ в зависимости от их дифференциации либо в клетки Лангерганса, либо в дермальные CD14⁺-ДК [21].

Существует также метод создания циркулирующих ДК *in vivo* путем введения факторов роста для кроветворных клеток, таких как Flt3L или G-CSF. Главное преимущество использования естественных ДК вместо моДК заключается в том, что кратковременное воздействие *ex vivo*, необходимое для активации клеток и загрузки их опухолевыми антигенами, обычно занимает <24 ч. Это преимущество позволяет лучше сохранять их функциональность и предотвращать истощение. Однако их количество может быть значительно ниже, чем у моДК или ДК, полученных из CD34-HSCs [21].

Чтобы вызвать у онкологических больных специфический иммунный ответ на опухоль, ДК должны быть нагружены соответствующими опухолевыми антигенами. Наиболее широко используемые методы загрузки дендритно-клеточных вакцин (ДК-вакцин) антигенами — импульсная стимуляция ДК МНС-связывающими пептидами ассоциированных с опухолью антигенов (tumor associated antigen, TAA), соответствующими длинными пептидами или белками, мРНК, кодирующей TAA, или лизатом опухоли. У всех методов введения антигенов есть свои преимущества и недостатки, ни один из них не доказал своего превосходства над другими [15].

В большинстве клинических испытаний ДК-вакцин использовали ДК, дифференцированные *ex vivo* из моноцитов или предшественников CD34⁺, поскольку естественно циркулирующие ДК (natural dendritic cells) присутствуют в крови, но составляют лишь около 1 % мононуклеарных клеток крови. Однако благодаря разработке эффективных методов изоляции использование естественно циркулирующих ДК недавно стало возможным [21]. Хотя подмножества ДК человека традиционно распознаются с помощью ограниченного набора маркеров, таких как CD1c⁺, CD141⁺ и CD14⁺ [22], этот фенотип не отражает всего разнообразия ДК в различных физиологических процессах и вариантах опухолевого микроокружения, его детальный анализ был выполнен методами проточной цитометрии [23]. Кроме того, интеграция данных о поверхностных маркерах с анализом транскриптома позволила всесторонне охарактеризовать различные подмножества ДК в ходе динамических процессов. Метод секвенирования

РНК создает ценную основу для изучения того, как транскрипты ДК подвергаются перепрограммированию в условиях опухоли, обеспечивая фундамент для разработки новых методов лечения с использованием ДК [24].

Дендритные клетки играют важнейшую роль в модуляции иммунных реакций, их дисфункция может значительно способствовать уклонению от иммунного ответа и прогрессированию опухоли, взаимодействие с различными клетками и молекулами в опухолевом микроокружении может дополнительно модулировать функцию ДК, влияя на общий противоопухолевый иммунитет [25–27]. Выявление этих механизмов имеет решающее значение для разработки более эффективных противоопухолевых иммунотерапевтических методов, которые либо усиливают активность функциональных ДК, либо блокируют иммуносупрессию, вызванную опухолевыми клетками. Кроме того, для раскрытия всего потенциала методов лечения на основе ДК важно понимать иммунные перекрестные связи и кооперативные взаимодействия между ДК и различными компонентами опухолевого микроокружения [28].

Дендритные клетки при раке легкого

Недавние эксперименты по секвенированию РНК с использованием тканей легких выявили новую подгруппу ДК, названную ДК3, которая существует в фенотипическом спектре между моноцитоподобными и сДК2-подобными клетками [24, 29]. Эта подгруппа возникает не из общего предшественника НСК, а из GM-CSF-зависимых воспалительных предшественников, и способна активировать размножение резидентных Т-клеток памяти [27, 28]. Воздействие на резидентные Т-клетки памяти может стать многообещающей стратегией для восстановления истощенных Т-клеток и повышения эффективности иммунотерапии при раке легкого [28].

В легких человека есть 2 уникальные микросреды для подтипов ДК: сами дыхательные пути и интерстициальные пространства. Однако точную идентификацию этих подтипов только начинают изучать на основе поверхностных маркеров и профилей транскрипции. Низкая концентрация подтипов ДК в тканях легких и сложность их выделения затрудняют их функциональную характеристику, поскольку для получения достаточного количества клеток для серьезных функциональных анализов требуется большое количество исходной ткани. Другим фактором, способствующим такой низкой частоте, является динамическое вытеснение функциональных ДК раком легкого из микроокружения опухоли, что способствует злокачественному прогрессированию [27, 28].

Кроме того, анализ плазмочитарных ДК в первичных опухолевых тканях при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и метастатически измененных лимфатических узлах демонстрирует присутствие иммуносу-

прессивных фенотипов плазмочитарных ДК, которые могут влиять на противоопухолевые реакции [29]. Плазмочитарные ДК характеризуются повышенной экспрессией генов семейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов и выработкой гранзима В, а также потерей иммунорегуляторных лигандов семейства В7 (CD80, CD86), которые необходимы для активации Т-клеток при аденокарциноме легкого [29].

Клетки НМРЛ могут побуждать ДК выделять иммуносупрессивные цитокины, которые стимулируют дифференцировку и размножение регуляторных Т-клеток, подгруппы иммунных клеток, известных своей мощной супрессивной активностью [30, 31]. В работе T. Schneider и соавт. [32] впервые было показано, что НМРЛ привлекает иммуносупрессивные ДК, характеризующиеся экспрессией В7-Н3, семейства лигандов программируемой смерти (PD-L). Эти ДК выделяли повышенные уровни IL-10 и трансформирующего фактора роста β и пониженные уровни IL-12, что в значительной степени способствовало накоплению Т-регуляторных (Treg) клеток в первичных опухолях легкого. В другом исследовании S. L. Topalian и соавт. продемонстрировали, что опухоль-инфильтрирующие ДК в карциноме легкого уменьшали экспрессию IL-12, CD86 и HLA-DR, тем самым способствуя генерации Tregs (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) в пределах опухоли легкого, при этом отмечалось подавление пролиферации CD8⁺-Т-лимфоцитов. После стимуляции лигандами TLR, TLR4 и TLR8 происходит переход незрелых ДК (с нарушением экспрессии IL-12 и интерферона α) в зрелый фенотип ДК (с экспрессией МНС, IL-12 и интерферона α). Кроме того, было показано, что лиганды TLR усиливают экспрессию хемокинового рецептора CCR7, который играет ключевую роль в транспортировке антигенов ДК в лимфатические узлы для эффективного праймининга CD8⁺-Т-клеток через МНС класса I [33].

T. Jiang и соавт. [34] в эксперименте как *in vitro*, так и *in vivo* протестировали противоопухолевый эффект модифицированных клеток карциномы легкого Льюиса (Lewis lung carcinoma, LLC) и ДК, полученных из костного мозга. ДК были нагружены ТАА, доставленным с помощью лентивирус-опосредованной OVA-трансдукции. Результаты исследования показали, что модифицированные ДК (DC-EGFP-OVA) *in vitro* могут значительно усиливать пролиферацию Т-клеток и уничтожать клетки LLC по сравнению с контрольными группами мышей, получавших либо клетки DC-EGFP, либо ДК вместе с Т-клетками в фосфатно-солевом буфере. Более того, модифицированные ДК смогли вызвать уменьшение размера опухоли и значительно продлить выживаемость мышей с LLC по сравнению с контрольными группами. Модифицированные ДК продемонстрировали улучшенный хоуминг в лимфатические узлы и привели к значительному увеличению количества цитотоксических Т-клеток как в лимфатических узлах, так и в опухолях; кроме того, модифици-

рованные ДК снизили уровень маркеров опухолевых стволовых клеток и вызвали повышение числа цитотоксических Т-лимфоцитов, уничтожающих опухоль LLC. Этот подход к вакцинации ДК в эксперименте показал свою роль в ингибировании роста опухоли и продлении выживаемости животных с опухолями, а также потенциальное неблагоприятное воздействие на стволовые клетки опухоли. Таким образом, результаты этого исследования продемонстрировали один из способов стимуляции ДК при карциноме легких, который заслуживает дальнейшего изучения.

Иммунотерапия на основе дендритных клеток при раке легкого

Несмотря на недавний значительный прогресс в иммунотерапии (блокада ИКТ, адоптивная клеточная терапия при широком спектре солидных опухолей, таргетная терапия), ограниченная терапевтическая эффективность этих способов и серьезные иммунодепрессивные побочные эффекты стали новым вызовом в применении этих методов иммунотерапии [35–38]. Одним из возможных ответов на эти вызовы явились разработки вакцин на основе ДК [39–41].

Первоначальные исследования показывают, что ДК-вакцина эффективна для улучшения выживаемости пациентов с НМРЛ. Однако, несмотря на ее хорошо известную иммуногенность, иммунотерапия на основе ДК по-прежнему дает слабые показатели ответа [40–42].

Основные принципы иммунотерапии рака предполагают активные и пассивные методы. Активная клеточная иммунотерапия нацелена на ТАА и предусматривает непосредственное введение вакцины в опухоль [32, 39]. Пассивная клеточная иммунотерапия усиливает фазу активации иммунных клеток путем введения пациентам цитокинов, антител или иммунных клеток, что потенциально может привести к аутоиммунным реакциям и побочным эффектам [36, 39].

Дендритные клетки являются инструментом активной иммунотерапии и после созревания и нагрузки ТАА могут быть введены пациенту подкожно, внутривенно, внутриочно, интранодулярно или интралимфатически. Однако эффективность зрелых ДК может снизиться при введении в иммуносупрессивную среду *in vivo* [39]. Другой метод заключается в прямом воздействии на эндогенные ДК *in vivo*. Такой подход использует саму опухоль и ее неоантигены в качестве вакцины для стимуляции как местного, так и системного противоопухолевого иммунного ответа, что может быть достигнуто с помощью лучевой терапии и внутриопухолевой иммунизации [36]. Значительную роль при использовании этого метода могут играть различные адъюванты, включающие микроорганизмы (вирусы или бактерии), синтетические соединения, имитирующие инфекционные агенты (например, агонисты рецепторов распознавания образов), иммуномодулирующие моноклональные антитела, цитокины и химерные белки [40].

Н. Takahashi и соавт. [41] провели многоцентровое клиническое исследование в Японии, вводя внутрикожные ДК-вакцины каждые 2 нед 260 пациентам с прогрессирующим НМРЛ. Пациентам делали инъекции 5 или более раз в места, близкие к подмышечным и/или паховым лимфатическим узлам, и 0,1 мл вакцины вводили в предплечье для оценки реакции в виде эритемы (гиперчувствительности замедленного типа) через 24–48 ч. Среднее время выживания с момента постановки диагноза составило 33,0 мес (95 % доверительный интервал 27,9–39,2), а с момента 1-й вакцинации – 13,8 мес (95 % доверительный интервал 11,4–16,8). Реакция в виде эритемы в месте инъекции диаметром ≥ 30 мм наиболее сильно коррелировала с общей выживаемостью после 1-й вакцинации (≥ 30 против < 30 мм: среднее время выживания 20,4 против 8,8 мес, $p < 0,001$). У пациентов с аденокарциномой по сравнению с пациентами с другими подтипами НМРЛ наблюдалось значительное увеличение общей выживаемости и более высокий уровень ответа на эритему (56,3 % против 37,3 %, $p = 0,014$). Таким образом, исследование показало, что эритематозная реакция в месте инъекции ДК-вакцин была благоприятным прогностическим фактором для среднего времени выживания с момента 1-й вакцинации. Это первое многоцентровое исследование, которое предполагает возможную клиническую значимость вакцин ДК для пациентов с прогрессирующим НМРЛ, особенно с аденокарциномой.

С. Ge и соавт. [42] провели открытое клиническое исследование фазы I с повышением дозы ДК-вакцины у 15 пациентов с резецированным НМРЛ стадии I–IIIА. Основной целью данного исследования была оценка безопасности новой вакцины на основе ДК, обогащенных сурвивином и MUC1 с подавленным супрессором цитокиновой сигнализации 1 (SOCS1) и иммуностимулированными флагеллином. Кроме того, авторы оценивали потенциальную эффективность этой модифицированной ДК-вакцины. Пациенты получали вакцину в дозах 1×10^6 , 1×10^7 и максимальной дозе 8×10^7 на 7, 14 и 21-й день и имели хорошую переносимость даже самых высоких доз. Было отмечено снижение количества $CD3^+CD4^+CD25^+Foxp3^+Treg$ и увеличение $TNF-\alpha$ и IL-6, что указывает на улучшение дифференциации ДК и характеристик их презентационной активности. Более того, у 11 из 15 пациентов, включенных в исследование, не было рецидивов в течение длительного периода наблюдения. Вакцина хорошо переносилась без токсичности, ограничивающей дозу, даже при более высоких дозах. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) были только гриппоподобные симптомы I степени. Непредвиденных или серьезных НЯ не отмечено. У 2 пациентов наблюдалось 15 и 64 % снижение карциноэмбрионального антигена и CYFRA21 соответственно. У пациентов, получивших вакцину в максимальной дозе, значительно улучшилось качество жизни. В группе со средней дозой

у всех 3 пациентов рецидива не было. В группе с высокой дозой 1 пациент умер, у 1 пациента развилось прогрессирование заболевания, а у остальных 7 пациентов рецидива не было. Таким образом, авторы представили предварительный профиль безопасности и эффективности новой вакцины против НМРЛ, которая достаточно хорошо переносилась, вызвала умеренную противоопухолевую активность без токсичности, ограничивающей дозу, и улучшала качество жизни пациентов. Более того, вакцина может быть очень эффективным средством лечения пациентов с резецированным НМРЛ для предотвращения рецидива.

Это предварительное исследование показывает, что вакцина на основе ДК эффективна для улучшения выживаемости пациентов с НМРЛ.

Потенциальный синергетический эффект от сочетания вакцин на основе ДК и ингибиторов ИКТ дает надежду пациентам с НМРЛ. Терапию, стимулирующую ДК, считают удачным дополнением к ингибиторам ИКТ. Внедрение иммунотерапии, такой как ингибирование ИКТ (например, антител против цитотоксических антигенов 4, ассоциированных с Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4), анти-PD-1 и анти-PD-L1), для преодоления резистентности опухоли эффективно изменило лечение рака, существенно увеличив показатели ответа и даже приводя к потенциальному излечению [43, 44]. Терапевтические противораковые вакцины применяются в сочетании с ингибиторами ИКТ, что приводит к повышению показателей ответа и выживаемости. В отличие от блокады ИКТ, которая воздействует на весь спектр Т-клеток, включая лимфоциты, способные вызывать аутоиммунные реакции, ДК-вакцины индуцируют специфический иммунный ответ, направленный на опухоль. Ограничением этой стратегии является то, что способность таких вакцин активировать Т-клетки пациента зависит от характеристик и уровня активации местных ДК [44].

Известно, что для НМРЛ характерна высокая частота рецидивов, несмотря на резекцию даже на ранних стадиях. В работе J. Ingels и соавт. [45] представлены результаты первого клинического испытания, в котором авторы исследовали потенциал аутологичной вакцины ДК, нацеленной на неоантигены, в качестве адъювантной терапии у пациентов с резецированным НМРЛ на ранней стадии. Первичной конечной точкой испытания была безопасность. Вторичными конечными точками были осуществимость, иммуногенность и безрецидивная выживаемость. Всего в исследование были включены 10 пациентов с диагнозом НМРЛ без онкогенных драйверных мутаций или генных перестроек (EGFR/ALK/ROS1/RET), прошедшие хирургическую резекцию. Пациенты находились под наблюдением на предмет безопасности вакцины в течение 2 лет после получения последней дозы. Для 7 пациентов было идентифицировано достаточное количество неоан-

тигенов, произведены Neo-mRNA и Neo-mDC и проконтролировано их качество. Для каждого из 7 пациентов произвели не менее 3 доз Neo-mDC. Все партии Neo-mDC прошли тестирование при выпуске, за исключением партии для 1 пациента из-за неудачных тестов на целостность мРНК, поэтому пациент был исключен из исследования. Это означает, что показатель успешного производства в популяции intention-to-treat составил 6 (60 %) из 10. Тестирование при выпуске Neo-mDC показало восстановление жизнеспособных клеток >60 %, при этом жизнеспособные клетки содержали >99 % CD11c⁺HLA-DR⁺mDC. Кроме того, все партии Neo-mDC активно секретируют CXCL10, основной хемоаттрактант для поляризованных Th-клеток 1-го типа и естественных клеток-киллеров и показали мембранную экспрессию маркеров созревания, участвующих в миграции CCR7 и праймировании наивных Т-клеток (CD83, CD86, CD70 и CD40). В качестве исследовательского теста контроля качества был проведен анализ всего протеома на выпущенных партиях Neo-mDC для количественной оценки уровня экспрессии тандемного неоантигенного белка. Белок был обнаружен в 4 из 6 выпущенных партий. Когда идентифицированные белки были ранжированы по распространенности, тандемный белок оказался по крайней мере в верхних 58 %. Эти данные указывают на то, что были получены жизнеспособные и высокозрелые поляризованные ДК 1-го типа, экспрессирующие неоантигены.

Шести пациентам осуществляли внутривенное введение Neo-mDC, которые были оценены на безопасность, клиническую эффективность и иммуногенность. Медианное время от операции до 1-й вакцинации составило 198 дней (диапазон 152–246 дней). Были введены все доступные дозы (от 3 до 5 доз). НЯ наблюдались у всех 6 пациентов, однако были легкими и самокупирующимися даже при самой высокой дозе — 100×10^6 ДК. Наиболее частыми НЯ были усталость, озноб и головная боль — у 4 пациентов, а также гриппоподобные симптомы и лихорадка — у 2 пациентов. НЯ III–IV степени не зафиксированы, также не было никаких НЯ, связанных с инфузией. Гипокальциемия выявлена у 3 пациентов во время лейкофереза. Системные реакции Т-клеток наблюдались у 5 из 6 вакцинированных пациентов, причем реакции Т-клеток обнаруживали до 19 мес после вакцинации. Анализ отдельных клеток показывает, что популяция реагирующих Т-клеток является поликлональной и демонстрирует почти весь спектр состояний дифференцировки Т-клеток, но исключая истощенные клетки. В течение 2 лет наблюдения у 3 из 6 вакцинированных пациентов отмечен рецидив заболевания. В совокупности эти данные подтверждают целесообразность, безопасность и иммуногенность лечения ДК-вакциной при использовании после резекции НМРЛ [45].

Стратегии иммунотерапии рака легкого

Разработанные успешные методы иммунотерапии используют PD-1/PD-L1- и CTLA-4-пути ИКТ. Комбинированная терапия ингибиторами PD-1/PD-L1 с химиотерапией или ингибиторами ИКТ пути PD-1/PD-L1 и CTLA-4 также продемонстрировала улучшенные результаты у пациентов с НМРЛ [46, 47]. Поскольку иммунотерапия меняет парадигму лечения рака легкого, исследователи продолжают изучать различные комбинации, сроки, продолжительность и биомаркеры, чтобы лучше понять и повысить эффективность иммунологической терапии у пациентов с раком легкого [38].

При НМРЛ стратегии лечения, применяемые для ведения пациентов с онкологическими заболеваниями, варьируют от традиционных схем химиотерапии до недавно одобренных иммунотерапевтических препаратов [46, 47]. Обзор A. Desai и соавт. [48] посвящен новым комбинированным стратегиям, проблемам и будущим направлениям лечения рака легкого. Авторы обобщают подходы к терапии рака легкого в сочетании с иммунотерапией и химиотерапией, новыми ингибиторами ИКТ, тирозинкиназы, лучевой терапией. Дальнейшие клинические испытания иммунотерапии привели к широкому сочетанию таких методов, как комбинированная терапия и изучение прогностических биомаркеров.

ДК-вакцинация, являющаяся клеточной и самоактивирующей иммунотерапией, оказалась эффективной при лечении опухолей, в том числе НМРЛ [49, 50]. Несмотря на значительные успехи, существуют серьезные проблемы, которые необходимо решить, например отсутствие надежных биомаркеров для предварительного отбора пациентов для применения вакцин на основе ДК, таких как мутационная нагрузка опухоли или положительная реакция PD-L1 для ингибирования ИКТ [30, 51]. Клинические испытания, проведенные в этой области, по-прежнему ограничены и на сегодняшний день не показали значительных преимуществ

вакцин на основе ДК, использованных без комбинации с химиотерапией и др. [30].

Будущее иммунотерапии рака с использованием ДК-вакцин, возможно, будет основано на двойном подходе: первый направлен на прерывание иммуносупрессии, вызванной опухолью, а второй — на стимуляцию противоопухолевого иммунитета. Иммунотерапия на основе ДК-антител уже интегрирована с другими методами лечения рака, такими как химиотерапия, лучевая терапия и ингибиторы ИКТ. Такая интеграция имеет решающее значение при лечении НМРЛ [51, 52] и уже является частью нескольких текущих клинических исследований.

Заключение

Рак легкого — один из самых распространенных видов рака. Помимо терапевтических преимуществ иммунотерапии, стратегии, включающие ДК, стали одними из основных кандидатов для борьбы с этим заболеванием. ДК играют важнейшую роль в контроле прогрессирования опухоли, но их функция ограничена, во многом из-за иммуносупрессивного микроокружения опухоли. Активация иммунитета с помощью вакцин на основе ДК и модификации опухолевого микроокружения — многообещающие подходы к терапии рака легкого. Чтобы максимизировать клинические преимущества иммунотерапии на основе ДК, можно комбинировать эту стратегию с другими методами лечения, такими как химиотерапия, лучевая терапия и блокада ИКТ.

Вакцинация ДК как клеточная и самоактивируемая иммунотерапия оказалась эффективной при лечении некоторых солидных опухолей, в том числе НМРЛ. Однако, несмотря на значительные достижения, существуют серьезные проблемы, которые необходимо преодолеть. Предстоит еще многое сделать для достижения идеальной универсальной или персонализированной иммунотерапии на основе ДК, и есть надежда, что последние достижения и предстоящие клинические испытания будут способствовать терапевтическому внедрению вакцин на основе ДК в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
3. Абдурахманов Б.А., Авизова З.К. Смертность от рака легкого из-за задержки лечения: обзор литературы. *Онкология и радиология Казахстана* 2021;2(60):36–8. DOI: 10.52532/2521-6414-2021-2-60-36-38
4. Abdurakhmanov B.A., Avizova Z.K. Mortality from lung cancer due to delayed treatment: literature review. *Onkologiya i Radiologiya Kazakhstan = Oncology and Radiology of Kazakhstan* 2021;2(60):36–8. (In Russ.). DOI: 10.52532/2521-6414-2021-2-60-36-38
5. Ларина В.Н., Вартанян Е.А., Самородская И.В. Анализ структуры смертности от злокачественных новообразований в Москве в 2019, 2020, 2021 гг. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2023;12(4):35–41. DOI: 10.17116/onkolog20231204135
6. Larina V.N., Vartanyan E.A., Samorodskaya I.V. Analysis of the structure of mortality from malignant neoplasms in Moscow in 2019, 2020, and 2021. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertseny = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2023;12(4):35–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20231204135
7. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. 5. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shaxzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).

6. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
7. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
8. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005
9. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
10. Muenst S., Laubli H., Soysal S.D. et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med* 2016;279(6):541–62. DOI: 10.1111/joim.12470
11. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(3):151–67. DOI: 10.1038/s41571-018-0142-8
12. Ruiz-Cordero R., Devine W.P. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer. *Surg Pathol Clin* 2020;13(1):17–33. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.002
13. Vermaelen K. Vaccine strategies to improve anti-cancer cellular immune responses. *Front Immunol* 2019;10:8. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00008
14. Kalinski P., Muthuswamy R., Urban J. Dendritic cells in cancer immunotherapy: vaccines and combination immunotherapies. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(3):285–95. DOI: 10.1586/erv.13.22
15. Bol K.F., Schreiber G., Rabold K. et al. The clinical application of cancer immunotherapy based on naturally circulating dendritic cells. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):109. DOI: 10.1186/s40425-019-0580-6
16. Gardner A., de Mingo Pulido Á., Ruffell B. Dendritic cells and their role in immunotherapy. *Front Immunol* 2020;11:924. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00924
17. O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2016;16(9):553–65. DOI: 10.1038/nri.2016.70
18. Brombacher E.C., Patente T.A., Quik M., Everts B. Characterization of dendritic cell metabolism by flow cytometry. In: *Dendritic cells. Methods in molecular biology*. Ed. by V. Sisirak. Vol. 2618. NY: Humana, New York, 2023. DOI: 10.1007/978-1-0716-2938-3_16
19. Gardner A., Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol* 2016;37(12):855–65. DOI: 10.1016/j.it.2016.09.006
20. Veglia F., Gabrilovich D.I. Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Curr Opin Immunol* 2017;45:43–51. DOI: 10.1016/j.coi.2017.01.002
21. Filin I.Y., Kitaeva K.V., Rutland C.S. et al. Recent advances in experimental dendritic cell vaccines for cancer. *Front Oncol* 2021;11:730824. DOI: 10.3389/fonc.2021.730824
22. Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* 2018;154(1):3–20. DOI: 10.1111/imm.12888
23. Heger L., Hofer T.P., Bigley V. et al. Subsets of CD1c⁺ DCs: dendritic cell *versus* monocyte lineage. *Front Immunol* 2020;11:559166. DOI: 10.3389/fimmu.2020.559166
24. Leader A.M., Grout J.A., Maier B.B. et al. Single-cell analysis of human non-small cell lung cancer lesions refines tumor classification and patient stratification. *Cancer Cell* 2021;39(12):1594–609.e1512. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.009
25. Bourdely P., Anselmi G., Vaivode K. et al. Transcriptional and functional analysis of CD1c⁺ human dendritic cells identifies a CD163⁺ subset priming CD8⁺CD103⁺ T cells. *Immunity* 2020;53(2):335–52.e338. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.002
26. Marceaux C., Weeden C.E., Gordon C.L., Asselin-Labat M.L. Holding our breath: the promise of tissue-resident memory T cells in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(6):2819–29. DOI: 10.21037/tlcr-20-819
27. Stevens D., Ingels J., Van Lint S. et al. Dendritic cell-based immunotherapy in lung cancer. *Front Immunol* 2021;11:620374. DOI: 10.3389/fimmu.2020.620374
28. Cook P.C., MacDonald A.S. Dendritic cells in lung immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016;38(4):449–60. DOI: 10.1007/s00281-016-0571-3
29. Kim N., Kim H.K., Lee K. et al. Single-cell RNA sequencing demonstrates the molecular and cellular reprogramming of metastatic lung adenocarcinoma. *Nat Commun* 2020;11(1):2285. DOI: 10.1038/s41467-020-16164-1
30. Sadeghzadeh M., Bornehdeli S., Mohahammadreza khani H. et al. Dendritic cell therapy in cancer treatment; the state-of-the-art. *Life Sci* 2020;254:117580. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117580
31. Wang J.B., Huang X., Li F.R. Impaired dendritic cell functions in lung cancer: a review of recent advances and future perspectives. *Cancer Commun (Lond)* 2019;39(1):43. DOI: 10.1186/s40880-019-0387-3
32. Schneider T., Hoffmann H., Dienemann H. et al. Non-small cell lung cancer induces an immunosuppressive phenotype of dendritic cells in tumor microenvironment by upregulating B7-H3. *J Thorac Oncol* 2011;6(7):1162–8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821c421d
33. Topalian S.L., Taube J.M., Pardoll D.M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020;367(6477):eaax0182. DOI: 10.1126/science.aax0182
34. Jiang T., Chen X., Zhou W. et al. Immunotherapy with dendritic cells modified with tumor-associated antigen gene demonstrates enhanced antitumor effect against lung cancer. *Transl Oncol* 2017;10(2):132–41. DOI: 10.1016/j.tranon.2016.12.002
35. Shuo W., Yuntian D., Huan P. et al. Progress in the treatment of non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors. *Med J Peking Union Medical College Hospital* 2023;14(2):409–15.
36. Melero I., Castanon E., Alvarez M. et al. Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(9):558–76. DOI: 10.1038/s41571-021-00507-y
37. Tao Li., Kan Zh., Wenyu Ya. et al. Clinical application of immune checkpoint inhibitors CTLA-4 in solid tumors. *Med J Peking Union Medical College Hospital* 2023;14(3):652–9. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0617
38. Liyuan D., Yuankai Sh., Xiaohong H. Advances in dynamic monitoring of immune checkpoint inhibitors as the prognostic markers for advanced non-small cell lung cancer. *Med J Peking Union Medical College Hospital* 2022;13(2):287–95. DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0608
39. Mastelic-Gavillet B., Balint K., Boudousquie C. et al. Personalized dendritic cell vaccines-recent breakthroughs and encouraging clinical results. *Front Immunol* 2019;10:766. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00766
40. Lee K.W., Yam J.W.P., Mao X. Dendritic cell vaccines: a shift from conventional approach to new generations. *Cells* 2023;12(17):2147. DOI: 10.3390/cells12172147
41. Takahashi H., Shimodaira S., Ogasawara M. et al. Lung adenocarcinoma may be a more susceptible subtype to a dendritic cell-based cancer vaccine than other subtypes of non-small cell lung cancers: a multicenter retrospective analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65(9):1099–111. DOI: 10.1007/s00262-016-1872-z
42. Ge C., Li R., Song H. et al. Phase I clinical trial of a novel autologous modified-DC vaccine in patients with resected NSCLC. *BMC Cancer* 2017;17(1):884. DOI: 10.1186/s12885-017-3859-3
43. Sanchez-Paulete A.R., Cueto F.J., Martinez-Lopez M. et al. Cancer immunotherapy with immunomodulatory anti-CD137 and anti-PD-1 monoclonal antibodies requires BATF3-dependent dendritic cells. *Cancer Discov* 2016;6(1):71–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0510
44. Hammerich L., Marron T.U., Upadhyay R. et al. Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with *in situ* vaccination. *Nat Med* 2019;25(5):814–24. DOI: 10.1038/s41591-019-0410-x
45. Ingels J., De Cock L., Stevens D. et al. Neoantigen-targeted dendritic cell vaccination in lung cancer patients induces long-lived T cells exhibiting the full differentiation spectrum. *Cell Rep Med* 2024;5(5):101516. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101516

46. Huang J., Reckamp K.L. Immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41(3):400–8. DOI: 10.1055/s-0040-1710077
47. Puneekar S.R., Shum E., Grello C.M. et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: past, present, and future directions. *Front Oncol* 2022;12:877594. DOI: 10.3389/fonc.2022.877594
48. Desai A., Peters S. Immunotherapy-based combinations in metastatic NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2023;116:102545. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102545
49. Харагезов Д.А., Антонян А.А., Златник Е.Ю. и др. Роль опухолевых стволовых клеток и иммунного микроокружения в патогенезе рака легкого: механизмы взаимодействия и перспективы исследований. *Южно-Российский онкологический журнал* 2024;5(4):58–70. DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-4-7
- Kharagezov D.A., Antonyan A.A., Zlatnik E. et al. The role of tumor stem cells and the immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer: mechanisms of interaction and research prospects. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal* = South Russian Journal of Cancer 2024;5(4):58–70. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-4-7
50. De Oliveira J.B., Silva S.B., Fernandes I.L. et al. Dendritic cell-based immunotherapy in non-small cell lung cancer: a comprehensive critical review. *Front Immunol* 2024;15:1376704. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1376704
51. Laureano R.S., Sprooten J., Vanmeerbeek I. et al. Trial watch: dendritic cell (DC)-based immunotherapy for cancer. *Oncoimmunology* 2022;11(1):2096363. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2096363
52. Kumar C., Kohli S., Bapsy P.P. et al. Immune modulation by dendritic-cell-based cancer vaccines. *J Biosci* 2017;42(1):161–73. DOI: 10.1007/s12038-017-9665-x

Вклад авторов

Е.А. Шейко: анализ публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Е.И. Сурикова, А.И. Шихлярова, И.В. Каплиева, Н.Д. Ушакова, С.Ю. Филиппова, И.В. Межевова, Д.А. Харагезов: анализ публикаций по теме статьи, редактирования текста, научное консультирование.

Authors' contribution

Е.А. Sheiko: analysis of publications on the review topic, collection and processing of material, article writing;
Е.М. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, E.I. Surikova, A.I. Shikhlyarova, I.V. Kaplieva, N.D. Ushakova, S.Yu. Filippova, I.V. Mezhevoval, D.A. Kharakezov: analysis of publications on the review topic, editing of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID authors

Е.А. Шейко / E.A. Sheiko: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>
Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
В.А. Бандовкина / V.A. Bandovkina: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
Е.И. Сурикова / E.I. Surikova: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>
А.И. Шихлярова / A.I. Shikhlyarova: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>
И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>
Н.Д. Ушакова / N.D. Ushakova: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>
С.Ю. Филиппова / S.Yu. Philippova: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>
И.В. Межевова / I.V. Mezhevoval: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>
Д.А. Харагезов / D.A. Kharakezov: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Статья поступила: 30.05.2025. **Принята к публикации:** 08.07.2025. **Опубликована онлайн:** 22.09.2025.

Article submitted: 30.05.2025. **Accepted for publication:** 08.07.2025. **Published online:** 22.09.2025.