

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ДЛЯ РАННЕГО РЕЦИДИВИРОВАНИЯ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Златник Е.Ю.<sup>1</sup>, Демидова А.А.<sup>2</sup>, Сагакянц А.Б.<sup>1</sup>, Бова Ф.С.<sup>3</sup>, Шульгина О.Г.<sup>1</sup>, Шевченко А.Н.<sup>1</sup>, Димитриади С.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: iftrnioi@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону;

<sup>3</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону

Выявление предикторов раннего рецидивирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) после хирургического лечения является актуальной проблемой современной онкоурологии. В данной работе эта проблема рассматривается как связанная с биологическими особенностями самой опухоли, а не с недостаточной радикальностью операции. Целью работы является применение ранее полученных данных, характеризующих иммунное и цитокиновое микроокружение НМИРМП, для разработки прогностических алгоритмов раннего рецидивирования НМИРМП высокой (HG) и низкой (LG) степени злокачественности. В образцах тканей опухоли (ОП) и перифокальной зоны (ПЗ) НМИРМП 51 пациента, полученных при проведении ТУР, определяли состав лимфоцитов методом проточной цитометрии с панелью ТВНК и цитокинов ИФА-методом. В последующие 6-9 мес. больные получали стандартное лечение и находились под наблюдением, отмечали наличие и отсутствие рецидива опухоли. Статистическую обработку проводили с помощью логистического регрессионного анализа с определением разделительного уровня прогностического коэффициента методом ROC-анализа. Комбинацию факторов для определения риска развития рецидива выделяли с помощью множественного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных, используя модули программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Результатом такого статистического подхода явились найденные комбинации показателей, различные для HG- и LG-опухолей, которые максимально эффективно позволяли рассчитать прогноз развития раннего рецидива. Для LG НМИРМП комбинация предикторов включала содержание в ПЗ DNT-, NKT-подобных лимфоцитов, значение индекса CD4+/CD8+; для HG НМИРМП уровень IL-1β и процент CD8+ клеток в ОП, NK-клеток в ПЗ. Рассчитаны коэффициенты K; при K>0,37 риск рецидивирования LG НМИРМП определяется с чувствительностью 83,3%, специфичностью 85,7% (p=0,004); при K>0,06 риск рецидивирования HG НМИРМП - с чувствительностью 100%, специфичностью 99% (p<0,001). Итак, разработаны прогностические алгоритмы риска раннего рецидивирования НМИРМП, различные для HG- и LG-опухолей. Метод применим в клинике.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, рецидивирование, прогноз, локальный иммунитет, цитокины, логистический регрессионный анализ.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FACTORS OF LOCAL IMMUNITY FOR EARLY RELAPSE OF NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CARCINOMA

Zlatnik E.Yu.<sup>1</sup>, Demidova A.A.<sup>2</sup>, Sagakiantz A.B.<sup>1</sup>, Bova Ph.B.<sup>3</sup>, Shulgina O.G.<sup>1</sup>, Shevchenko A.N.<sup>1</sup>, Dimitriadi S.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: iftrnioi@yandex.ru;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don;

<sup>3</sup>State Budgetary Institution Regional Clinical Hospital №. 2, Rostov-on-Don

Search of predictors for early relapse of non-muscle-invasive bladder carcinoma (NMIBC) after surgery is one of the topical problems of modern oncurology. It could be not only due to insufficient radical approach but a result of some biologic tumor characteristics. The aim of study is to apply our formerly obtained data on immune and cytokine microenvironment of NMIBC for calculating of prognostic algorithms of early relapse in NMIBC patients with high grade (HG) and low grade (LG) tumors. We assessed levels of local TBNK lymphocytes` by flow cytometry and cytokines` by ELISA test in samples of tumor (T) and peritumoral area (PA) obtained during transurethral resection in 51 patients. The follow-up of patients treated according to the standards was 6-9 months; relapse or its absence were noted. Statistic processing was performed by logistic regression analysis with the assessment of cut-off prognostic coefficient by ROC-analysis. Combination of risk factors was allocated by multiple regression analysis with stepwise forward of the variables applying modules of Statistica 12.0 (StatSoft, USA). We found combinations of predictors for early relapse prognosis. For LG NMIBC combination included DNT-, NKT-like lymphocytes` levels and CD4+/CD8+ in PA; for HG NMIBC IL-1β, CD8+ levels in T, NK-cells in

**PA. Coefficients K were calculated; when  $K > 0,37$  relapse risk of LG NMIBC was determined with 83,3% sensitivity, 85,7% specificity ( $p=0,004$ ); for relapse risk of HG NMIBC  $K > 0,06$ , sensitivity 100%, specificity 99% ( $p < 0,001$ ). Thus new prognostic algorithms with potential clinical application for early relapse of HG and LG NMIBC were developed.**

Keywords: non-muscle-invasive bladder carcinoma, relapse, prognosis, local immunity, cytokines, logistic regression analysis.

Проблема рецидивирования злокачественных опухолей является одной из основных в онкологии, т.к. при этом процессе происходит селекция резистентных к лечению клонов опухолевых клеток, что вызывает снижение чувствительности к дальнейшему химиолучевому лечению. Как стало очевидно в настоящее время, кроме хирургических причин (неполного удаления первичной опухоли), рецидивирование обусловлено рядом биологических закономерностей и связано с опухолевыми стволовыми клетками [1], а также с микроокружением, способствующим выживанию резидуальных опухолевых клеток [2]. Некоторые опухоли отличаются высокой частотой и скоростью рецидивирования также вследствие анатомо-физиологических особенностей органа, где они развиваются. В частности, органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря в 60–80% случаев заканчивается рецидивом опухоли [3]. Высокая частота послеоперационных рецидивов наблюдается и при поверхностных опухолях без инвазии в мышечный слой, которые составляют среди злокачественных новообразований мочевого пузыря 80% случаев, а частота рецидивов заболевания при этой форме РМП даже в стадии T2a колеблется от 56,0% до 65,5% [4].

Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП), по-видимому, должно включать и противорецидивную составляющую [5]. Прогнозирование развития раннего рецидива представляется важным для разработки и применения такого лечения. Показана значимость иммунного микроокружения для рецидивирования сарком мягких тканей [6], рака вульвы [7].

Выявление факторов раннего рецидивирования в микроокружении НМИРМП и разработка прогностических алгоритмов на их основе является актуальной научной и клинической задачей онкоурологии. Ранее авторами установлены различия популяционного состава внутриопухолевых иммунокомпетентных клеток и цитокинов [8] между рецидивирующим и нерецидивирующим в течение 6-9 мес. после операции НМИРМП, а также между опухолями высокой и низкой степени злокачественности (HG и LG).

Целью настоящей работы является применение этих данных для разработки прогностических алгоритмов раннего рецидивирования НМИРМП высокой и низкой степени злокачественности.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследованы образцы тканей опухоли и перитуморальной зоны 51 пациента, преимущественно мужского пола (90%), средний возраст 61,6 года, с впервые выявленным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП). Все пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании. Во всех случаях первым этапом лечения был хирургический (ТУР - трансуретральная резекция мочевого пузыря), в ходе которого брали образцы тканей, затем выполняли адъювантную внутривезикулярную химиотерапию № 6. На основании результатов гистологического исследования больные были разделены на две группы: I группа – с опухолью низкого злокачественного потенциала (Low grade - LG), n=31; II группа – с опухолью высокого злокачественного потенциала (High grade - HG), n=20. Каждые 3 месяца больные проходили контрольное обследование, в том числе цистоскопическое исследование мочевого пузыря, в результате которого через 6-9 месяцев у 24 больных (48%) был диагностирован рецидив заболевания, из них у 15 больных из I группы и у 9 больных из II группы. На основании выявления рецидивов или их отсутствия в течение данного срока наблюдения больные были разделены на подгруппы: 1 – LG без рецидива (n=16); 2 – LG с рецидивом (n=15); 3 – HG без рецидива (n=11); 4 – HG с рецидивом (n=9).

Фрагменты тканей опухоли (ОП) и перифокальной зоны (ПЗ) дезинтегрировали с помощью BD Medimachine (США), получали клеточную суспензию и супернатант. Взвесь клеток обрабатывали панелью моноклональных антител: CD3 FITC/CD16/56+ PE/CD45 PerCP-Cy5.5/CD4 PE-Cy7/CD19 APC/CD8 APC-Cy7; процентное содержание лимфоцитов различного фенотипа оценивали на проточном цитометре FACS Canto II (BD, США). В супернатанте определяли уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-8 ИФА-методом с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Россия), учет проводили на анализаторе «Униплан» (Россия). Результаты выражали в пг/мл, пересчитанных на 1 г белка, который определяли биуретовым методом.

Статистическая оценка результатов исследования проведена с помощью логистического регрессионного анализа с определением разделительного уровня прогностического коэффициента методом ROC-анализа. Комбинацию факторов для определения риска развития рецидива выделяли с помощью множественного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных. В работе использовали модули программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Обнаруженные различия показателей локального иммунитета и цитокинового состава между указанными группами и подгруппами больных, выявленные с использованием стандартных статистических методов, были описаны ранее [8]. В данной работе на основе анализа показателей локального иммунитета (содержания различных субпопуляций Т- В- и

НК-клеток) в удаленных опухолях (ОП) и их перифокальных зонах (ПЗ) больных НМИРМП разработаны алгоритмы прогнозирования риска раннего рецидивирования (через 6-9 мес. после лечения), различные для LG- и HG-опухолей.

Методом множественного регрессионного анализа с пошаговым включением компонент были найдены комбинации показателей, которые максимально эффективно позволяли рассчитать прогноз развития раннего рецидива. Для больных *с низкой степенью злокачественности* опухолей комбинация предикторов включала содержание в перифокальной зоне опухоли DNT-, NKT-подобных лимфоцитов, а также значение индекса CD4+/CD8+.

Формула расчета прогностического коэффициента К для определения риска развития рецидива при LG-опухолях, согласно логистическому регрессионному анализу, имела вид:

$$K = \frac{\exp Z}{1 + \exp Z},$$

где К – вероятность развития рецидива,

Z – коэффициент множественной линейной регрессии, равный

$$z = -1,14 + 0,0002 * X1 + 0,19 * X2 - 1,05 * X3$$

X1 – DNT-лимфоциты (CD3+ CD4- CD8-) в ПЗ

X2 – NKT- подобные (CD3+CD16/56+) в ПЗ

X3 – CD4+/CD8+ в ПЗ

При повышении в перифокальной зоне процента DNT-клеток отношение шансов развития рецидива повышалось в 1,38 раза (p=0,029), NKT-подобных клеток - в 1,91 раза (p=0,036), а при снижении CD4+/CD8+ на 65% отношение шансов рецидива повышалось на 100% (p=0,033).

Прогностическая значимость модели была высокой, поскольку критерий  $\chi^2$  Пирсона в целом по модели составил 24,38, а доверительная вероятность p<0,001.

Для оценки вклада каждого предиктора по отдельности в изменение вероятности наступления рецидива болезни у пациентов с низкой степенью злокачественности опухолей кроме отношения шансов рассчитывали  $\beta$ -стандартизированный коэффициент регрессии, а также величину F-статистики (табл. 1).

Таблица 1

Оценка парциального вклада предикторов в общий прогноз рецидива НМИРМП у пациентов с LG-опухолями

Показатель	Отношение шансов	$\beta$ -стандартизированный коэффициент регрессии	F-статистика	p
DNT-лимфоциты (CD3+ CD4- CD8-) в ПЗ	1,38	1,56	3,57	0,029

NKT- подобные (CD3+CD16/56+) в ПЗ	1,91	2,58	5,48	0,036
CD4+/CD8+ в ПЗ	0,35	-1,92	3,14	0,033

Все представленные в таблице 1 статистические величины оценки вклада предикторов в прогноз свидетельствовали о ведущей роли среди трех показателей числа NKT-подобных клеток в ПЗ.

Методом ROC-анализа определено, что при повышении К выше 0,37 риск развития рецидива статистически значимо ( $p=0,004$ ) можно определить с чувствительностью 83,3% и специфичностью 85,7%.

Для больных с **высокой степенью злокачественности** опухолей эффективная комбинация предикторов для прогноза включала удельное содержание IL-1 $\beta$  и процент CD8+ клеток в опухоли, а также процент НК-клеток в перифокальной зоне.

Формула расчета прогностического коэффициента К для определения риска развития рецидива при НГ-опухолях представляла следующее математическое выражение:

$$K = \frac{\exp Z}{1 + \exp Z},$$

где К – вероятность развития рецидива,

Z – коэффициент множественной линейной регрессии, равный

$$z = 38,18 + 0,4 * X1 - 3,08 * X2 - 0,56 * X3$$

X1 - IL-1 $\beta$  (пг/мл/г белка) в ОП

X2 - CD8+ (%) в ОП

X3 – НК-клетки (%) в ПЗ

При повышении удельного содержания IL-1 $\beta$  в опухоли отношение шансов развития рецидива повышалось в 1,5 раза ( $p=0,017$ ); при снижении процента CD8+ в опухоли на 95% и снижении процента НК-клеток в перифокальной зоне на 43% отношение шансов рецидива повышалось в каждом случае на 100% ( $p<0,001$ ).

Прогностическая значимость модели была высокой, поскольку критерий  $\chi^2$  Пирсона в целом по модели составил 30,24, а соответствующая доверительная вероятность  $p<0,001$ .

Оценка парциального вклада предикторов в общий прогноз рецидива НМИРМП у пациентов с НГ-опухолями выявила ведущую роль в комплексной модели снижения числа лимфоцитов CD8+ в ОП (табл. 2).

Таблица 2

Оценка парциального вклада предикторов в общий прогноз рецидива НМИРМП у пациентов с НГ-опухолями

Показатель	Отношение шансов	$\beta$ -стандартизированный коэффициент регрессии	F-статистика	P
IL-1 $\beta$ (пг/мл/г белка) в ОП	1,5	1,38	6,74	0,017
CD8+ (%) в ОП	0,05	-2,81	19,83	<0,001
НК-клетки (%) в ПЗ	0,57	-1,93	13,98	<0,001

Методом ROC-анализа определено, что при повышении К выше 0,06 риск развития рецидива статистически значимо ( $p < 0,001$ ) можно определить с чувствительностью 100% и специфичностью 99%.

Таким образом, при использовании метода логит-регрессии был получен алгоритм прогнозирования раннего рецидива при НМИРМП, который включал только показатели клеточного иммунного микроокружения опухоли при низкой степени ее злокачественности и дополнительно локальный уровень провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  при высокой степени ее злокачественности, несмотря на то, что при обычном статистическом анализе был найден и ряд других различий исследованных факторов.

Анализ имеющихся в литературе данных о про- и противоопухолевой активности лимфоцитарных и цитокиновых факторов, вошедших в алгоритм, позволил обосновать их прогностическое значение не только математически, но и медико-биологически.

Так, в литературе приводятся различные данные о роли DN Т-лимфоцитов при злокачественных опухолях. Это Т-лимфоциты (CD3+), не экспрессирующие маркеры основных субпопуляций (CD4-CD8-). Как показано в недавнем обзоре, об их происхождении и активности существуют разные мнения: их считают субпопуляцией, избежавшей негативной селекции в тимусе, зрелыми Т-клетками, утратившими CD4- или CD8-рецепторы, дифференцированными из активированных CD8-клеток или из DP-тимоцитов [9]. В последние годы у DN Т-клеток выявлена высокая цитотоксическая активность, продукция INF- $\gamma$ , перфорина, Fas/FasL. Они активно исследуются в качестве основы для адаптивной иммунотерапии [10]. Однако, как большинство лимфоцитарных субпопуляций, они гетерогенны, например, по экспрессии  $\alpha\beta$  или  $\gamma\delta$  TCR. В последнем случае они в виде TILs могут продуцировать высокие количества различных цитокинов, в т.ч., проонкогенных, экспрессировать ингибирующие молекулы (PD-1, CTLA-4), молекулы адгезии и хоуминга, проявляя, таким образом, не только цитотоксические, но и регуляторные свойства [11]. В норме их высокие количества содержатся в тимусе и лимфоидном аппарате желудочно-кишечного тракта, однако описано повышение их уровня в микроокружении рецидивной опухоли, например саркомы мягких тканей, что позволяет рассматривать их, скорее, как негативный фактор [6]. Возможно, их цитотоксичность подавляется рецидивной опухолью или получает преимущество одна из субпопуляций DN Т-клеток с иммуносупрессивной

активностью. Вышесказанное позволяет объяснить биологическую основу, в соответствии с которой полученный прогностический алгоритм включает показатель процентного содержания DN Т-лимфоцитов в ПЗ LG НМИРМП в качестве фактора негативного прогноза (раннего рецидивирования).

НКТ-подобные клетки также играют двойственную роль при онкопатологии. Эта субпопуляция гетерогенна и включает как клетки с противоопухолевой активностью, так и проонкогенные и иммуносупрессивные, значимость которых в качестве факторов негативного прогноза описана в литературе [12]. Иммуносупрессивным и проонкогенным действием обладают НКТ-подобные клетки 2-го типа [13], и обнаружение их высокого содержания в ткани рецидива НМИРМП может характеризовать его более агрессивное течение, что подтверждается в данном исследовании.

В отличие от вышеописанных минорных субпопуляций лимфоцитов, прогностическая значимость эффекторов врожденной и адаптивной цитотоксичности: натуральных киллеров и CD8<sup>+</sup> Т-клеток характеризуется в литературе как однозначно позитивная, а возрастание их уровня, в т.ч. в микроокружении - как прогностически благоприятное при различных опухолях [14]. Поэтому их включение в разработанный алгоритм в качестве не способствующих и, по-видимому, препятствующих рецидивированию, оказалось довольно предсказуемым. Что касается уровня IL-1 $\beta$  в опухоли высокой степени злокачественности, то его негативная прогностическая значимость в виде высокого уровня при неманифестированном рецидиве, возможно, связана с его провоспалительным, проангиогенным действием, способностью поддерживать рост опухолевых клеток и формировать проонкогенное микроокружение [15].

Разработанные модели были апробированы на 27 больных НМИРМП с LG- и 21 пациенте с HG-опухолью. Через 6-9 месяцев у 14 больных (52%) с LG-опухолью и у 13 пациентов (62%) с HG-опухолью был диагностирован рецидив заболевания. После применения модели среди 27 больных НМИРМП с LG-опухолью рецидив был установлен у 15 пациентов, а среди пациентов с HG-опухолью у 14 больных. Соотношение верно и для ошибочно верифицированных случаев рецидивов позволило определить эффективность прогноза. Среди больных НМИРМП с LG-опухолью диагностическая чувствительность составила 86%, а специфичность 77%, диагностическая точность 81%. Среди больных НМИРМП с HG-опухолью диагностическая чувствительность составила 92%, а специфичность 75%, диагностическая точность 86%. Таким образом, прогноз рецидива НМИРМП с опухолью низкого и высокого злокачественного потенциала по разработанным авторами моделям подтвердил их высокую эффективность.

### **Заключение**

Итак, разработанные на основании исследования иммунного микроокружения НМИРМП прогностические алгоритмы для опухолей высокой и низкой степени злокачественности позволяют выбрать наиболее значимые показатели для прогноза раннего рецидивирования и получить их количественные характеристики, которые могут найти применение в онкоурологической клинике.

### Список литературы

1. Abugomaa A., Elbadawy M., Yamawaki H., Usui T., Sasaki K. Emerging roles of cancer stem cells in bladder cancer progression, tumorigenesis, and resistance to chemotherapy: a potential therapeutic target for bladder cancer // *Cells*. 2020. Vol. 9. Is. 1. P. 235. DOI: 10.3390/cells9010235.
2. Salemme V., Centonze G., Cavallo F., Defilippi P., Conti L. The crosstalk between tumor cells and the immune microenvironment in breast cancer: implications for immunotherapy // *Front. Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 610303. DOI: 10.3389/fonc.2021.610303.
3. Кит О.И., Максимова Н.А., Агаркова Е.И., Ильченко М.Г. Прогнозирование риска развития рецидивов рака мочевого пузыря в послеоперационном периоде при оценке сонографических и гистологических критериев первичной опухоли // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24171> (дата обращения: 15.11.2023).
4. Леонов М.Г., Алексеенко С.Н., Тхагапсо А.А., Шадринова М.Д., Тесленко Л.Г. Рецидивы рака мочевого пузыря и возможности цитологического метода их диагностики // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 9-3. С. 393-396.
5. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial) // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016. Vol. 16. P. 106-109. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009.
6. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Селютина О.Н., Аушева Т.В., Алиев Т.А., Ващенко Л.Н., Ульянова Е.П., Мащенко Н.М. Возможности прогнозирования эффективности лечения сарком мягких тканей на основе особенностей их иммунологического микроокружения // *Казанский медицинский журнал*. 2018. Т. 99. № 1. С. 167-173.
7. Златник Е.Ю., Ульянова Е.П., Непомнящая Е.М., Абдуллаева Н.М., Вереникина Е.В. Факторы иммунного микроокружения и состояние внеклеточного матрикса при раке вульвы // *Казанский медицинский журнал*. 2023. Т. 104. № 2. С. 207-215. DOI: 10.17816/KMJ109286.



8. Zlatnik E.Yu., Sagakyantz A.B., Shulgina O.G., Shevchenko A.N., Beliakova L.I., Filatova E.V., Breus A.A., Maslov A.A., Maslov A.A., Rosenko L.Ya. Local cytokines` levels as prognostic factors for early relapse of non-muscle-invasive bladder carcinoma // *Medical immunology*. 2023. Vol. 25. № 5. P. 1135-1140.
9. Velikkakam T., Gollob K.J., Dutra W.O. Double-negative T cells: Setting the stage for disease control or progression // *Immunology*. 2022. Vol. 165, Is. 4. P. 371-385. DOI: 10.1111/imm.13441.
10. Li Y., Dong K., Fan X., Xie J., Wang M., Fu S., Li Q. DNT cell-based immunotherapy: progress and applications // *J. Cancer*. 2020. Vol. 11. Is. 13. P. 3717-3724. DOI: 10.7150/jca.39717.
11. McMurchy A.N., Bushell A., Levings M.K., Wood K.J. Moving to tolerance: clinical application of regulatory T cells // *Seminars In Immunology*. 2011. Vol. 23. P. 304-313. DOI: 10.1016/j.smim.2011.04.001.
12. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. NKT-клетки и противоопухолевый иммунитет // *Российский биотерапевтический журнал*. 2011. № 3. С. 9-15.
13. Terabe M., Berzofsky J.A. Tissue-specific roles of NKT cells in tumor immunity // *Front immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1838. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01838.
14. Blessin N.C., Li W., Mandelkow T., Jansen H.L., Yang C., Raedler J.B., Simon R., Büscheck F., Dum D., Luebke A.M., Hinsch A., Möller K., Menz A., Bernreuther C., Lebok P., Clauditz T., Sauter G., Marx A., Uhlig R., Wilczak W., Minner S., Krech T., Fraune C., Höflmayer D., Burandt E., Steurer S. Prognostic role of proliferating CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells in human cancers // *Cell Oncol (Dordr)*. 2021. Vol. 44. Is. 4. P. 793-803. DOI: 10.1007/s13402-021-00601-4.
15. Gelfo V., Romaniello D., Mazzeschi M., Sgarzi M., Grilli G., Morselli A., Manzan B., Rihawi K., Lauriola M. Roles of IL-1 in cancer: from tumor progression to resistance to targeted therapies // *Int. J. Mol Sci*. 2020. Vol. 21. Is. 17. P. 6009. DOI: 10.3390/ijms21176009.