



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>

Обзорная статья

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ПЕРВИЧНУЮ ГЛИОБЛАСТОМУ

© С.С. Скляр^{1,2}, А.П. Трашков², М.В. Мацко^{3,4,5}, Б.И. Сафаров¹, А.Г. Васильев⁶

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Россия;

³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Сафаров Б.И., Васильев А.Г. Иммунный ответ на первичную глиобластому // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 49–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>

Иммунотерапия – перспективный и стремительно развивающийся метод лечения пациентов с онкологической патологией. Учитывая продемонстрированную эффективность в терапии солидных опухолей, а также низкие показатели выживаемости и отсутствие значимого эффекта при стандартном лечении большинства пациентов с глиобластомами, целесообразно обсудить возможность применения иммунотерапии при глиомах головного мозга. Для решения данной задачи необходимо учитывать особенности взаимодействия иммунной системы с новообразованиями этой группы. В обзоре литературы проанализированы современные представления о взаимодействии иммунитета с глиобластомой. Особое внимание уделено механизмам ускользания опухоли от иммунного ответа и подавления этой группой опухолей функциональной активности эффекторов иммунной системы. Представлены существующие на сегодняшний день иммунотерапевтические подходы в лечении пациентов с глиобластомой. Взаимодействие глиобластомы с иммунной системой на всех этапах опухолевого роста – сложный процесс. В ходе иммунотерапии этой патологии целесообразно учитывать механизмы, используемые опухолевыми клетками для уклонения от иммунного ответа и его подавления. Однако в настоящее время клинические испытания данного вида терапии оказались не столь успешными, как ожидалось. Дальнейшее детальное изучение механизмов иммунной резистентности и уклонения от иммунного ответа глиобластомы должно способствовать разработке более эффективной тактики иммунотерапии.

Ключевые слова: глиобластома; «цикл иммунитета к опухоли»; иммунотерапия.

Поступила: 18.02.2022

Одобрена: 17.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>

Review Article

IMMUNE RESPONSE TO PRIMARY GLIOBLASTOMA

© Sofia S. Sklyar^{1,2}, Alexander P. Trashkov², Marina V. Matsko^{3,4,5}, Bobir I. Safarov¹, Andrei G. Vasiliev⁶

¹ Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Saint Petersburg, Russia;

³ Clinical Scientific-Practical Center of oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁵ St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

⁶ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, Safarov BI, Vasiliev AG. Immune response to primary glioblastoma. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):49-60. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>

Immunotherapy is a promising and rapidly developing method of therapy patients with different oncological pathology. Considering the demonstrated efficacy in the treatment of patients with some solid tumors, as well as low survival rates and the absence of a significant effect in the standard treatment of most patients with glioblastomas, the question of the use of immunotherapy for malignant gliomas of the brain was raised. However, to decision this problem, it is necessary to consider the interaction of the immune system with tumors of this group. The modern view of the interaction of immunity and glioblastoma is presented. Special attention is paid to the mechanisms of tumor escape and suppression of the functional activity of immune system. The current immunotherapeutic approaches in the treatment of patients with glioblastoma are presented. Interaction of glioblastoma with immune system at all the stages of tumor growth is a complex process. While planning the immunotherapy of this pathology it's necessary to take into consideration all mechanisms used by the tumor cells to avoid the immune response and suppress it. However, the clinical studies of this type of therapy proved to be less successful than expected. Further detailed studies of immune-resistance and escape of glioblastoma must contribute to working out more effective immunotherapy tactics.

Keywords: glioblastoma; cycle immunity to glioblastoma; immunotherapy.

Received: 18.02.2022

Revised: 17.03.2022

Accepted: 29.04.2022

Лечение пациентов с глиобластомой, самой распространенной и злокачественной опухолью центральной нервной системы (ЦНС), остается наиболее актуальной проблемой в нейроонкологии уже не одно десятилетие. К сожалению, стандартное лечение, включающее максимально безопасную хирургическую резекцию с использованием новейшей техники, лучевую терапию на современном оборудовании и химиотерапию темозоломидом, препаратом, разработанным специально для лечения пациентов со злокачественными астроцитомами, позволило пока добиться лишь пятипроцентной пятилетней выживаемости [29, 32].

За последние 20 лет были сделаны важные открытия в исследовании патофизиологии глиобластомы [20, 26, 43]. Отсутствие значимого прогресса в таргетной терапии этой опухоли объясняется несколькими причинами: во-первых, это нехватка эффективных терапевтических агентов, свободно пересекающих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), во-вторых, избыточно большое число сигнальных путей в глиобластоме, внутриопухолевая гетерогенность, объясняющая отсутствие «легких» мишеней, а также быстрая эволюция опухоли под действием различных эндо- и экзогенных факторов [6, 16, 25, 43].

Иммунотерапия — новое перспективное направление в онкологии, в основе которого лежит идея реновации и активации универсальных естественных механизмов иммунной системы пациента. Дан-

ный терапевтический подход уже подтвердил свою эффективность в лечении пациентов с различными солидными опухолями [3, 18]. Обнаделяющие результаты клинических исследований применения чек-пойнт-ингибиторов при метастатическом поражении головного мозга у пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легкого являются патогенетическим обоснованием целесообразности изучения данного вида терапии злокачественных глиом [19, 39].

До недавнего времени ЦНС рассматривали как иммунологически абсолютно привилегированную систему. По мере изучения головного мозга данная концепция подверглась критическому переосмыслению. На сегодняшний день уже определена роль макрофагов и микроглии в иммунном ответе на антигены, выделены инфильтрирующие опухоль мозга лимфоциты, сейчас продолжается изучение иммуносупрессивных механизмов в этой области, также были обнаружены лимфатические сосуды в ЦНС [5, 17, 23]. Несомненно, функционирование иммунной системы при первичном опухолевом поражении головного мозга имеет свои особенности, и изучение этого процесса представляет значительный научный и практический интерес.

Согласно предложенной в 2013 г. концепции «цикл иммунитета к опухоли», активация иммунной системы начинается с захвата опухолевого антигена дендритными клетками (рис. 1) [14].

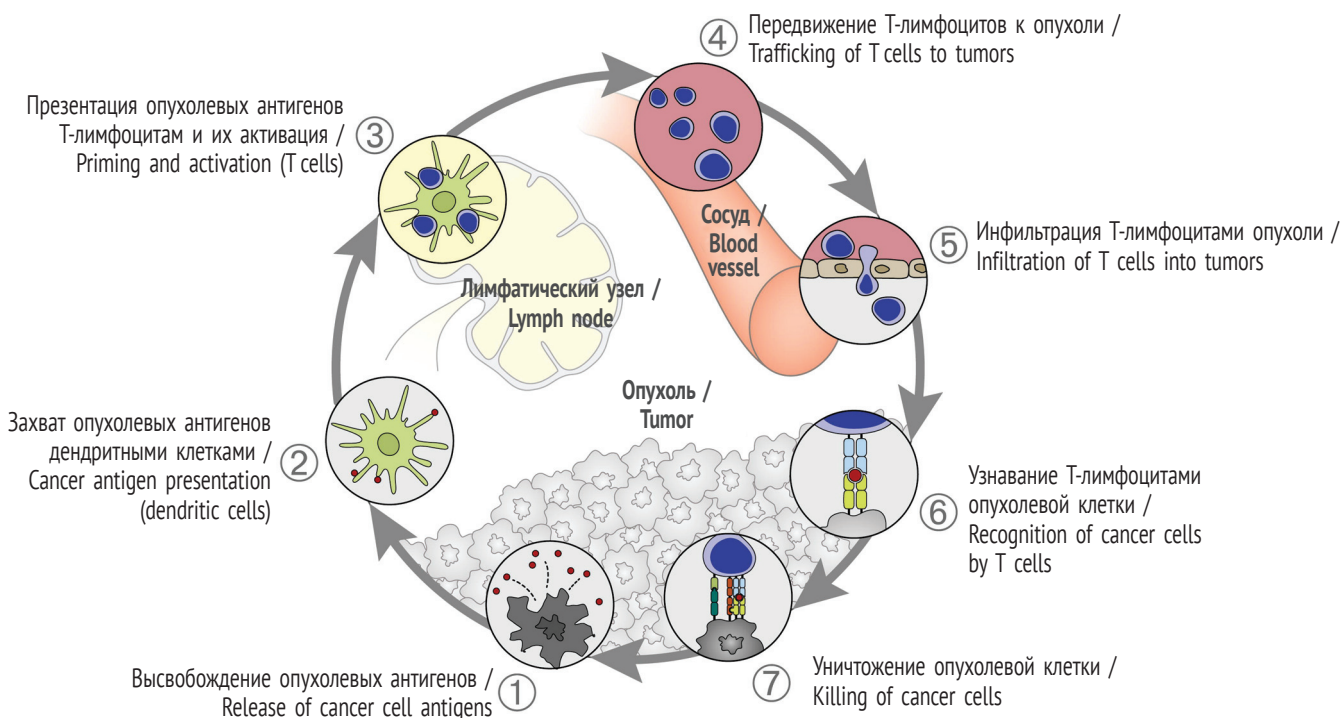


Рис. 1. Цикл иммунитета к опухоли [14]

Fig. 1. Cancer-Immunity Cycle [14]

На экспериментальных моделях с использованием животных было подтверждено наличие небольшого количества дендритных клеток в сосудистых сплетениях и мозговых оболочках ЦНС [40]. Где именно происходит захват опухолевых антигенов дендритными клетками при глиобластоме до сих пор неизвестно. Одно из наиболее вероятных предположений заключается в том, что данный процесс реализуется вне ложа опухоли [28]. На сегодняшний день выделено несколько потенциальных путей дренажа антигенпрезентирующих клеток и антигенов в шейные лимфатические узлы. Интерстициальная жидкость с антигенами может попадать в лимфатическую систему через артериальные интрамуральные периваскулярные пространства [12]. Альтернативным является дренаж через периваскулярное пространство, окружающее посткапиллярные вены, сообщающиеся с субарахноидальным пространством. Вполне возможно, что и этап захвата дендритными клетками антигена происходит в субарахноидальном пространстве. Ликвор оттекает через *lamina cribrosa* решетчатой кости в слизистую оболочку носа или через недавно обнаруженные околовенозные синусовые дуральные лимфатические узлы [5, 28, 35]. Сообщение между интерстициальной жидкостью и ликвором строго ограничено лимфатической системой, роль которой в данном процессе до конца неизвестна. Захват антигенов осуществляется не только дендритными клетками. Микроглия признана антигенпрезентирующими клетками ЦНС [24]. Кроме того, опухоль может разрушить ГЭБ, что увеличивает проникновение иммунных клеток в микроокружение глиобластомы.

Следующий этап происходит в лимфатических узлах и заключается в презентации опухолевых антигенов антигенпрезентирующими клетками Т-лимфоцитам с их последующей активацией. Парадоксально, но при интракраниальных опухолях, в том числе при глиобластоме, отмечается лимфопения, вызванная изоляцией лимфоцитов в лимфатической системе вследствие потери поверхностного рецептора S1P1 (сфингозин-1-фосфатный рецептор 1) [24]. Почему только внутричерепные опухоли вызывают этот дефект в работе иммунной системы, и с помощью какого механизма он реализуется пока неясно. И все же, определенная часть активированных лимфоцитов покидает лимфатические узлы и мигрирует по кровеносному руслу. Следует отметить, что лимфопению также могут вызвать используемые в лечении пациентов с глиобластомами препараты темозоломид и дексаметазон.

Уникальность иммунной системы головного мозга заключается в первую очередь в наличии ГЭБ. Однако его нельзя расценивать как абсолютно непреодолимое препятствие для Т-лимфоцитов. Более того, как уже упоминалось, глиобластома сама может нарушать целостность ГЭБ: известно, что для глиомы характерен инфильтративный рост, в процессе которого опухолевые клетки разрушают связи нервных структур, что приводит к нарушению внеклеточного метаболизма и разрушению ГЭБ [7]. Кроме этого, повышенная скорость метаболизма глиобластом приводит к локальной гипоксии и усилению синтеза HIF-1 (фактор, индуцируемый гипоксией-1), который стимулирует выработку VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) опухолью и клетками микроокружения [4, 7]. Секретируемый таким образом VEGF вызывает разрушение физиологического ГЭБ и рост структурно измененных капилляров из существующих сосудов (рис. 2, А).

При сохраненном ГЭБ процесс диапедеза активированных Т-лимфоцитов через стенку кровеносного сосуда может осуществляться благодаря взаимодействию с молекулой межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулой адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), экспрессируемых эндотелиальными клетками (рис. 2, В) [25]. В периваскулярном пространстве лимфоциты взаимодействуют с дендритными клетками и макрофагами. За этим следует экспрессия матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), которые расщепляют дистрогликан в структуре астроцита, позволяя эффекторным Т-клеткам проникнуть в паренхиму мозга (рис. 2, С). Попадая в микроокружение опухоли, Т-лимфоциты сталкиваются с иммуносупрессивной средой, созданной глиобластомой (рис. 2, D). Подавление противоопухолевых иммунных механизмов может обеспечиваться многими факторами. В первую очередь, это присутствие в перитуморальной зоне популяции CD4⁺FoxP3⁺Т-регуляторных клеток, макрофагов M2 и миелоидных супрессоров (Myeloid Derived Suppressor Cells — MDSC) [2]. Для направленной миграции Т-регуляторных клеток в опухоль глиобластома самостоятельно экспрессирует такие хемокины, как CCL2, CCL5, CSF1, CXCL2, GM-CSF (рис. 3) [24, 40, 42]. Активация иммуносупрессивных клеток в основном обеспечивается синтезом опухолью идоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [40, 42].

Установлена корреляция между повышенной экспрессией IDO в глиобластоме и неблагоприятным прогнозом у пациентов [40]. Главная задача Т-регуляторных клеток в микроокружении глиобластомы состоит в супрессии эффекторных

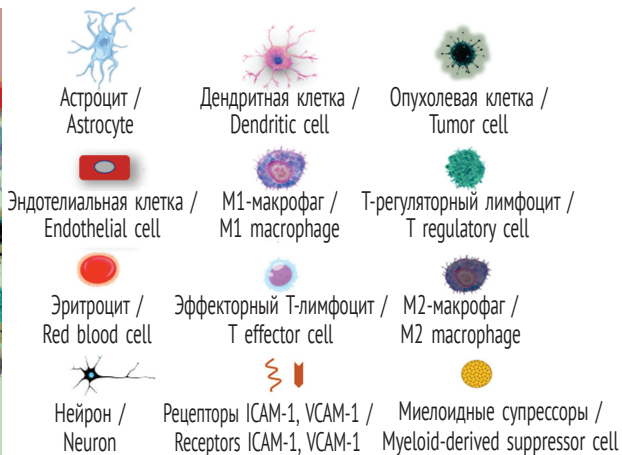
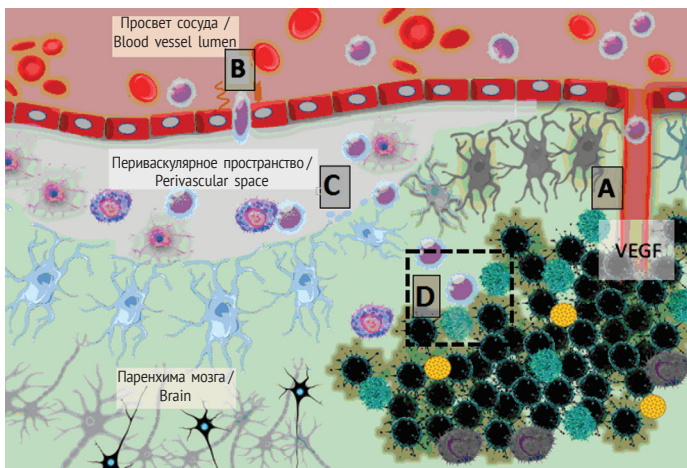


Рис. 2. Локальный иммунный ответ и иммуносупрессивные механизмы. А – синтез опухолью новых сосудов; В – инфильтрация эффекторных лимфоцитов через стенку сосуда в периваскулярное пространство, где Т-лимфоцит распознается дендритными клетками и макрофагами; С – разрушение структур астроцита и миграция Т-лимфоцитов к строме опухоли; D – иммуносупрессия микроокружением глиобластомы

Fig. 2. The local immune response and immunosuppressive mechanisms. A – synthesis of new vessels by the tumor; B – effector lymphocytes cross the vessel wall to perivascular space, and then T-lymphocytes are recognized by dendritic cells and macrophages; C – destruction of astrocytes' foot and migration of T-lymphocytes to the tumor; D – immunosuppression by glioblastoma microenvironment

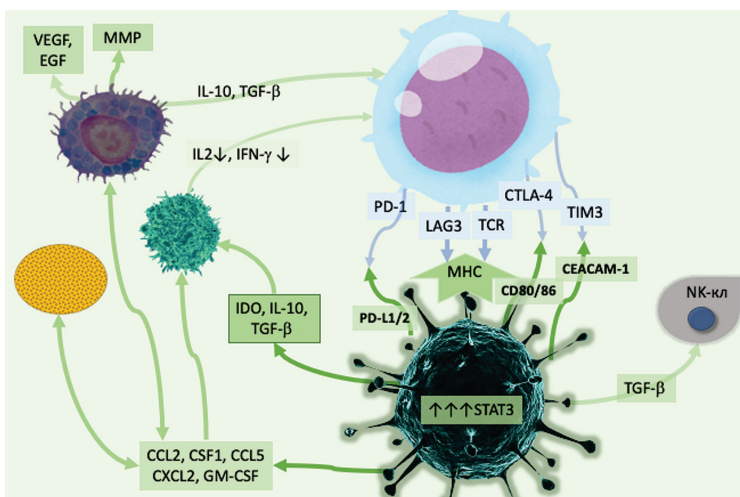


Рис. 3. Иммуносупрессивные механизмы микроокружения глиобластомы. Расшифровка изображений клеток и их компонентов такая же, как к рис. 2. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; MMP – металлопротеиназа; EGF – эпидермальный фактор роста; IL – интерлейкин; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; IFN-γ – интерферон-γ; IDO – идоламин 2,3-диоксигеназа; CCL – хемокин лиганд; CSF – колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; LAG3 – ген активации лимфоцитов-3; TIM3 – Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина-3; TCR – Т-клеточный рецептор; MHC – главный комплекс гистосовместимости; CEACAM-1 – канцероэмбриональная антиген-связанная клеточная молекула адгезии-1; STAT3 – передатчик сигнала и активатор транскрипции-3; CXCL2 – хемокин (C-X-C мотив) лиганд 2; PD-L1/2 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1/2; CTLA-4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов; CD80/86 – кластер дифференциации 80/86, NK-кл – клетки-киллеры

Fig. 3. Immunosuppressive mechanisms of glioblastoma microenvironment. Designation of cells and their components as in Fig. 2. VEGF – vascular endothelium growth factor; MMP – metalproteinase; EGF – epidermal growth factor; IL – interleukin; TGF-β – transforming growth factor β; IFN-γ – interferon-γ; IDO – idolamine2,3-dioxigenase; CCL – chemokine ligand; CSF – colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophagal colony-stimulating factor; LAG3 – lymphocyte activating gene 3; TIM3 – T-cell Ig and mucine domen 3; TCR – T-cell receptor; MHC – main histocompatibility complex; CEACAM-1 – cancer-embryonal antigen-associated cell adhesion molecule-1; STAT3 – signal transducer and activator of transcription-3; CXCL2 – chemokine (C-X-C motif) ligand 2; PD-L1/2 – programmed death-ligand 1/2; CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD80/86 – cluster of differentiation 80/86; NK-кл – killer cells

Т-лимфоцитов, которая реализуется подавлением продукции IL-2 и интерферона- γ (IFN- γ) и экспрессией нейропилина-1 (Nrp-1) (рис. 3) [30, 33]. Потеря этого белка приводит к повышению выработки IFN- γ , который активирует работу Т-хелперов 1, цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров.

Макрофаги — это важный, а возможно, основной компонент микроокружения опухолей. Первоначально считалось, что опухоль-ассоциированные макрофаги образуются исключительно из моноцитов, однако существуют убедительные доказательства того, что данные клетки частично могут происходить и из микроглии [21]. В настоящее время выделяют два основных фенотипа опухоль-ассоциированных макрофагов: M1 — классически активированный, M2 — альтернативно активированный. Основными задачами макрофага M1 являются уничтожение патогенных микроорганизмов, стимуляция популяции Т-лимфоцитов и секретирование провоспалительных цитокинов: IL-23, IL-12, IL-6 и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Макрофаги M2 подавляют иммунные реакции посредством экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- β), стимулируют рост опухоли, синтезируя эпидермальный фактор роста (EGF) и VEGF, белки внеклеточного матрикса — металлопротеиназы, и выделяют хемоаттрактанты для привлечения еще большего числа моноцитов (рис. 3). Индукция фенотипа M2 макрофагов стимулируется транскрипторным фактором STAT3 и колониестимулирующим фактором-1 (CSF-1) [1, 24, 42].

Присутствие в опухоли MDSC поддерживает иммуносупрессию. Миелоидные клетки синтезируют аргиназу-1, расщепляющую аргинин (питательное вещество для Т-лимфоцитов) и противовоспалительные цитокины, экспрессируют различные металлопротеиназы и факторы роста, а также хемоаттрактанты для миграции к опухоли еще большего числа клеток, поддерживающих состояние иммуносупрессии [2].

Помимо того, что клетки глиобластомы привлекают в свое окружение иммуносупрессорные клетки, они еще и синтезируют белки, блокирующие эффекторную работу лимфоцитов (рис. 3). Около 75 % первичных и 72,2 % рецидивирующих глиобластом экспрессируют лиганд рецептора программируемой клеточной смерти-1 (PD-L1), лиганд к белку запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1), лиганд к регуляторному рецептору на поверхности Т-лимфоцитов [8, 27]. Связывание рецептора PD1 с PD-L1 приводит к блокировке цитотоксической активности иммунных клеток. Благодаря открытию этого механизма ускользания

опухолевых клеток было сформировано новое направление в лечении опухолей — терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Так, применение антител к PD1/PD-L1 значительно улучшило результаты лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого, меланомой, раком почки и желудка, гепатоцеллюлярной карциномой и др. [3, 18]. Однако назначение этой группы препаратов при глиобластоме оказалось не таким эффективным, как ожидалось.

Экспрессия PD-L1 — не единственный и, вероятно, не ведущий механизм в ускользании глиобластомы от иммунного надзора. Опухолевые клетки могут экспрессировать CD80/CD86, лиганды к цитотоксическому Т-лимфоцитарно-ассоциированному белку-4 (CTLA-4), связь с которым приводит к ингибированию Т-лимфоцитов [42].

Для глиобластом характерно снижение, потеря или изменение структуры молекул главного комплекса гистосовместимости [11], что могло бы сделать опухолевую клетку «целью» для натуральных клеток-киллеров (NK-клеток). Ингибирование NK-клеток обеспечивается деактивацией рецепторов NKG2D и NKp30 вследствие высокой экспрессии в микроокружении TGF- β [13]. В целом инфильтрирующие глиобластому лимфоциты представляют собой популяцию истощенных иммунных клеток с повышенной экспрессией PD1, гена активации лимфоцитов-3 (LAG3) и Т-клеточного иммуноглобулина и домена муцина-3 (TIM3). LAG3 и TIM3, подобно PD1 и CTLA-4, ингибируют функцию Т-лимфоцитов [42].

Следует отметить, что качественный и количественный состав элементов микроокружения опухоли может коррелировать с молекулярно-генетическим статусом глиобластомы. Так, повышенная инфильтрация опухоли CD4⁺Т-лимфоцитами и макрофагами характерна для мезэнхимального подтипа глиобластомы с инактивированным геном нейрофибромином-1 (*NFI*) [41]. Механизм, посредством которого инактивация гена *NFI* приводит к миграции и активации иммуносупрессорных клеток, пока неизвестен. Для мезэнхимального подтипа глиобластом также характерна повышенная экспрессия PD-L1 [41].

Таким образом, в ходе опухолевой прогрессии глиобластома приобретает способность эффективно защищаться от воздействия иммунной системы. Механизмы ускользания глиобластомы и подавления активности иммунной системы невероятно сложны и многообразны. Однако большое число иммуносупрессивных факторов, создаваемых самой опухолью, делает их перспективными мишенями для таргетной терапии.

Иммунотерапевтические подходы в лечении пациентов с глиобластомами

Главная цель иммунотерапии состоит в стимуляции иммунитета пациента против опухолевых клеток. Выделяют несколько иммунотерапевтических подходов в лечении пациентов с глиобластомой: применение ингибиторов контрольных точек, вакцины, онколитические вирусы и терапия Т- и NK-клетками с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor — CAR-терапия). С учетом низкой эффективности используемых в настоящее время методов лечения пациентов с глиобластомой, вышеуказанные новые подходы представляются достаточно многообещающими.

Ингибиторы контрольных точек — антитела, которые блокируют факторы, подавляющие иммунологические контрольные точки. На сегодняшний день активно применяются в онкологической практике антитела к рецепторам CTLA-4, PD-1 и PD-L1. При этом несмотря на то, что более чем в 70 % случаях глиобластом выявляется высокая экспрессия PD-L1, применение в клинике блокады PD-1/PD-L1 не выявило значимого улучшения показателей выживаемости среди пациентов [31, 38, 42]. Существует несколько объяснений данного феномена. В первую очередь, экспрессия PD-L1 в опухоли изменяется в течение заболевания [38]. Во-вторых, микроокружение глиобластомы характеризуется низкой инфильтрацией цитотоксическими Т-клетками и большинство из них уже функционально истощены. Помимо этого, связь PD-1 и PD-L1 — не единственный механизм блокады иммунной системы. Попытка применения комбинированной терапии ингибиторами CTLA-4 и PD-1 привела к значительному увеличению количества активированных цитотоксических NK- и Т-клеток и уменьшению инфильтрации CD4⁺FoxP3⁺Т-регуляторными клетками, но была сопряжена со значительными токсическими осложнениями [31].

Главная цель вакцинотерапии — другого метода иммунотерапии — усиление адаптивного иммунного ответа против опухолевых клеток. Для запуска иммунного ответа получено несколько вакцин с пептидами, имитирующими антигены глиобластомы. Вакцинация имитирующим белком EGFRIII оказалась весьма эффективной, однако положительный эффект отмечался не у всех пациентов [37]. Показано, что только в небольшом количестве случаев (25–30 %) экспрессируется EGFRIII; более того, его экспрессия неоднородна в пределах одной опухоли [37]. Чтобы преодолеть гетерогенность глиобластом были разработаны многокомпонентные вакцины, при этом общая выживаемость значительно не улучшилась [34].

Преимущество вакцинотерапии на основе дендритных клеток заключается в повышении активности противоопухолевых Т-клеточных реакций благодаря антиген-презентирующим способностям дендритных клеток. Вакцины на основе аутологических дендритных клеток, которым представлялся антиген опухоли, полученный от пациента, были протестированы в нескольких клинических исследованиях [15, 22]. Было отмечено увеличение интенсивности противоопухолевых Т-лимфоцитарных реакций. Однако эффективность иммунотерапии была весьма ограничена [15, 24].

Принцип терапии онколитическими вирусами основан на избирательном заражении опухолевых клеток вирусами, что приводит к их гибели (прямой эффект), а также на активации путей адаптивного противоопухолевого эффекта в ответ на присутствие антигена опухоли (косвенный эффект). На сегодняшний день используются вирусы, способные к быстрой репликации (ретровирус, вирус простого герпеса, вирус кори и др.) [24]. Однако у данной терапии есть свои недостатки: ограниченное проникновение вирусов в опухоль через ГЭБ, низкая скорость трансфекции РНК.

В концепцию CAR-терапии заложена генетическая модификация клеток адаптивной иммунной системы. Измененные Т-клетки экспрессируют внеклеточный домен, узнающий антиген опухоли, и внутриклеточный, вызывающий иммуноактивацию. Преимущество данных клеток заключается в независимости от наличия в опухолевой клетке главного комплекса гистосовместимости, определяющего один из механизмов ускользания глиобластомы от действия иммунной системы. Уже отработан синтез CAR-Т-клеток, нацеленных на такие антигены, как IL13Ra2, HER2, EphA2 и EGFRvIII [9, 10, 36]. Однако применение данной терапии в монорежиме для достижения клинического эффекта недостаточно эффективно. Причин несколько: во-первых, гетерогенность глиобластомы, что проявляется большим количеством антигенов; во-вторых, эволюционирование опухоли, приводящее к быстрой потере таргетного антигена, а также функциональное истощение CAR-клеток в микроокружении опухоли.

В заключение можно сказать, что взаимодействие глиобластомы с иммунной системой на всех этапах опухолевого роста представляется сложным процессом. В ходе иммунотерапии этой патологии необходимо учитывать механизмы, используемые опухолевыми клетками для уклонения от иммунного ответа и его подавления. К сожалению, в настоящее время клинические испытания данного вида терапии оказались не столь успешными, как

ожидалось. Дальнейшее детальное изучение механизмов иммунной резистентности и уклонения от иммунного ответа глиобластомы должно способствовать разработке более эффективной тактики иммунотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грачев А.Н., Самойлова Д.В., Рашидова М.А., и др. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5, № 4. С. 20–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28
2. Пономарев А.В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика // Иммунология. 2016. Т. 37, № 1. С. 47–50. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-47-50
3. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Балдуева И.А., и др. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей // Медицинский совет. 2021. № 4. С. 248–257. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257
4. Трашков А.П., Верлов Н.А., Артеменко М.Р., и др. Динамика VEGF у лабораторных грызунов с трансплантированными экспериментальными новообразованиями различного гистологического типа // Педиатр. 2018. Т. 9, № 3. С. 49–56. DOI: 10.17816/PED9349-56
5. Aspelund A., Antila S., Proulx S.T., et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules // J Exp Med. 2015. Vol. 212, No. 7. P. 991–999. DOI: 10.1084/jem.20142290
6. Banks W.A. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier // BMC Neurol. 2009. Vol. 9. ID S3. DOI: 10.1186/1471-2377-9-S1-S3
7. Belykh E., Shaffer K.V., Lin C., et al. Blood-Brain Barrier, Blood-Brain Tumor Barrier, and Fluorescence-Guided Neurosurgical Oncology: Delivering Optical Labels to Brain Tumors // Front Oncol. 2020. Vol. 10. ID 739. DOI: 10.3389/fonc.2020.00739
8. Berghoff A.S., Kiesel B., Widhalm G., et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma // Neuro-Oncology. 2015. Vol. 17, No. 8. P. 1064–1075. DOI: 10.1093/neuonc/nou307
9. Bielamowicz K., Fousek K., Byrd T.T., et al. Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma // Neuro Oncol. 2018. Vol. 20, No. 4. P. 506–518. DOI: 10.1093/neuonc/ nox182
10. Brown C.E., Alizadeh D., Starr R., et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy // N Engl J Med. 2016. Vol. 375. P. 2561–2569. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497
11. Burster T., Cartner F., Bulach C., et al. Regulation of MHC I Molecules in Glioblastoma Cells and the Sensitizing of NK Cells // Pharmaceuticals. 2021. Vol. 14, No. 3. ID 236. DOI: 10.3390/ph14030236
12. Carare R.O., Bernardes-Silva M., Newman T.A., et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology // Neuropathol Appl Neurobiol. 2008. Vol. 34, No. 2. P. 131–144. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
13. Castriconi R., Cantoni C., Della Chiesa M., et al. Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of NKp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells // Proc Natl Acad Sci USA. 2003. Vol. 100, No. 7. P. 4120–4125. DOI: 10.1073/pnas.0730640100
14. Chen D.S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle // Immunity. 2013. Vol. 39, No. 1. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
15. Do A.S.-M.S., Amano T., Edwards L.A., et al. CD133 mRNA-Loaded Dendritic Cell Vaccination Abrogates Glioma Stem Cell Propagation in Humanized Glioblastoma Mouse Model // Mol Ther Oncolytics. 2020. Vol. 18. P. 295–303. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.019
16. Draaisma K., Chatzipli A., Taphoorn M., et al. Molecular evolution of IDH wild-type glioblastomas treated with standard of care affects survival and design of precision medicine trials: a report from the EORTC1542 study // J Clin Oncol. 2020. Vol. 38, No. 1. P. 81–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00367

17. Dunn G.P., Okada H. Principles of immunology and its nuances in the central nervous system // *Neuro Oncol.* 2015. Vol. 17, No. 7. P. 3–8. DOI: 10.1093/neuonc/nov175
18. Faghfuri E., Faramarzi M.A., Nikfar S., Abdollahi M. Nivolumab and pembrolizumab as immunomodulating monoclonal antibodies targeting the PD-1 receptor to treat melanoma // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015. Vol. 15, No. 9. P. 981–993. DOI: 10.1586/14737140.2015.1074862
19. Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A., et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17, No. 7. P. 976–983. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30053-5
20. Kim H., Zheng S., Amini S.S., et al. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution // *Genome Res.* 2015. Vol. 25. P. 316–327. DOI:10.1101/gr.180612.114
21. Laviron M., Boissonnas A. Ontogeny of Tumor-Associated macrophages. *Frontiers in Immunology* // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. ID1799. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01799
22. Liao L.M., Ashkan K., Tran D.D., 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. Vol. 16. ID 142. DOI: 10.1186/s12967-018-1507-6
23. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels // *Nature.* 2015. Vol. 523. P. 337–341. DOI: 10.1038/nature14432
24. Majc B., Novak M., Kopitar-Jerala N., et al. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development // *Cells.* 2021. Vol. 10, No. 2. ID 265. DOI: 10.3390/cells10020265
25. Mastorakos P., McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system // *Sci Immunol.* 2019. Vol. 4, No. 37. P. 1–29. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav0492
26. Matsko M.V., Imaynitov E.N. Predictive role of O6-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors. In: P. Mehdipour, editor. *Epigenetics Territory and Cancer.* Springer Dordrecht, 2015. P. 251–279. DOI: 10.1007/978-94-017-9639-2_9
27. Nduom E.K., Wei J., Yaghi N.K., et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma // *Neuro-Oncology.* 2016. Vol. 18, No. 2. P. 195–205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172
28. Nejo T., Mende A., Okada H. The current state of immunotherapy for primary and secondary brain tumors: similarities and differences // *Jpn J Clin Oncol.* 2020. Vol. 50, No. 11. P. 1231–1245. DOI: 10.1093/jjco/hyaa164
29. Noch E.K., Ramakrishna R., Magge R. Challenges in the Treatment of Glioblastoma: Multisystem Mechanisms of Therapeutic Resistance // *World Neurosurg.* 2018. Vol. 116. P. 505–517. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.022
30. Novak M., Koprivnikar Krajnc M., Hrastar B., et al. CCR5-Mediated Signaling Is Involved in Invasion of Glioblastoma Cells in Its Microenvironment // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 12. ID4199. DOI: 10.3390/ijms21124199
31. Omuro A., Vlahovic G., Lim M., et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of checkmate 143 // *Neuro-Oncology.* 2018. Vol. 20, No. 5. P. 674–686. DOI: 10.1093/neuonc/nox208
32. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015 // *Neuro-Oncology.* 2018. Vol. 20, No. 4. P. 1–86. DOI: 10.1093/neuonc/noy131
33. Overacre-Delgoffe A.E., Chikina M., Dadey R.E., et al. Interferon- γ drives Treg fragility to promote Anti-tumor immunity // *Cell.* 2017. Vol. 169, No. 6. P. 1130–1141. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.005
34. Rampling R., Peoples S., Mulholland P.J., et al. A cancer research UK first time in human phase I trial of IMA950 (novel multi-peptide therapeutic vaccine) in patients with newly diagnosed glioblastoma // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22, No. 19. P. 4776–4785. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0506
35. Ratnam N.M., Gilbert M.R., Giles A.J. Immunotherapy in CNS cancers: the role of immune cell trafficking // *Neuro Oncol.* 2019. Vol. 21, No. 1. P. 37–46. DOI: 10.1093/neuonc/noy084
36. Salinas R.D., Durgin J.S., O'Rourke D. Potential of Glioblastoma – Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) CAR T Therapy // *CNS Drugs.* 2020. Vol. 34. P. 127–145. DOI: 10.1007/s40263-019-00687-3
37. Sampson J.H., Heimberger A.B., Archer G.E., et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma // *J Clin Oncol.* 2010. Vol. 28, No. 31. P. 4722–4729. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.6963
38. Sanders S., Debinski W. Challenges to successful implementation of the immune checkpoint inhibitors for treatment of glioblastoma // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 8. ID 2759. DOI: 10.3390/ijms21082759
39. Tawbi H.A.-H., Forsyth P.A.J., Algazi A.P., et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab

- (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204 // *J Clin Oncol*. 2017. Vol. 35, No. 15. P. 9507. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9507
40. Wainwright D.A., Balyasnikova I.V., Chang A.L., et al. IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival // *Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 18, No. 22. P. 6110–6121. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-213
 41. Wang Q., Hu B., Hu X., et al. Tumor evolution of glioma intrinsic gene expression subtype associates with immunological changes in the microenvironment // *Cancer Cell*. 2017. Vol. 32, No. 1. P. 42–56. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.003
 42. Wang X., Guo G., Guan H., et al. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma // *J Exp Clin Cancer Res*. 2019. Vol. 38. ID87. DOI: 10.1186/s13046-019-1085-3
 43. Wen P.Y., Weller M., Lee E.Q., et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions // *Neuro Oncol*. 2020. Vol. 22, No. 8. P. 1073–1113. DOI: 10.1093/neuonc/noaa106
- REFERENCES**
1. Gratchev AN, SamoiloVA DV, Rashidova MA, et al. Tumor associated macrophages: current research and perspectives of clinical use. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(4):20–28. (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28
 2. Ponomarev AV. Myeloid suppressor cells: general characteristics. *Immunologiya*. 2016;37(1):47–50. (In Russ.) DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-47-50
 3. Semiglazov VF, Tseluiko AI, Baldueva IA, et al. Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors. *Medical Council*. 2021;(4):248–257. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257
 4. Trashkov AP, Verlov NA, Artemenko MR, et al. VEGF dynamical changes in laboratory rodents with transplanted experimental tumors of various histological types. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):49–56. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9349-56
 5. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015;212(7):991–999. DOI: 10.1084/jem.20142290
 6. Banks WA. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurol*. 2009;9:S3. DOI: 10.1186/1471-2377-9-S1-S3
 7. Belykh E, Shaffer KV, Lin C, et al. Blood-Brain Barrier, Blood-Brain Tumor Barrier, and Fluorescence-Guided Neurosurgical Oncology: Delivering Optical Labels to Brain Tumors. *Front Oncol*. 2020;10:739. DOI: 10.3389/fonc.2020.00739
 8. Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2015;17(8):1064–1075. DOI: 10.1093/neuonc/nou307
 9. Bielamowicz K, Fousek K, Byrd TT, et al. Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018;20(4):506–518. DOI: 10.1093/neuonc/nox182
 10. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375:2561–2569. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497
 11. Burster T, Cartner F, Bulach C, et al. Regulation of MHC I Molecules in Glioblastoma Cells and the Sensitizing of NK Cells. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):236. DOI: 10.3390/ph14030236
 12. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(2):131–144. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
 13. Castriconi R, Cantoni C, Della Chiesa M, et al. Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of NKp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):4120–4125. DOI: 10.1073/pnas.0730640100
 14. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
 15. Do AS-MS, Amano T, Edwards LA, et al. CD133 mRNA-Loaded Dendritic Cell Vaccination Abrogates Glioma Stem Cell Propagation in Humanized Glioblastoma Mouse Model. *Mol Ther Oncolytics*. 2020;18:295–303. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.019
 16. Draaisma K, Chatzipli A, Taphoorn M, et al. Molecular evolution of IDH wild-type glioblastomas treated with standard of care affects survival and design of precision medicine trials: a report from the EORTC1542 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):81–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00367
 17. Dunn GP, Okada H. Principles of immunology and its nuances in the central nervous system. *Neuro Oncol*. 2015;17(7):3–8. DOI: 10.1093/neuonc/nov175
 18. Faghfuri E, Faramarzi MA, Nikfar S, Abdollahi M. Nivolumab and pembrolizumab as immune-modulating monoclonal antibodies targeting the PD-1 receptor to treat melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(9):981–993. DOI: 10.1586/14737140.2015.1074862

19. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):976–983. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5
20. Kim H, Zheng S, Amini SS, et al. Whole-genome and multiselector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. *Genome Res.* 2015;25:316–327. DOI: 10.1101/gr.180612.114
21. Laviron M, Boissonnas A. Ontogeny of Tumor-Associated macrophages. *Frontiers in Immunology. Front Immunol.* 2019;10:1799. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01799
22. 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. DOI: 10.1186/s12967-018-1507-6
23. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523:337–341. DOI: 10.1038/nature14432
24. Majc B, Novak M, Kopitar-Jerala N, et al. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development. *Cells.* 2021;10(2):265. DOI: 10.3390/cells10020265
25. Mastorakos P, McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Sci Immunol.* 2019;4(37):1–29. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav0492
26. Matsko MV, Imaynitov EN. Predictive role of O6-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors. Mehdi-pour P, editor. *Epigenetics Territory and Cancer.* Springer Dordrecht, 2015. P. 251–279. DOI: 10.1007/978-94-017-9639-2_9
27. Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro-Oncology.* 2016;18(2):195–205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172
28. Nejo T, Mende A, Okada H. The current state of immunotherapy for primary and secondary brain tumors: similarities and differences. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(11):1231–1245. DOI: 10.1093/jjco/hyaa164
29. Noch EK, Ramakrishna R, Magge R. Challenges in the Treatment of Glioblastoma: Multisystem Mechanisms of Therapeutic Resistance. *World Neurosurg.* 2018;116:505–517. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.022
30. Novak M, Koprivnikar Krajnc M, Hrastar B, et al. CCR5-Mediated Signaling is Involved in Invasion of Glioblastoma Cells in its Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4199. DOI: 10.3390/ijms21124199
31. Omuro A, Vlahovic G, Lim M, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of checkmate 143. *Neuro-Oncology.* 2018;20(5):674–686. DOI: 10.1093/neuonc/nox208
32. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology.* 2018;20(4):1–86. DOI: 10.1093/neuonc/noy131
33. Overacre-Delgoffe AE, Chikina M, Dadey RE, et al. Interferon- γ drives Treg fragility to promote Anti-tumor immunity. *Cell.* 2017;169(6):1130–1141. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.005
34. Rampling R, Peoples S, Mulholland PJ, et al. A cancer research UK first time in human phase I trial of IMA950 (novel multipeptide therapeutic vaccine) in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(19):4776–4785. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0506
35. Ratnam NM, Gilbert MR, Giles AJ. Immunotherapy in CNS cancers: the role of immune cell trafficking. *Neuro Oncol.* 2019;21(1):37–46. DOI: 10.1093/neuonc/noy084
36. Salinas RD, Durgin JS, O'Rourke D. Potential of Glioblastoma – Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) CAR T Therapy. *CNS Drugs.* 2020;34:127–145. DOI: 10.1007/s40263-019-00687-3
37. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4722–4729. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.6963
38. Sanders S, Debinski W. Challenges to successful implementation of the immune checkpoint inhibitors for treatment of glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2759. DOI: 10.3390/ijms21082759
39. Tawbi HA-H, Forsyth PAJ, Algazi AP, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):9507. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9507
40. Wainwright DA, Balyasnikova IV, Chang AL, et al. IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6110–6121. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-213
41. Wang Q, Hu B, Hu X, et al. Tumor evolution of glioma intrinsic gene expression subtype associates with immunological changes in the microenvironment. *Cancer Cell.* 2017;32(1):42–56. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.003
42. Wang X, Guo G, Guan H, et al. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38:87. DOI: 10.1186/s13046-019-1085-3

43. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020;22(8):1073–1113. DOI: 10.1093/neuonc/noaa106

◆ Информация об авторах

**София Сергеевна Скляр* – младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; младший научный сотрудник, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Александр Петрович Трашков – канд. мед. наук, заведующий центром доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

Марина Витальевна Мацко – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: marinamatsko@mail.ru

Бобир Ибрагимович Сафаров – канд. мед. наук, заведующий отделением. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: safarobob@mail.ru

Андрей Глебович Васильев – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avas7@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Sofia S. Sklyar* – Junior Researcher of the Laboratory of Neurooncology. Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; Junior Researcher of the Laboratory of the Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Alexander P. Trashkov – MD, PhD, Head of the Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

Marina V. Matsko – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor of Department of Oncology, St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marinamatsko@mail.ru

Bobir I. Safarov – MD, PhD, Head, 4th Department. Polenov Russian Neurosurgical Institute – the Branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. E-mail: safarobob@mail.ru

Andrei G. Vasiliev – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head of the Pathophysiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru