

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Загидуллина Э.Р., Калиберденко В.Б., Кулиева Э.Р., Бетер В.С.,
Пронькина Т.С., Кушнер В.А., Таран В.В.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Цель работы — анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве противоопухолевой терапии. Литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Web of Science, CNKI и MEDLINE. Ключевые слова: «ингибиторы иммунных контрольных точек», «иммуноопосредованные нежелательные явления», «иммунные контрольные точки», «противоопухолевая терапия», «иммунная система», «побочные явления». Открытие иммунных контрольных точек (ИКТ) и последующая разработка соответствующих ингибиторов за последнее десятилетие стали революционными прорывами в области лечения рака. ИКТ открыли новую эпоху противоопухолевой терапии и действительно улучшили прогноз онкологических больных. Противоопухолевое действие ингибиторов ИКТ основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Однако ингибирование ИКТ может провоцировать нарушение регуляции иммунных ответов и появление нового вида нежелательных реакций, связанных с изменением активности иммунокомпетентных клеток в организме — побочные явления, связанные с иммунизацией (IrAEs). Наиболее частыми являются кожные, гепатобилиарные и эндокринные побочные явления. Стоит отметить, что частота возникновения нежелательных явлений в сердечно-сосудистой и нервной системах невелика от общего числа случаев, но последствия приводят к инвалидизации пациентов и часто летальны. В настоящее время для лечения нежелательных явлений в основном используются гормональные препараты, иммунодепрессанты и антагонисты цитокинов. Однако эти методы лечения могут вызывать подавление иммунной системы у пациентов, тем самым ослабляя их противоопухолевый иммунный ответ. На данный момент остается много нерешенных проблем, связанных с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, таких как неясные механизмы и биомаркеры, способы более раннего выявления иммуноопосредованных нежелательных явлений и разработка более совершенных индивидуальных методов лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений. Исследователи полагают, что при более широком применении иммунотерапии и более глубоком изучении ингибиторов ИКТ и связанных с ними побочных иммунных реакций вышеуказанные проблемы могут быть решены, что сможет в полной мере реализовать потенциал ИКТ

Адрес для переписки:

Загидуллина Эмилия Рафиевна
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского
295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 223-90-66.
E-mail: m.igarasi@yandex.ru

Address for correspondence:

Emiliya R. Zagidullina
S. Georgievsky Medical Institute
5/7 Lenin Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (978) 223-90-66.
E-mail: m.igarasi@yandex.ru

Образец цитирования:

Э.Р. Загидуллина, В.Б. Калиберденко, Э.Р. Кулиева,
В.С. Бетер, Т.С. Пронькина, В.А. Кушнер, В.В. Таран
«Побочные реакции ингибиторов иммунных
контрольных точек» // Медицинская иммунология,
2025. Т. 27, № 3. С. 485-500.
doi: 10.15789/1563-0625-ARO-3191

© Загидуллина Э.Р. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.R. Zagidullina, V.B. Kaliberdenko, E.R. Kulieva, V.S. Beter,
T.S. Pronkina, V.A. Kushner, V.V. Taran "Adverse reactions
of immune checkpoint inhibitors", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 485-500.
doi: 10.15789/1563-0625-ARO-3191

© Zagidullina E. R. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ARO-3191

в борьбе с раком и улучшить результаты лечения пациентов. Соответственно, тема как никогда актуальна и требует пристального внимания со стороны практикующих врачей и ученых.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, иммуноопосредованные нежелательные явления, иммунные контрольные точки, противоопухолевая терапия, иммунная система, побочные явления

ADVERSE REACTIONS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Zagidullina E.R., Kaliberdenko V.B., Kulieva E.R., Beter V.S.,
Pronkina T.S., Kushner V.A., Taran V.V.

S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. Our objective was to consider the adverse reactions associated with usage of immune checkpoint inhibitors (ICI). The literature review includes a search for scientific papers from the databases PubMed, Embase, eLibrary, CyberLeninka and Web of Science, CNKI and MEDLINE by the following keywords: “immune checkpoint inhibitors”, “immune-mediated adverse events”, “immune checkpoints”, “antitumor therapy”, “immune system”, “side effects”. Over the past decade, the discovery of immune checkpoints followed by development of appropriate inhibitors have provided breakthrough advances in cancer treatment. The ICI-based therapy has opened a new era of antitumor treatment and has really improved clinical prognosis in the cancer patients. The antitumor effect of ICI is based on the blockade of CTLA-4 and PD-1/PD-L1 signaling pathways, thus promoting antitumor activity of lymphocytes. However, inhibition of immune checkpoints may also provoke dysregulation of immune responses and appearance of a new type of adverse reactions associated with changed activity of immunocompetent cells in the host organism, i.e., immune-related side effects (irAEs). The most common side effects concern skin, hepatobiliary, and endocrine systems. Of note, the frequency of adverse events affecting cardiovascular and nervous systems is relatively low among total number of cases, but the consequences lead to disability of patients and are often fatal. Currently, hormonal drugs, immunosuppressants, and cytokine antagonists are mainly used to treat adverse events of ICI. However, these treatments may cause suppression of the immune system in patients, thereby weakening their antitumor immune response. There are still many unresolved issues related to irAEs, such as unclear mechanisms and biomarkers, tools for early detection of these adverse events, and development of more advanced individual treatments for such complications. The researchers believe that the above problems can be solved with wider use of immunotherapy, deeper studies on ICI and related adverse immune reactions, thus enabling full-scale implementation of ICI potential in anticancer therapy and improving clinical outcomes. Accordingly, the topic is quite relevant and requires close attention from practitioners and scientists.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, adverse events, immune-mediated, antitumor therapy, immune system

Введение

Внедрение новых методов иммунотерапии рака для лечения метастатического рака и адъювантной терапии первичного заболевания с высоким риском развития метастазов позволило добиться долгосрочных, потенциально излечивающих результатов у некоторых групп пациентов с раком. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) — это антитела, предназначенные для блокирования ключевых регуляторных сигналов, которые подавляют иммунный ответ, противодействуя иммуносупрессии в микроокружении опухоли и тем самым позволяя Т-клеткам, реа-

гирующим на опухоль, оказывать эффективное противораковое воздействие.

Как и при любом методе лечения, лечение ИКТ может привести к побочным явлениям (АЕ). АЕ, связанные с иммунологическим механизмом действия иммунотерапии, обычно называются АЕ, связанными с иммунитетом (ИРАЕ). АЕ, включая ИРАЕ, классифицируются в соответствии со стандартной шкалой тяжести, такой как «Общие терминологические критерии для нежелательных явлений» (CTCAE v. 5.0) [17]. Систематический обзор показал, что у пациентов, получавших ингибиторы PD-(L)1, частота развития нежелательных явлений, связанных с имму-

нотерапией, составила 74% (14% с 3-й степенью тяжести и выше), у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4, — 89% (34% с 3-й степенью тяжести и выше), а у пациентов, получавших комбинированные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, — 90% (55% с 3-й степенью тяжести и выше) [3, 33, 34]. Важно отметить, что проявления распространенных нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией (например, тиреоидит, дерматит и т. д.), отличаются от нежелательных явлений, связанных с химиотерапией. Кроме того, время возникновения нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, гораздо менее предсказуемо, и они могут возникать и сохраняться в течение длительного времени после прекращения лечения. Разница в ожидаемой частоте нежелательных явлений между иммунотерапией и химиотерапией или другими методами лечения обычно объясняется уникальным механизмом действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [3, 48].

Механизмы и типичные лекарственные средства

В большинстве случаев иммунная система уничтожает атипичные клетки на ранних стадиях лечения. Кроме того, атипичные клетки могут избегать воздействия иммунной системы, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию заболевания [48]. ИКТ — это один из механизмов, с помощью которого они маскируются в организме. Это негативный регулятор иммунной системы, обеспечивающий аутоотолерантность, предотвращающий аутоиммунные реакции и защищающий ткани от иммунных атак [106]. Этот механизм часто используется опухолевыми клетками для уклонения от иммунного надзора [110], что также можно рассматривать как ограничительный и подавляющий путь в иммунной системе, который может стимулировать работу регуляторных иммунных клеток и вырабатывать иммуносупрессивные цитокины и хемокины.

Т-лимфоциты (также называемые Т-клетками) являются основой клеточно-опосредованного иммунитета. Активированные Т-клетки могут выделять большое количество цитокинов для усиления ИКТ [19, 96]. Опухолевые клетки подавляют активацию Т-клеток, активируя определенные белки ИКТ, что приводит к усилению иммунной резистентности опухолевых клеток [51]. На данный момент выявленные ИКТ в основном включают в себя белок программируемой смерти-1 (PD-1) и его лиганд-1 (лиганд программируемой смерти 1, PD-L1), цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) и ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3). К другим контрольным точкам относятся Т-клеточный иммуноглобулин и муцин-содержащий белок-3 (TIM-3), CD47, Т-клеточный иммуноглобулин

и белок с доменом ITIM (TIGIT) и V-домен Ig, подавляющий активацию Т-клеток (VISTA) [59]. PD-1 относится к семейству CD28 и является коингибирующим трансмембранным белком, экспрессируемым на антиген-стимулированных Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерных клетках (NK) и миелосупрессивных дендритных клетках (MDSC). После связывания с соответствующими лигандами они могут снижать реакцию Т-клеток на сигналы стимуляции Т-клеточных рецепторов (TCR) и регулировать интенсивность иммунного ответа [5, 97].

Современные исследования лигандов PD-1 в основном сосредоточены на PD-L1, поскольку роль PD-L2 в иммуносупрессии опухолей неоднозначна. PD-L1 может экспрессироваться опухолевыми клетками, эпителиальными клетками, дендритными клетками, макрофагами, фибробластами и истощенными Т-клетками, а на интенсивность его экспрессии влияют цитокины (например, IFN γ) и канцерогенные факторы. Когда PD-L1 связывается с PD-1, сигнальные пути PI3K-AKT и Ras-Raf-MEK-ERK подавляются, тем самым препятствуя пролиферации и дифференцировке эффекторных Т-клеток [41, 49, 77].

CTLA-4 — это трансмембранный гликопротеин I типа из суперсемейства иммуноглобулинов, который активно экспрессируется в опухолевых тканях, обычно присутствует в цитоплазме CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток и считается негативным регулятором противоопухолевого иммунитета. Он может быть индуцирован на поверхности клетки, связываясь с CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК) и обладает более высоким сродством, чем костимулирующая молекула CD28 Т-клеток, тем самым подавляя активность цитотоксических Т-клеток и усиливая иммуносупрессивную активность регуляторных Т-клеток (Treg), вызывая иммунную неуязвимость опухолевых клеток [86, 102].

LAG-3 — это трансмембранный белок, который может конститутивно экспрессироваться или индуцироваться в различных иммунных клетках, таких как CD4/CD8 и Т-клетки, естественные киллерные (NK) клетки, инвариантные NK-Т-клетки, плазматоподобные дендритные клетки (pDC) и В-клетки. Он часто экспрессируется совместно с другими контрольными точками, такими как PD-1 и CTLA-4. Его внеклеточный домен, состоящий из 4 иммуноглобулинов, на 20% идентичен аминокислотному составу CD4, и только геномные участки, кодирующие внутриклеточные области, различаются [70]. Связывание LAG-3 с его лигандом может препятствовать противоопухолевому клеточному

иммунитету, что приводит к уклонению опухоли от иммунного ответа [15].

Молекулы МНС II считаются каноническим лигандом LAG-3 [15, 35, 55], но позже были обнаружены и другие лиганды, такие как фибриноген-подобный белок-1 [71], лектин эндотелиальных клеток синусоидов печени [111], галектин-3 [44] и α -синуклеин [58]. Экспрессия LAG-3 положительно коррелировала с экспрессией почти всех генов, связанных с МНС, при различных видах рака.

В настоящее время другие ИКТ, в том числе TIM-3, CD47, TIGIT и VISTA, активно изучаются и разрабатываются для клинических испытаний. Связываясь со своим типичным лигандом галектином-9 (Gal-9), TIM-3 может вызывать дисфункцию и истощение TIM-3⁺Т-клеток. Доклинические исследования показали, что терапия против TIM-3 оказывает противоопухолевый эффект на различных моделях мышей [42]. CD47 сверхэкспрессируется во многих типах солидных опухолей и гематологических злокачественных новообразованиях, ускользая от надзора макрофагов за счет взаимодействия с регуляторным белком α (SIRP α) и подавляя опосредованный макрофагами клиренс опухолевых клеток. В доклинических исследованиях антитела к CD47 продемонстрировали противоопухолевую активность при различных злокачественных новообразованиях. TIGIT в основном экспрессируется в Т-клетках и NK-клетках и подавляет противоопухолевую активность за счет связывания с CD155. VISTA имеет общую гомологию с PD-L1 и PD-L2 и высоко экспрессируется в миелоидных клетках-супрессорах и иммунных клетках. При связывании с V-set и иммуноглобулиновым доменом, содержащим VSIG3, и лигандом-1 гликопротеина Р-селектина (PSGL-1) VISTA оказывает ингибирующее действие на Т-клетки.

Блокада ИКТ предназначена для того, чтобы препятствовать ингибирующим механизмам, которые естественным образом ограничивают реактивность Т-клеток, тем самым снимая естественные ограничения на активацию и поддержание эффекторной функции Т-клеток [32]. Благодаря глубокому изучению механизма ИКТ ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, такие как CTLA-4 и PD-1/PD-L1, продемонстрировали хорошую противоопухолевую активность при лечении злокачественных опухолей, таких как уротелиальная карцинома, почечно-клеточная карцинома, меланома, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак и лимфома Ходжкина, и получили широкое применение в клинической практике [79].

Наиболее часто используемые ингибиторы ИКТ во всем мире делятся на три основные

категории: 1) моноклональные антитела против PD-1/PD-L1, такие как ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и цемиплимаб; 2) моноклональные антитела против CTLA-4, такие как ипилимумаб и тремелиумаб; 3) комбинированные ингибиторы PD-1 и CTLA-4, такие как ниволумаб в сочетании с ипилимумабом. Эти препараты широко используются при лечении различных злокачественных новообразований и стали горячей темой исследований в области иммунотерапии рака.

Механизмы irAE, связанные с ИКТ

Очевидно, что у irAE есть несколько общих черт с аутоиммунными заболеваниями. В связи с этим множество клинических случаев продемонстрировали, что ИКТ могут вызывать значительные аутоиммунные реакции, схожие с теми, что проявляются при аутоиммунных заболеваниях. Это означает, что irAE могут представлять собой субклинические аутоиммунные реакции у части пациентов. Точный патофизиологический механизм irAE остается неясным. В настоящее время считается, что иммуноопосредованные аллергические реакции связаны с изменениями в работе иммунной системы организма, в основном с нарушением аутоиммунной толерантности или повышением чувствительности организма к распознаванию антигенов и атакой на собственные ткани [30]. Для объяснения возникновения иммуноопосредованных аллергических реакций было предложено множество механизмов, таких как выработка аутоантител, инфильтрация Т-клетками и опосредование воспалительными цитокинами, такими как IL.

Аутореактивные Т-клетки

Баланс между иммунной активацией и иммунной толерантностью поддерживает нормальную функцию иммунной регуляции в организме, которая достигается за счет костимулирующего пути реактивных Т-клеток. Иммунная толерантность может подавлять активацию аутоиммунных Т-клеток, играя роль в регулировании силы иммунной системы. Ингибирующие костимулирующие молекулы на наивных Т-клетках могут регулировать баланс между активацией Т-клеток, толерантностью и иммуноопосредованным повреждением тканей, связываясь со своим лигандом.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут способствовать активации и пролиферации Т-клеток и устранять функцию Т-регуляторных клеток, которые играют важнейшую роль в поддержании иммунной толерантности. Количество Т-регуляторных клеток отрицательно коррелирует с возникновением иммуноопосредованных нежелательных явлений [3, 18]. Ингибиторы контрольных точек им-

мунного ответа подавляют молекулы ИКТ, чтобы предотвратить иммунную экспансию опухолевых клеток, и нарушают периферическую толерантность Т-клеток по тому же механизму, что приводит к быстрой диверсификации и клональной экспансии токсичных клеток, а также к высокому уровню воспаления и аутоиммунитета [24].

Таким образом, органы, которые в значительной степени полагаются на периферическую Т-клеточную толерантность для поддержания иммунного гомеостаза, являются наиболее распространенными местами возникновения *irAE*, например, кожа и толстая кишка. Недавно группа ученых под руководством Аарона М. Ньюмана из Стэнфордского университета и Ааделя А. Чаудхури из Медицинской школы Вашингтонского университета обнаружила корреляцию между высоким уровнем Т-клеток памяти CD4 (TEM) в крови и развитием тяжелых *irAE*. Их исследование предполагает, что активированные Т-клетки памяти CD4 могут быть причиной тяжелой токсичности ИКТ. Кроме того, исследователи обнаружили, что у пациентов, у которых наблюдались тяжелые побочные эффекты, клональное разнообразие TCR в активированных CD4-клетках TEM было значительно выше, в то время как в других субпопуляциях Т-клеток эта корреляция была слабой или отсутствовала [27]. Это также связано с типом ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, и ингибиторы CTLA-4 и PD-1 усиливают активацию и пролиферацию Т-клеток и подавляют функцию Т-регуляторных клеток, которые играют важнейшую роль в поддержании иммунной толерантности. Существует отрицательная корреляция между количеством Т-регуляторных клеток и возникновением нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией. Нормальные ткани, которые имеют общие антигены с опухолевыми тканями, также подвержены атаке Т-клеток. Ингибирование CTLA-4 приводит к усилению праймирования и активации антиген-специфичных Т-клеток, которые могут атаковать как злокачественные, так и доброкачественные ткани [2]. У пациентов, которые хорошо реагировали на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, была более высокая доля Т-лимфоцитов памяти CD45RO⁺CD8⁺ и регуляторных Т-лимфоцитов. Увеличение доли Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ во время лечения также было связано с хорошим прогнозом, возможно, потому, что доля этих Т-лимфоцитов в крови влияет на противоопухолевый иммунный ответ [61].

Аутореактивные В-клетки

Увеличивается активация самореактивных В-клеток и выработка собственных антител, которые могут быть вновь сгенерированы или по-

лучены из ранее существовавших собственных антител. Эти антитела могут связываться с антигенами-мишенями и вызывать повреждения, такие как запуск классической каскадной реакции комплемента.

Вовлечение В-лимфоцитов было подтверждено другим исследованием, которое показало, что у 19,2% пациентов, у которых были отрицательные множественные антитела до лечения ИКТ, после лечения развились аутоиммунные антитела. Наиболее распространенными были TPOAb и антитела к тиреоглобулину (TgAb) [9].

Цитокины

Многочисленные цитокины, такие как интерлейкины, фактор некроза опухоли и интерфероны, стали неотъемлемой частью иммунологии опухолей. У пациентов с *irAE* определенные цитокины претерпевают значительные изменения до и после лечения, которые могут быть сигнальными молекулами, частично усиливаемыми иммунной системой, и играть определенную роль у пациентов с побочными явлениями, связанными с иммунитетом.

Высвобождение медиаторов воспаления иммунными клетками может привести к иммуноопосредованному повреждению тканей с анатомической предрасположенностью, что позволяет предположить, что тканеспецифические или общие уровни цитокинов могут играть роль в патогенезе *irAE* [112]. Эти цитокины могут связываться с иммунными клетками и активировать внутриклеточные сигнальные пути (такие как JAK-STAT и PI3K-AKT-mTOR), что приводит к нарушению регуляции провоспалительных реакций. Также есть доказательства того, что более низкие исходные уровни IL-6 значительно связаны с развитием *irAE* [8]. Кроме того, улучшение состояния пациентов с *irAE* с помощью ингибиторов TNF также позволяет предположить, что этот механизм связан с воспалительными факторами [10]. Микробиота играет важную роль в развитии иммуноопосредованных нежелательных явлений, способствуя выработке провоспалительных или противовоспалительных цитокинов, которые усиливаются после лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [82]. Ингибирование контрольных точек иммунного ответа для высвобождения специфических для симбионтов воспалительных Т-клеточных реакций было продемонстрировано на мышинной модели кожных иммуноопосредованных нежелательных явлений, вызванных комменсальными бактериями. Эти аномальные реакции зависят от специфических для симбионтов Т-клеток, которые вырабатывают IL-17 и вызывают патологическое воспаление кожи, наблюдаемое у пациентов, получающих ингибиторы контрольных

точек иммунного ответа. Важно отметить, что аномальные Т-клеточные реакции, вызываемые ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, достаточны для сохранения воспалительной реакции памяти на микробиоту в течение нескольких месяцев после прекращения лечения [104].

Распространенные irAE

При irAE поражаются различные системы органов, в основном кожа, пищеварительная, эндокринная и дыхательная системы. В редких случаях наблюдается токсическое воздействие на нервную систему и сердце.

Кожные проявления

Кожные побочные эффекты, связанные с иммунитетом (irCAE), являются наиболее распространенными и обычно возникают в первую очередь. Наиболее распространенными типами являются пятнисто-папулезная сыпь (ППС), зуд и лихеноидный дерматит [29]. Наиболее распространенными из них являются экзематозные, морбиллиформные и лихеноидные дерматозы, а также витилиго и зуд. Менее частые побочные явления включали псориазоподобные кожные заболевания, буллезные заболевания и тяжелые кожные побочные эффекты, включая синдром Стивенса Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственные реакции с эозинофилией и конституциональные симптомы. Из-за иммунного механизма ИКТ существует множество ревматических побочных эффектов с кожными проявлениями, таких как склеродермия, дерматомиозит, кожная красная волчанка и различные васкулиты [66, 72]. Частота кожных побочных эффектов была выше при использовании антител CTLA-4 (34-42%), чем при использовании антител PD-1 (44-59%) при монотерапии, но выше всего при комбинированной терапии (59-72%) [16, 88]. Сыпь и зуд чаще наблюдались при применении анти-CTLA-4, в то время как витилиго чаще наблюдалось при применении анти-PD-1. У некоторых пациентов с уже имеющимися кожными аутоиммунными заболеваниями (например, пузырьчаткой, псориазом, волчанкой) частота нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, выше. Макулопапулезная сыпь возникает у 60% пациентов, получающих ингибиторы CTLA-4, у 24% пациентов, получающих анти-PD-1, и может быть предвестником других побочных кожных эффектов [56]. На коже появляются эритематозные пятна и куполообразные папулы, некоторые из которых сливаются в пятна и бляшки. Сыпь обычно появляется на туловище и/или конечностях, обычно на разгибательной поверхности. Редко наблюдается искривление кожи, волосистой части головы, ладоней и лица [25].

Поражение ЖКТ

Патологические проявления желудочно-кишечных и гепатобилиарных нарушений, вызванных лечением ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, обширны [69]. Побочные эффекты со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта встречались чаще, чем побочные эффекты со стороны верхних отделов [113]. Основными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея и энтерит, причем энтерит встречался чаще. Он может возникать через несколько недель или месяцев после лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [31]. Также могут возникать сопутствующие симптомы, такие как боль в животе, лихорадка, кровь или слизь в стуле, тошнота и рвота [73]. Наиболее распространенными проявлениями irPB, затрагивающими верхние отделы желудочно-кишечного тракта, являются потеря аппетита и тошнота. В некоторых случаях также могут возникать стоматит, эзофагит, дисфагия, гастрит, рвота и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [108]. Частота диареи варьировалась от 12% до 20%. Частота диареи у пациентов, получавших ингибиторы PD-1, составила от 1% до 13,7%, а частота колита — от 0,7% до 1,6%. У пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4, желудочно-кишечные нежелательные явления возникали чаще и были более тяжелыми, чем у пациентов, получавших ингибиторы PD-1. Частота диареи составила от 27% до 54%, а колита — от 8% до 22%. При совместном применении этих двух ингибиторов частота и тяжесть нежелательных явлений в желудочно-кишечном тракте значительно возрастают [30, 90]. Кроме того, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) было связано с повышенным риском развития колита, вызванного ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [6]. Частота диареи и колита увеличивалась с ростом дозы ингибитора контрольных точек иммунного ответа [4].

Гепатотоксичность

Механизм гепатотоксичности в настоящее время неизвестен, и было обнаружено, что вторичная активация CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, различных популяций CD4⁺Т-клеток, цитокинов и врожденной иммунной системы приводит к повреждению печени [87]. В зависимости от уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови повреждения печени можно разделить на пять степеней:

1. Повреждение печени 1-й степени: АСТ/АЛТ повышены менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы: уровень общего поло-

жительного результата повышен менее чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы.

2. Поражение печени 2-й степени: повышение уровня АСТ/АЛТ в 3-5 раз по сравнению с верхней границей нормы; повышение уровня общего билирубина в сыворотке в 1,5-3 раза по сравнению с верхней границей нормы.

3. Поражение печени 3-й степени: высокий уровень АСТ/АЛТ (в 695-20 раз по сравнению с верхней границей нормы) и высокий уровень карнозина (в 3,10 раза по сравнению с верхней границей нормы).

4. 4-я степень: уровень АСТ/АЛТ был высоким, превышая в 20 раз следующий уровень, а уровень АСТ был повышен в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы.

5. 5-я степень повреждения печени: смертельное повреждение печени [18].

С гистологической точки зрения, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут вызывать различные формы патологического повреждения гепатоцитов, в том числе панлобулярный гепатит, перивенулярный инфильтративный эндотелиит или холестатическую картину с пролиферативным повреждением желчных протоков, а также смешанное портальное воспаление с легким лобулярным некротическим воспалением [28].

Гепатотоксичность наблюдалась у 2-10% пациентов, получавших монотерапию ипилимумабом, ниволумабом и пембролизумабом. Комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом привела к тому, что частота развития гепатита в полной мере составила от 25% до 30%, а частота токсичности 3-й степени — примерно 15%. Заболевание в основном развивается в течение первых 6-12 недель после начала лечения [84]. В контексте терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа гепатит обычно протекает бессимптомно и проявляется в виде повышения уровня АЛТ и/или АСТ [74].

У большинства пациентов наблюдалась спонтанная ремиссия после прекращения лечения ИКТ, а у нескольких пациентов развилась печеночная недостаточность. У пациентов с более тяжелым течением заболевания отмечались лихорадка, желтуха, боли в правой части живота, потемнение мочи.

Поражение щитовидной железы

В большинстве случаев дисфункция щитовидной железы возникает через 1-2 месяца после начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Побочные эффекты со стороны щитовидной железы можно разделить на тиреотоксикоз и гипотиреоз. Тиреоидит может возникнуть во время лечения любым типом ингибитора контрольных точек иммунного от-

вета. Цитотоксические Т-клетки памяти CD4, активированные введением антител к PD-1, играют ключевую роль в патогенезе деструктивного тиреоидита у людей. Первичный гипотиреоз возникает у 6-9% пациентов, получающих анти-PD-1 и/или анти-PD-L1, у 4-9% пациентов, получающих анти-CTLA-4, и примерно у 16% пациентов, получающих анти-PD-1 (L)-1 и анти-CTLA-4 [22].

Гипофизит

Гипофизит — редкое заболевание, которое часто сопровождается такими симптомами, как усталость, тошнота, рвота, слабость, головная боль и дефицит гонадотропина, включая потерю либидо или эректильную дисфункцию. Частота развития гипофизита составила 3,2% при применении ипилимумаба, 0,4% при применении ниволумаба или пембролизумаба, < 0,1% при применении атезолизумаба и 6,4% как при применении ниволумаба, так и ипилимумаба [82]. Гипофизит является наиболее распространенным нежелательным явлением у пациентов, получающих антитела к CTLA-4 (примерно у 5% пациентов), и чаще встречается у пациентов, получающих комбинацию ипилимумаба и ниволумаба, но механизм его возникновения до конца не изучен. Гипофизит обычно поражает женщин, но гипофизит, связанный с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, чаще встречается у пациентов мужского пола. Как правило, он проявляется в течение первых 2-3 месяцев лечения и даже в течение 19 месяцев после лечения. Симптомы, связанные с гипофизитом, включают усталость, мышечную слабость, головную боль, анорексию, тошноту, потерю веса, изменения зрения, непереносимость высоких температур, артралгию и изменения психического состояния. Могут наблюдаться гипонатриемия, низкий уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) или низкий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [14].

Сахарный диабет

Сахарный диабет, связанный с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, встречается относительно редко, его распространенность оценивается в 3,5% [93], и он может протекать в крайне тяжелой форме, приводя к необратимому повреждению бета-клеток и даже летальному исходу при отсутствии должной терапии. Точный механизм развития диабета на фоне приема ИКТ неизвестен. В ходе систематического обзора и метаанализа исследователи обнаружили, что у многих людей диабет 1-го типа развивается в течение 3 месяцев после первого применения ингибиторов PD-1/PD-L1. У пациентов с антителами, ассоциированными с диабетом 1-го типа, заболевание развивается быстрее, а частота кетоацидоза

выше, чем у пациентов без антител [1]. У пациентов, получавших терапию анти-CTLA-4, вероятность развития диабета была значительно ниже, чем у тех, кто получал терапию анти-PD-1 или анти-PD-L1 [114].

Нейротоксичность

Частота возникновения неврологических нежелательных явлений составляет примерно 1% [46]. Несмотря на редкость, они могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов, составляя 11% вторичных летальных исходов среди нежелательных явлений [104], и поэтому заслуживают внимания, в основном включая нервно-мышечные расстройства, асептический менингит или энцефалит, периферическую нейропатию и поражения глаз. Систематический обзор показал, что комбинированная терапия моноклональными антителами к PD-1 и моноклональными антителами к CTLA-4 привела к наибольшей частоте нежелательных явлений, за ней следует лечение антителами к PD-1/PD-L1, а лечение антителами к CTLA-4 привело к наименьшей частоте нежелательных явлений: 12%, 6,1% и 3,8% соответственно [20]. Терапия анти-PD-1/PD-L1 в основном приводит к миастеническим синдромам, менингиту и черепно-мозговой невропатии, а также, в редких случаях, к энцефалиту и миозиту; терапия анти-CTLA-4 в основном вызывает менингит и, реже, энцефалит и миозит [60].

Кардиотоксичность

Являясь новым видом противоопухолевой терапии, таким как традиционная химиотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа также оказывают токсическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, включая миокардит, сердечную недостаточность, сердечную блокаду, фиброз миокарда и кардиомиопатию. Однако кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа не так выражена, как у традиционных химиотерапевтических препаратов, особенно антрациклинов [99]. Исследования показали, что PD-1 и PD-L1 экспрессируются в кардиомиоцитах грызунов и человека, а нарушение гена, кодирующего PD-1, у мышей приводит к дилатационной кардиомиопатии. Делеция CTLA-4 и PD-1 приводит к аутоиммунному миокардиту [6, 12, 105]. В двух моделях Т-клеточно-зависимого миокардита PD-1 защищает от воспаления и повреждения кардиомиоцитов [95]. Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 также связана с другими формами заболеваний сердца и, как предполагается, вызывает воспаление миокарда после острого инфаркта миокарда, усугубляя образование атеросклеротических бляшек и приводя к увеличению числа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов [23].

Другая возможная причина заключается в том, что активированные Т-клетки могут вырабатывать избыточное количество IFN γ , гранзима В и TNF α , что может привести к повреждению сердца и усугубиться из-за ингибиторов контрольных точек, блокирующих негативную регуляцию Т-клеток [105]. Таким образом, блокада фактора некроза опухоли α может служить методом предотвращения кардиотоксичности, связанной с ингибиторами контрольных точек [36].

Нефротоксичность

Чрезмерная активация PD-L1 предотвращает развитие аутоиммунного нефрита и гломерулонефрита [40, 63]. ОПП обычно вызывается острым интерстициальным нефритом, связанным с ИКТ, встречается у меньшинства пациентов и может поражать один или несколько отделов почки (клубочки, проксимальные/дистальные канальцы и интерстициальную ткань) [50, 98]. Система STCAE определила пять степеней ОПП на основе уровней сывороточного креатинина [18]. Метаанализ данных 5722 пациентов показал, что нефротоксичность, связанная с моноклональными антителами к PD-1, встречается чаще, а у пациентов с уротелиальной карциномой, получавших пембролизумаб, чаще развивалось повреждение почек [103]. Другие виды поражения почек, такие как IgA-нефропатия и почечный канальцевый ацидоз, также могут быть связаны с ИКТ. Нарушения электролитного баланса, в том числе гипонатриемия, гипокальциемия, гипокалиемия и синдром Фанкони, требуют тщательного наблюдения во избежание опасных для жизни осложнений.

Побочные реакции со стороны дыхательной системы

На сегодняшний день собрано и зарегистрировано более 36 000 респираторных заболеваний, связанных с ОКИ, из которых 75,4% произошли в первые 3 месяца лечения ОКИ (среднее время начала составило 36 дней), при этом частота встречаемости у мужчин выше, чем у женщин (возможно, потому, что частота развития рака легких у мужчин выше, чем у женщин). Терапия анти-PD-1 и анти-PD-L1 была достоверно связана с респираторной токсичностью, в то время как причинно-следственная связь между препаратами против CTLA-4 и респираторной токсичностью не была существенной [78].

Управление irAEs

Лечение irAEs основывается на подходе, аналогичном подходу к лечению аутоиммунных заболеваний и, более конкретно, аналогичном лечению обострений аутоиммунных заболеваний. Стероидные препараты, иммуномодуляторы и отмена иммуноонкологических препаратов являются краеугольными камнями ведения irAE. Не-

сколько иммуномодулирующих средств, обычно используемых при ревматизме, доступны для лечения специфических и тяжелых irAEs. Точный подход и дозировка зависят от тяжести и подтипа описанного irAE [10, 107].

Улучшение ведения irAE начинается с обучения пациентов и лиц, осуществляющих уход, до и во время терапии ИКТ. За исключением некоторых неврологических, гематологических и сердечных токсических проявлений, которые следует немедленно прекратить, пациенты I степени irAE должны находиться под пристальным наблюдением во время лечения в отделении интенсивной терапии. При возникновении нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, следует рассмотреть возможность прекращения иммунотерапевтической терапии в зависимости от степени токсичности, при этом корректировка дозы не рекомендуется. При большинстве нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, 2-й степени тяжести можно рассмотреть возможность добавления глюкокортикостероидных препаратов. Если терапия иммунотерапевтическими препаратами была прервана, ее следует возобновить, когда симптомы и/или лабораторные показатели восстановятся $\leq$ до 1-й. При irAE III степени, если терапия ИКТ не прерывается, следует начать прием высоких доз глюкокортикостероидных препаратов и снизить их дозировку в течение 4–6 недель. Если симптомы не проходят в течение 2–3 дней, можно использовать иммунодепрессанты, такие как инфликсимаб.

Когда симптомы и/или лабораторные показатели у пациентов, получающих комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, возвращаются к $\leq$ I-й степени, можно провести рестимуляцию с помощью монотерапии PD-1 или PD-L1.

Как правило, при токсичности IV степени лечение следует прекратить навсегда, за исключением эндокринных нарушений, которые можно контролировать с помощью заместительной гормональной терапии.

Согласно современным рекомендациям по лечению, большинство нежелательных явлений, связанных с иммунитетом (irAE), можно контролировать и устранять, а продолжительность лечения обычно составляет от 4 до 8 недель. Однако некоторые эндокринные заболевания являются особыми случаями, требующими длительного применения заместительной гормональной терапии [68, 85].

Маркеры-мишени и лекарственные средства для лечения irAE

Американское общество клинической онкологии и Европейская лига борьбы с ревматизмом рекомендуют ингибиторы TNF α инфликсимаб,

ингибитор CD20 ритуксимаб и ингибитор рецептора интерлейкина-6 тоцилизумаб в качестве предпочтительных биологических агентов для лечения тяжелых резистентных к глюкокортикостероидным препаратам irAEs [68, 76].

Инфликсимаб воздействует на TNF α , один из цитокинов, играющих ключевую роль в воспалении и иммунном ответе. Блокируя TNF α , антитела могут помочь уменьшить воспаление и облегчить симптомы ir. В настоящее время, несмотря на отсутствие убедительных доказательств, подтвержденных надежными клиническими исследованиями, рекомендации по применению инфликсимаба для лечения миокардита, связанного с ингибиторами кальциневрина, не поддающегося лечению гормональными препаратами, подчеркивают риск сердечной недостаточности, связанный с применением инфликсимаба [43]. Таким образом, антитела к TNF α следует применять с осторожностью у пациентов с миокардитом, вызванным ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Ритуксимаб оказывает терапевтическое действие на резистентные к гормональным препаратам и иммуноглобулинам нейронные побочные эффекты, вызванные ИКТ. Клинические симптомы и нервная проводимость пациентов с множественными неврологическими заболеваниями [54, 65] были значительно улучшены, а у другого пациента с миастенией также улучшилось состояние после лечения ритуксимабом [13]. Помимо положительного влияния на побочные эффекты в нервной системе, ритуксимаб также оказывает ингибирующее действие на реактивацию первичной мембранозной нефропатии [100], связанной с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, обеспечивая стабильную функцию почек и устойчивую противоопухолевую эффективность. Помимо лечения побочных эффектов, связанных с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, ритуксимаб часто используется в сочетании с ингибиторами PD-1 при фолликулярной лимфоме, и его безопасность и эффективность были подтверждены в многочисленных клинических испытаниях [52, 67, 109].

IL-6 — это воспалительный цитокин, вырабатываемый различными клетками и участвующий в патогенезе иммунных нарушений, оказывая множественное воздействие [57]. Считается, что терапия, направленная против IL-6, уменьшает воспаление и оказывает антиангиогенное действие, а также терапевтический эффект при болезни Кастлемана и воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит) без значительной токсичности [94]. Тоцилизумаб в настоящее время используется для лечения ревматоидного артрита [80] и гигантоклеточного артериита [89].

Клинические испытания показали, что он эффективен при иммуноопосредованных нежелательных явлениях со стороны дыхательной [91] и пищеварительной [37, 92] систем и может эффективно контролировать тяжелые иммуноопосредованные нежелательные явления (такие как миокардит и васкулит крупных сосудов). Недавно он также был одобрен для лечения иммунной дисфункции, связанной с терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором [64]. Исследование показало, что применение тоцилизумаба при рефрактерных к гормональным препаратам РЭ облегчает клинические симптомы и значительно снижает стоимость лечения по сравнению с инфликсимабом [47]. Как и результаты предыдущего исследования, многоцентровое исследование, проведенное в 2021 году, также показало, что тоцилизумаб может быть показан пациентам с различными видами онкологических заболеваний, страдающим от нежелательных явлений, снижающих эффективность противоопухолевого лечения [11]. Кроме того, тоцилизумаб оказывает терапевтическое воздействие на кахексию и может оказывать синергетический противораковый эффект в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [45].

Аналогичным образом другие антитела против ИЛ, такие как ингибитор ИЛ-17 бимекизумаб и секукинумаб, а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб, играют важную роль в воспалении и иммунных реакциях. Блокируя различные члены семейства ИЛ, эти антитела потенциально облегчают симптомы ир. ИЛ-17А и ИЛ-17F являются ключевыми цитокинами, которые способствуют воспалительному процессу, выполняя схожие провоспалительные функции, вызывая хроническое воспаление и повреждения в различных тканях. Бимекизумаб [62, 75, 81] может эффективно и избирательно подавлять ИЛ-17А и ИЛ-17F и в настоящее время проходит третью фазу клинических испытаний для лечения различных воспалительных заболеваний, в том числе бляшечного псориаза и псориатического артрита. Однако ослабление иммунного контроля может негативно сказаться на терапии опухолей после иммуносупрессивного лечения иммуноопосредованных

нежелательных явлений, поскольку секукинумаб снижает эффективность пембролизумаба при колоректальном раке с иммуноопосредованным псориазом [26].

CTLA-4 различными способами негативно регулирует активацию Т-клеток [38], и регулирование функции CTLA-4 является перспективной стратегией иммунотерапии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. В клинической практике для лечения аутоиммунных заболеваний применяется слитый белок иммуноглобулина (Ig) CTLA-4 [53]. Блокирование CTLA-4 в мышинной модели аутоиммунного энцефаломиелита [39] усиливает активацию Т-клеток и ускоряет передачу эпитопов. Абатацепт – это рекомбинантный слитый белок, содержащий внеклеточный домен человеческого CTLA-4 и модифицированную область Fc человеческого IgG1. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что абатацепт подавляет пролиферацию и активацию Т-клеток, демонстрируя безопасность и переносимость при лечении пациентов с ревматоидным артритом [7, 83] и рассеянным склерозом [101].

Заключение

Использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в клинической практике привело к значительным успехам в лечении онкологических заболеваний, однако для оптимизации этого метода по-прежнему требуются дальнейшие исследования. В частности, необходимо углубленное изучение механизмов резистентности к ИКТ, поиск новых иммунных мишеней, разработка более эффективных препаратов, а также идентификация биомаркеров для прогнозирования реакции на терапию и раннего выявления побочных реакций. Для дальнейшего улучшения клинических результатов требуется междисциплинарный подход, сочетающий фундаментальные исследования с клиническими испытаниями, что позволит совершенствовать управление токсичностью, вызванной ИКТ, и протоколов их диагностики, мониторинга и решения.

Список литературы / References

1. Akturk H.K., Kahramangil D., Sarwal A., Hoffecker L., Murad M.H., Michels A.W. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Med.*, 2019, Vol. 36, pp. 1075-1081.
2. Andrade Vila J.H., da Silva J.P., Guilhen C.J. Even low dose of mycophenolate mofetil in a mother recipient of heart transplant can seriously damage the fetus. *Transplantation*, 2008, Vol. 86, pp. 369-370.
3. Arnaud-Coffin P., Maillet D., Gan H.K. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int. J. Cancer*, 2019, Vol. 145, pp. 639-648.

4. Ascierto P.A., Del V.M., Robert C., Mackiewicz A., Chiarion-Sileni V., Arance A. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2017, Vol. 18, pp. 611-622.
5. Barclay J., Creswell J., Leon J. Cancer immunotherapy and the PD-1/PD-L1 checkpoint pathway. *Arch. Esp. Urol.*, 2018, Vol. 71, pp. 393-399.
6. Bergqvist V., Hertervig E., Gedeon P., Kopljär M., Grifh H., Kinhult S. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2017, Vol. 66, pp. 581-592.
7. Blair H.A., Deeks E.D. Abatacept: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2017, Vol. 77, pp. 1221-1233.
8. Bucheit A.D., Hardy J.T., Szender J.B. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res.*, 2020, Vol. 30, pp. 423-425.
9. Burotto M., Gormaz J.G., Samtani S. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin. Oncol.*, 2018, Vol. 45, pp. 164-169.
10. Butterfield L.H., Kaufman H.L., Johnson D.H. SITC's Guide to Managing Immunotherapy Toxicity, 1 edn. New York: Springer Publishing Company, 2019.
11. Campochiaro C., Farina N., Tomelleri A., Ferrara R., Lazzari C., De Luca G. Tocilizumab for the treatment of immune-related adverse events: a systematic literature review and a multicentre case series. *Eur. J. Intern. Med.*, 2021, Vol. 93, pp. 87-94.
12. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G., Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004, Vol. 109, pp. 2749-2754.
13. Chauvet E., Blanchard R.G., Manel V., Delmont E., Boucraut J., Garcia-Tarodo S. Autoantibodies to a nodal isoform of neurofascin in pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Child Neurol. Open*, 2023, Vol. 10, 2329048X221149618X. doi: 10.1177/2329048X221149618.
14. Chera A., Stancu A.L., Bucur O. Thyroid-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, Vol. 13, 1010279. doi: 10.3389/fendo.2022.1010279.
15. Chocarro L., Blanco E., Zuazo M., Arasanz H., Bocanegra A., Fernandez-Rubio L. Understanding LAG-3 signaling. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 10, 5282. doi: 10.3390/ijms22105282.
16. Collins L.K., Chapman M.S., Carter J.B., Samie F.H. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr. Probl. Cancer*, 2017, Vol. 41, pp. 125-128.
17. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) V5. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
18. Couey M.A., Bell R.B., Patel A.A. Delayed immune-related events (dire) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J. Immunother. Cancer*, 2019, Vol. 7, 165. doi: 10.1186/s40425-019-0645-6.
19. Cuyas E., Verdura S., Martin-Castillo B., Alarcon T., Lupu R., Bosch-Barrera J. Tumor cell-intrinsic immunometabolism and precision nutrition in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*, 2020, Vol. 12, no. 7, 1757. doi: 10.3390/cancers12071757.
20. Cuzzubbo S., Javeri F., Tissier M., Roumi A., Barlog C., Doridam J. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur. J. Cancer*, 2017, Vol. 73, pp. 1-8.
21. Davies M., Duffield E.A. Duffield EA: safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther.*, 2017, Vol. 6, pp. 51-71.
22. de Filette J., Andreescu C.E., Cools F., Bravenboer B., Velkeniers B. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm. Metab. Res.*, 2019, Vol. 51, pp. 145-156.
23. Drobni Z.D., Alvi R.M., Taron J., Zafar A., Murphy S.P., Rambarat P.K. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation*, 2020, Vol. 142, pp. 2299-2311.
24. Duma N., Lambertini M. It is time to talk about fertility and immunotherapy. *Oncologist*, 2020, Vol. 25, pp. 277-278.
25. Ellis S.R., Vierra A.T., Millsop J.W., Lacouture M.E., Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: a review of histopathologic features. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020, Vol. 83, pp. 1130-1143.
26. Esfahani K., Miller W.J. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by interleukin-17 blockade. *N. Engl. J. Med.*, 2017, Vol. 376, pp. 1989-1991.
27. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*, 2016, Vol. 19, pp. 82-92.
28. Farshidpour M., Hutson W. Immune checkpoint inhibitors induced hepatotoxicity; gastroenterologists' perspectives. *Middle East J. Dig. Dis.*, 2022, Vol. 14, pp. 244-253.
29. Geisler A.N., Phillips G.S., Barrios D.M., Wu J., Leung D., Moy A.P. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020, Vol. 83, pp. 1255-1268.

30. Gupta A., de Felice K.M., Loftus E.J., Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015, Vol. 42, pp. 406-417.
31. Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbone F., Wang Y., Robert C. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2022, Vol. 33, pp. 1217-1238.
32. Hargadon K.M., Johnson C.E., Williams C.J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int. Immunopharmacol.*, 2018, Vol. 62, pp. 29-39.
33. Haugh A.M., Probasco J.C., Johnson D.B. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2020, Vol. 19, pp. 479-488.
34. Haslam A., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw. Open*, 2019, Vol. 2, e192535. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2535.
35. Hemon P., Jean-Louis F., Ramgolam K., Brignone C., Viguier M., Bachelez H. MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 5173-5183.
36. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Perez-Gracia J.L., Han J.Y. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, Vol. 387, pp. 1540-1550.
37. Horisberger A., La Rosa S., Zurcher J.P., Zimmermann S., Spertini F., Coukos G. A severe case of refractory esophageal stenosis induced by nivolumab and responding to tocilizumab therapy. *J. Immunother. Cancer*, 2018, Vol. 6, 156. doi: 10.1186/s40425-018-0481-0.
38. Hosseini A., Gharibi T., Marofi F., Babaloo Z., Baradaran B. CTLA-4: from mechanism to autoimmune therapy. *Int. Immunopharmacol.*, 2020, Vol. 80, 106221. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106221.
39. Hurwitz A.A., Sullivan T.J., Sobel R.A., Allison J.P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) limits the expansion of encephalitogenic T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)-resistant BALB/c mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, Vol. 99, pp. 3013-3017.
40. Jaworska K., Ratajczak J., Huang L., Whalen K., Yang M., Stevens B.K. Both PD-1 ligands protect the kidney from ischemia reperfusion injury. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, pp. 325-333.
41. Jiang X., Wang J., Deng X., Xiong F., Ge J., Xiang B. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol. Cancer*, 2019, Vol. 18, 10. doi: 10.1186/s12943-018-0928-4.
42. Kang C.W., Dutta A., Chang L.Y., Mahalingam J., Lin Y.C., Chiang J.M. Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3+CD8+ T cells in colon cancer. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 15659. doi: 10.1038/srep15659.
43. Kostine M., Finckh A., Bingham C.O., Visser K., Leipe J., Schulze-Koops H. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.*, 2021, Vol. 80, pp. 36-48.
44. Kouo T., Huang L., Pucsek A.B., Cao M., Solt S., Armstrong T. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8+ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol. Res.*, 2015, Vol. 3, pp. 412-423.
45. Laino A.S., Woods D., Vassallo M., Qian X., Tang H., Wind-Rotolo M. Serum interleukin-6 and c-reactive protein are associated with survival in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibition. *J. Immunother. Cancer*, 2020, Vol. 8, no. 1, e000842. doi: 10.1136/jitc-2020-000842.
46. Larkin J., Chmielowski B., Lao C.D., Hodi F.S., Sharfman W., Weber J. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis. *Oncologist*, 2017, Vol. 22, pp. 709-718.
47. Le R.Q., Li L., Yuan W., Shord S.S., Nie L., Habtemariam B.A. FDA Approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*, 2018, Vol. 23, pp. 943-947.
48. Li B., Chan H.L., Chen P. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges. *Curr. Med. Chem.*, 2019, Vol. 26, pp. 3009-3025.
49. Liao D., Wang M., Liao Y., Li J., Niu T. A review of efficacy and safety of checkpoint inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia. *Front. Pharmacol.*, 2019, Vol. 10, 609. doi: 10.3389/fphar.2019.00609.
50. Liao W., Zheng H., Wu S., Zhang Y., Wang W., Zhang Z. The systemic activation of programmed death 1-PD-L1 axis protects systemic lupus erythematosus model from nephritis. *Am. J. Nephrol.*, 2017, Vol. 46, pp. 371-379.
51. Lim S., Phillips J.B., Madeira D.S., Zhou M., Fodstad O., Owen L.B. Interplay between immune checkpoint proteins and cellular metabolism. *Cancer Res.*, 2017, Vol. 77, pp. 1245-1249.
52. Lin J.S., Wang D.Y., Mamlouk O., Glass W.F., Abdelrahim M., Yee C. Immune checkpoint inhibitor associated reactivation of primary membranous nephropathy responsive to rituximab. *J. Immunother. Cancer*, 2020, Vol. 8, no. 2, e001287. doi: 10.1136/jitc-2020-001287.
53. Linsley P.S., Nadler S.G. The clinical utility of inhibiting CD28-mediated costimulation. *Immunol. Rev.*, 2009, Vol. 229, pp. 307-321.

54. Liu X., Wu W., Fang L., Liu Y., Chen W. TNF-alpha inhibitors and other biologic agents for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 922782. doi: 10.3389/fimmu.2022.922782.
55. Lythgoe M.P., Liu D., Annels N.E., Krell J., Frampton A.E. Gene of the month: lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3). *J. Clin. Pathol.*, 2021, Vol. 74, pp. 543-547.
56. Ma B., Anandasabapathy N. Immune checkpoint blockade and skin toxicity pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2022, Vol. 142, pp. 951-959.
57. Manos K., Chong G., Keane C., Lee S.T., Smith C., Churilov L. Immune priming with avelumab and rituximab prior to r-CHOP in diffuse large b-cell lymphoma: the phase II AvR-CHOP study. *Leukemia*, 2023, Vol. 37, no. 5, pp. 1092-1102.
58. Mao X., Ou M.T., Karuppagounder S.S., Kam T.I., Yin X., Xiong Y. Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science*, 2016, Vol. 353, no. 6307, aah3374. doi: 10.1126/science.aah3374.
59. Marin-Acevedo J.A., Kimbrough E.O., Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J. Hematol. Oncol.*, 2021, Vol. 14, 45. doi: 10.1186/s13045-021-01056-8.
60. Marini A., Bernardini A., Gigli G.L., Valente M., Muniz-Castrillo S., Honnorat J. Neurologic adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Neurology*, 2021, Vol. 96, pp. 754-766.
61. Merlob P., Stahl B., Klinger G. Tetrads of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod. Toxicol.*, 2009, Vol. 28, pp. 105-108.
62. Merola J.F., Landewe R., McInnes I.B., Mease P.J., Ritchlin C.T., Tanaka Y. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-alpha inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2023, Vol. 401, pp. 38-48.
63. Michel L., Helfrich I., Hendgen-Cotta U.B., Mincu R.I., Korste S., Mroczek S.M. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur. Heart J.*, 2022, Vol. 43, pp. 316-329.
64. Moi L., Bouchaab H., Mederos N., Nguyen-Ngoc T., Perreau M., Fenwick C. Personalized cytokine-directed therapy with tocilizumab for refractory immune checkpoint inhibitor-related cholangiohepatitis. *J. Thorac. Oncol.*, 2021, Vol. 16, pp. 318-326.
65. Muley S.A., Jacobsen B., Parry G., Usman U., Ortega E., Walk D. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2020, Vol. 61, pp. 575-579.
66. Nadelmann E.R., Yeh J.E., Chen S.T. Management of cutaneous immune-related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *JAMA Oncol.*, 2022, Vol. 8, pp. 130-138.
67. Nastoupil L.J., Chin C.K., Westin J.R., Fowler N.H., Samaniego F., Cheng X. Safety and activity of pembrolizumab in combination with rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv.*, 2022, Vol. 6, pp. 1143-1151.
68. Olsen T.A., Zhuang T.Z., Caulfield S., Martini D.J., Brown J.T., Carthon B.C. Advances in knowledge and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, Vol. 13, 779915. doi: 10.3389/fendo.2022.779915.
69. Patil P.A., Zhang X. Pathologic manifestations of gastrointestinal and hepatobiliary injury in immune checkpoint inhibitor therapy. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2021, Vol. 145, pp. 571-582.
70. Qi Y., Chen L., Liu Q., Kong X., Fang Y., Wang J. Research progress concerning dual blockade of lymphocyte-activation gene 3 and programmed death-1/Programmed death-1 ligand-1 blockade in cancer immunotherapy: preclinical and clinical evidence of this potentially more effective immunotherapy strategy. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 563258. doi: 10.3389/fimmu.2020.
71. Qian W., Zhao M., Wang R., Li H. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target. *J. Hematol. Oncol.*, 2021, Vol. 14, 147. doi: 10.1186/s13045-021-01161-8.
72. Quach H.T., Johnson D.B., LeBoeuf N.R., Zwerner J.P., Dewan A.K. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2021, Vol. 85, pp. 956-966.
73. Rajha E., Chaftari P., Kamal M., Maamari J., Chaftari C., Yeung S.J. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)*, 2020, Vol. 8, pp. 25-30.
74. Reddy H.G., Schneider B.J., Tai A.W. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2018, Vol. 9, 180. doi: 10.1038/s41424-018-0049-9.
75. Reich K., Warren R.B., Lebwohl M., Gooderham M., Strober B., Langley R.G. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2021, Vol. 385, pp. 142-152.
76. Remash D., Prince D.S., McKenzie C., Strasser S.I., Kao S., Liu K. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: a review. *World J. Gastroenterol.*, 2021, Vol. 27, pp. 5376-5391.
77. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 2018, Vol. 359, pp. 1350-1355.
78. Roberto I., Chiara C., Emanuela F., Davide B., Mario R., Antonio B.P. Renal toxicity in patients treated with anti-Pd-1 targeted agents for solid tumors. *J. Onco-Nephrol.*, 2017, Vol. 1, no. 2, pp. 132-142.
79. Rocha M., Correia S.J., Salgado M., Araujo A., Pedroto I. Management of gastrointestinal toxicity from immune checkpoint inhibitor. *GE Port. J. Gastroenterol.*, 2019, Vol. 26, pp. 268-274.

80. Rossi J.F., Lu Z.Y., Jourdan M., Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin. Cancer Res.*, 2015, Vol. 21, pp. 1248-1257.
81. Ruggiero A., Potestio L., Camela E., Fabbrocini G., Megna M. Bimekizumab for the treatment of psoriasis: a review of the current knowledge. *Psoriasis (Auckl.)*, 2022, Vol. 12, pp. 127-137.
82. Sarnes E., Crofford L., Watson M. Incidence and US costs of Corticosteroid-Associated adverse events: a systematic literature review. *Clin. Ther.*, 2011, Vol. 33, pp. 1413-1432.
83. Scarsi M., Paolini L., Ricotta D., Pedrini A., Piantoni S., Caimi L. Abatacept reduces levels of switched memory b cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2014, Vol. 41, pp. 666-672.
84. Schneider B.J., Lacchetti C., Bollin K. Management of the top 10 most common immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. *JCO Oncol. Pract.*, 2022, Vol. 18, pp. 431-444.
85. Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J. Clin. Oncol.*, 2021, Vol. 39, pp. 4073-4126.
86. Selby M.J., Engelhardt J.J., Quigley M., Henning K.A., Chen T., Srinivasan M. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. *Cancer Immunol. Res.*, 2013, Vol. 1, pp. 32-42.
87. Shojaie L., Ali M., Iorga A., Dara L. Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated liver injury. *Acta Pharm. Sin. B*, 2021, Vol. 11, pp. 3727-3739.
88. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors : skin toxicities and immunotherapy. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2018, Vol. 19, pp. 345-361.
89. Smolen J.S., Landewe R., Bergstra S.A., Kerschbaumer A., Sepriano A., Aletaha D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 2023, Vol. 82, pp. 3-18.
90. Soularue E., Lepage P., Colombel J.F., Coutzac C., Faleck D., Marthey L. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut*, 2018, Vol. 67, pp. 2056-2067.
91. Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., Klearman M., Aringer M., Blockmans D. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N. Engl. J. Med.*, 2017, Vol. 377, pp. 317-328.
92. Stroud C.R., Hegde A., Cherry C., Naqash A.R., Sharma N., Addepalli S. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2019, Vol. 25, pp. 551-557.
93. Tachibana M., Imagawa A. Type 1 diabetes related to immune checkpoint inhibitors. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2022, Vol. 36, 101657. doi: 10.1016/j.beem.2022.101657.
94. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014, Vol. 6, a16295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
95. Tarrio M.L., Grabie N., Bu D.X., Sharpe A.H., Lichtman A.H. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, pp. 4876-4884.
96. Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2016, Vol. 16, pp. 275-287.
97. Twomey J.D., Zhang B. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *AAPS J.*, 2021, Vol. 23, 39. doi: 10.1208/s12248-021-00574-0.
98. Vandiver J.W., Singer Z., Harshberger C. Severe hyponatremia and immune nephritis following an initial infusion of nivolumab. *Target. Oncol.*, 2016, Vol. 11, pp. 553-556.
99. Varricchi G., Galdiero M.R., Marone G., Criscuolo G., Triassi M., Bonaduce D. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*, 2017, Vol. 2, e247. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000247.
100. Verma N., Jaffer M., Pina Y., Peguero E., Mokhtari S. Rituximab for immune checkpoint inhibitor myasthenia gravis. *Cureus*, 2021, Vol. 13, e16337. doi: 10.7759/cureus.16337.
101. Viglietta V., Bourcier K., Buckle G.J., Healy B., Weiner H.L., Hafler D.A. CTLA4Ig treatment in patients with multiple sclerosis: an open-label, phase 1 clinical trial. *Neurology*, 2008, Vol. 71, pp. 917-924.
102. Waight J.D., Chand D., Dietrich S., Gombos R., Horn T., Gonzalez A.M. Selective FcγR Co-engagement on APCs modulates the activity of therapeutic antibodies targeting T cell antigens. *Cancer Cell*, 2018, Vol. 33, pp. 1033-1047.
103. Wanchoo R., Karam S., Uppal N.N., Barta V.S., Deray G., Devoe C. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am. J. Nephrol.*, 2017, Vol. 45, pp. 160-169.
104. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V., Chandra S., Menzer C., Ye F. Fatal Toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.*, 2018, Vol. 4, pp. 1721-1728.
105. Wang J., Okazaki I.M., Yoshida T., Chikuma S., Kato Y., Nakaki F. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice. *Int. Immunol.*, 2010, Vol. 22, pp. 443-452.
106. Wang J., Yang T., Xu J. Therapeutic development of immune checkpoint inhibitors. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020, Vol. 1248, pp. 619-649.

107. Wang Y., Tong Z., Zhang W., Zhang W., Buzdin A., Mu X. FDA-Approved and emerging next generation predictive biomarkers for immune checkpoint-inhibitors in cancer patients. *Front. Oncol.*, 2021, Vol. 11, 683419. doi: 10.3389/fonc.2021.683419.
108. Wang Z.H., Shen L. Management of gastrointestinal adverse events induced by immune-checkpoint inhibitors. *Chronic Dis. Transl. Med.*, 2018, Vol. 4, pp. 1-7.
109. Westin J.R., Chu F., Zhang M., Fayad L.E., Kwak L.W., Fowler N. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2014, Vol. 15, pp. 69-77.
110. Willmsmore Z.N., Coumbe B., Crescioli S., Reci S., Gupta A., Harris R.J. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J. Immunol.*, 2021, Vol. 51, pp. 544-556.
111. Xu F., Liu J., Liu D., Liu B., Wang M., Hu Z. LSECtin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses. *Cancer Res.*, 2014, Vol. 74, pp. 3418-3428.
112. Xu W., Moor R.J., Walpole E.T. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res.*, 2019, Vol. 29, pp. 333-337.
113. Yamada K., Sawada T., Nakamura M., Yamamura T., Maeda K., Ishikawa E. Clinical characteristics of gastrointestinal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and their association with survival. *World J. Gastroenterol.*, 2021, Vol. 27, pp. 7190-7206.
114. Zheng Z., Liu Y., Yang J., Tan C., Zhou L., Wang X. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2021, Vol. 37, e3366. doi: 10.1002/dmrr.3366.

Авторы:

Загидуллина Э.Р. — студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Калиберденко В.Б. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Кулиева Э.Р. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Бетер В.С. — студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Zagidullina E.R., Student, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Kaliberdenko V.B., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Kulieva E.R., Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Beter V.S., Student, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Пронькина Т.С. — студент, Ордена Трудового
Красного Знамени Медицинский институт имени
С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь,
Республика Крым, Россия

Кушнер В.А. — студент, Ордена Трудового
Красного Знамени Медицинский институт имени
С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь,
Республика Крым, Россия

Таран В.В. — студент, Ордена Трудового
Красного Знамени Медицинский институт имени
С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь,
Республика Крым, Россия

Pronkina T.S., Student, S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol,
Republic of Crimea, Russian Federation

Kushner V.A., Student, S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol,
Republic of Crimea, Russian Federation

Taran V.V., Student, S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol,
Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 16.02.2025
Принята к печати 23.03.2025

Received 16.02.2025
Accepted 23.03.2025