

ОПУХОЛЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПОСЛЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Анохин Ю.Н.¹, Абакушина Е.В.^{1,2}

¹ ИАТЭ Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт», г. Обнинск, Россия

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

Резюме. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями диктует поиск новых способов терапии. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является эффективным средством для лечения рака. Она основана на введении фотосенсибилизатора, с последующим облучением опухоли видимым светом. Доклинические исследования показали, что локальная фотодинамическая терапия повышает системный противоопухолевый иммунитет. Кроме того, давно известно, что долгосрочная эффективность ФДТ зависит от адаптивного иммунитета. Понятно, что иммунная система играет фундаментальную роль в этом процессе. Одним интересным аспектом ФДТ является ее способность стимулировать системный иммунный ответ против локально обработанной опухоли. Как было показано, ФДТ эффективно стимулирует как врожденный, так и адаптивный иммунитет, вызывая высвобождение медиаторов при развитии острой воспалительной реакции, что приводит к инфильтрации обработанного участка большим количеством нейтрофилов, дендритных клеток и других участников процесса. Эффективность ФДТ частично зависит от процесса индукции противоопухолевого иммунного ответа, который зависит от цитотоксических Т-лимфоцитов и клеток естественных киллеров (НК). Посредством набора рецепторов натуральные киллеры распознают на поверхности клеток молекулы, экспрессия которых указывает на вирусную инфекцию, опухолеобразование или повреждения, вызванные клеточным стрессом. НК-клетки участвуют в различных биологических процессах в организме; они играют важную роль в иммунном надзоре и могут быть использованы для лечения рака. Было продемонстрировано, что после ФДТ опухолевые клетки обладают повышенной чувствительностью к лизису, опосредованному НК-клетками. В этом обзоре мы сделали акцент на потенциальную взаимосвязь между ФДТ и противоопухолевым иммунным ответом.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, онкологические заболевания, противоопухолевый иммунный ответ, НК-клетки, молекулы MICA, NKG2D, активация лимфоцитов

Адрес для переписки:

Абакушина Елена Вячеславовна
Медицинский радиологический научный центр
им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский радиологический
центр» Министерства здравоохранения РФ
249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4.
Тел.: 8 (903) 814-33-82.
Факс: 8 (495) 956-14-40.
E-mail: abakushina@mail.ru

Address for correspondence:

Abakushina Elena V.
A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Branch of the
National Medical Research Radiological Centre
249036, Russian Federation, Obninsk, Koroleva, str., 4.
Phone: 7 (903) 814-33-82.
Fax: 7 (495) 956-14-40.
E-mail: abakushina@mail.ru

Образец цитирования:

Ю.Н. Анохин, Е.В. Абакушина «Опухолеспецифический
иммунный ответ после фотодинамической терапии»
// Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 5. С. 405-416.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-405-416

© Анохин Ю.Н., Абакушина Е.В., 2016

For citation:

Yu. N. Anokhin, E. V. Abakushina "Tumor-specific immune
response after photodynamic therapy", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 5,
pp. 405-416. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-405-416

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-405-416>

TUMOR-SPECIFIC IMMUNE RESPONSE AFTER PHOTODYNAMIC THERAPY

Anokhin Yu.N.^a, Abakushina E.V.^{a,b}

^a National Research Nuclear University "Moscow Engineering Physics Institute", Obninsk, Russian Federation

^b A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Abstract. Increased incidence of malignancies requires a search for new therapeutic approaches. E.g., photodynamic therapy (PDT) is an effective anti-cancer treatment that involves administration of a photosensitizing dye followed by visible light irradiation of the tumor. Pre-clinical studies have shown that local photodynamic therapy enhances systemic antitumor immunity. Moreover, it is well known that the long-term effects of PDT depend on functioning of intact adaptive immune response. In this context, the immune system plays a fundamental role. Interestingly, the PDT action is associated with stimulation of systemic immune response against a locally treated tumor. In fact, PDT has been shown to effectively stimulate both innate and adaptive immune systems of the host, by triggering the release of various pro-inflammatory and acute-phase response mediators thus leading to massive infiltration of the treated site with neutrophils, dendritic cells and other inflammatory cells. PDT efficacy depends, in part, on induction of tumor-specific immune response which is dependent on cytotoxic T lymphocytes and natural killer (NK) cells. The set of specific receptors enables NK cells to recognize surface molecules on the target cells. Expression of the latter molecules is indicative of viral infection, tumor formation, or cell stress (e.g., DNA damage). The NK cells are also involved into various biological processes in the organism, playing a critical role in immune surveillance, thus representing a potential tool for cancer therapy. It was shown that the tumor cells have increased sensitivity to NK cell-mediated lytic action following PDT. In this review, we further discuss potential relationships between PDT and antitumor immune response.

Keywords: photodynamic therapy, cancer, antitumor immune response, natural killer cells, MICA, NKG2D molecules, lymphocyte activation

Введение

Ежегодно наблюдается увеличение уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями, а также повышается смертность от них [8]. В то же время наибольшее число пациентов имеет трудоспособный и социально активный возраст. Традиционные методы лечения злокачественных новообразований, включающие оперативное вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию, не всегда приводят к положительному результату лечения. Все эти обстоятельства придают важный социальный оттенок работам, посвященным усовершенствованию методов лечения опухолей. Применение стандартных подходов лечения онкологических заболеваний, при малой их эффективности, часто сопровождается развитием нежелательных реакций и осложнений, приводящих, в том числе, к иммунодефицитным состояниям. В ряде исследований последних лет показано, что опухоль способна привлекать клетки иммунной системы и создавать в своем микроокружении иммуносупрессивный фон, что препятствует формированию адекватного противоопухолевого иммунного ответа. Таким образом, усовершенствование мето-

дов лечения злокачественных новообразований, увеличение их эффективности и безопасности является основной медицинской проблемой в лечении такой категории больных. Фотодинамическую терапию (ФДТ) можно рассматривать как дополнительный перспективный метод в лечении рака, который активно внедряется в клиническую практику.

ФДТ в лечении онкологических заболеваний

До начала 80-х годов прошлого столетия существовало убеждение, что основным противопоказанием к использованию лазерной терапии являются онкологические заболевания, но после появления сведений об успешном применении облучения низкоинтенсивным лазером при лечении больного раком гортани, лазерная терапия получила стремительное развитие в лечении рака и в последние десятилетия стала входить в программы комплексной лучевой терапии онкологических больных как один из основных видов лечения. Оценка влияния лучевой терапии и лучевых реакций при развитии рака выявила, что ряд иммунологических показателей нормализуется. Существует практика применения внутривенного облучения крови пациентов, больных

раком гортани, совместно с лучевой терапией. При этом снижается частота развития лучевых реакций и происходит улучшение иммунологических показателей [28].

В настоящее время ФДТ – эффективный органосохраняющий метод лечения различных злокачественных новообразований, особенно при неблагоприятной локализации процесса и в тех случаях, когда возможности традиционных методов лечения ограничены. Установлено, что полная резорбция опухоли может быть достигнута при однократном или поэтапном воздействии без развития побочных эффектов, с максимальным сохранением жизнеспособности окружающих здоровых тканей [12]. Показана высокая эффективность ФДТ в лечении как доброкачественных новообразований, так и злокачественных опухолей кожи [9]. Высокая результативность отмечена также при ФДТ рака шейки матки, полости рта, предстательной железы, бронхов и других локализаций [14, 34]. ФДТ была одобрена также для лечения раннего и позднего эндобронхиального немелкоклеточного рака легких, для паллиативного лечения рака пищевода у пациентов, которым операция и радиотерапия противопоказаны. Кроме того, различные варианты ФДТ используются при лечении новообразований желудочно-кишечного тракта, таких как рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, поджелудочной железы и колоректального рака [35, 52]. Показано, что ФДТ расширяет возможности оказания паллиативной медицинской помощи больным с часто рецидивирующим течением заболевания, так как обладает преимуществом повторного и многократного проведения облучения без рисков развития местных и системных осложнений.

Имеются сведения об эффективном лечении некоторых видов опухолей сочетанием ФДТ с лучевой терапией, химиотерапией и/или иммунотерапией [7, 22, 29, 36, 50]. Проведение ФДТ в комплексе с иммунотерапией вызывало формирование противоопухолевой резистентности к повторной вакцинации опухолевыми клетками у животных, увеличению времени их жизни и уменьшению числа метастазов [21]. Было доказано, что мишенью для ФДТ опухолей с использованием зонда на красителе, меченном фталоцианином (называемом DSAB-НК), является интегрин $\alpha v \beta 6$. В свою очередь DSAB-НК может вызвать иммунный ответ у хозяина. Также показано, что ФДТ в комбинации с иммунотерапией и ингибированием иммунного рецептора антителами анти-PD 1 может быть использована для эффективной терапии первичных опухолей и метастазов [27].

Поскольку состояние иммунной системы определяет и устойчивость защитных сил организма, и эффективность противоопухолевой терапии, представляется целесообразным провести анализ вовлеченности различных звеньев иммунитета в процессы, происходящие при фотодинамической терапии опухолей.

Механизм действия ФДТ

ФДТ – это процедура, которая включает три основных действующих компонента: фотосенсибилизатора (ФС), света определенной длины волны для возбуждения ФС и молекулярного кислорода [23, 24]. Фотодинамическая терапия опухолей и флуоресцентная диагностика онкологических заболеваний подразумевает введение в организм красителей. В последние годы онкологами исследуются возможности применения соединений порфириновой группы в диагностике и подавлении опухолевого роста. Порфирины способны к селективному накоплению в тканях опухоли, на этом свойстве и основывается диагностика и лечение ФДТ. Фотоактивацию гематопорфиринов проводят с помощью красного света $\lambda = 633$ нм, так как он является наиболее проникающим в ткани. Ограничение на применение этого способа накладывают следующие проблемы: трудоемкость метода и возможность осложнений; ограниченный спектр нозологических форм новообразований, реагирующих на этот вид ФДТ. Данный метод может применяться только при лечении опухолей малого размера, которые доступно расположены для освещения лазером.

Противоопухолевый иммунный ответ и ФДТ

Достоверно установлено, что живые клетки и ткани, содержащие эндогенный и экзогенный фотосенсибилизатор, под действием света повреждаются вследствие ряда ключевых первичных и вторичных процессов [7]. Первичные включают в себя некротическое, цитотоксическое и апоптогенное воздействие; вторичные объединяют воздействие иммунозависимое и ишемически опосредованное.

Наиболее эффективным методом лечения рака должен стать такой способ лечения, который приведет к регрессии и эрадикации опухоли, вследствие индукции системного противоопухолевого иммунитета уничтожая отдаленные метастазы без токсического воздействия на нормальные ткани. ФДТ может быть таким методом, так как способствует развитию острого воспаления и привлечению клеток иммунной системы для противоопухолевой борьбы. После ФДТ погибающие клетки посылают сигналы опасности, которые увеличивают презентацию антигенов для дендритных клеток (ДК) и привлекают антигенспецифические цитотоксические Т-клетки.

Однако этот механизм не единственный. В опухолевый очаг привлекаются также регуляторные Т-клетки (Treg), которые оказывают иммуносупрессивное воздействие [19]. Это важно для понимания механизмов регуляции ФДТ-индуцированного противоопухолевого иммунитета и успешного использования в терапии рака.

За последние 20 лет наше понимание целенаправленных исследований ФДТ-опосредованных противоопухолевых иммунных реакций улучшилось. Достигнуты значительные успехи в описании механизма воздействия ФДТ на иммунную систему и противоопухолевый иммунный ответ. Многообразие известных на сегодняшний день

противоопухолевых процессов, индуцированных после ФДТ, представлено наглядно на рисунке 1.

В настоящее время рассматривается три основных механизма противоопухолевого действия ФДТ – прямое повреждающее воздействие на опухолевые клетки, нарушение кровоснабжения опухоли за счет повреждения сосудов и элиминация злокачественных клеток за счет цитотоксического действия клеток иммунной системы вследствие развития острого воспаления.

Основным следствием действия ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов является появление реактивных форм кислорода (РФК)

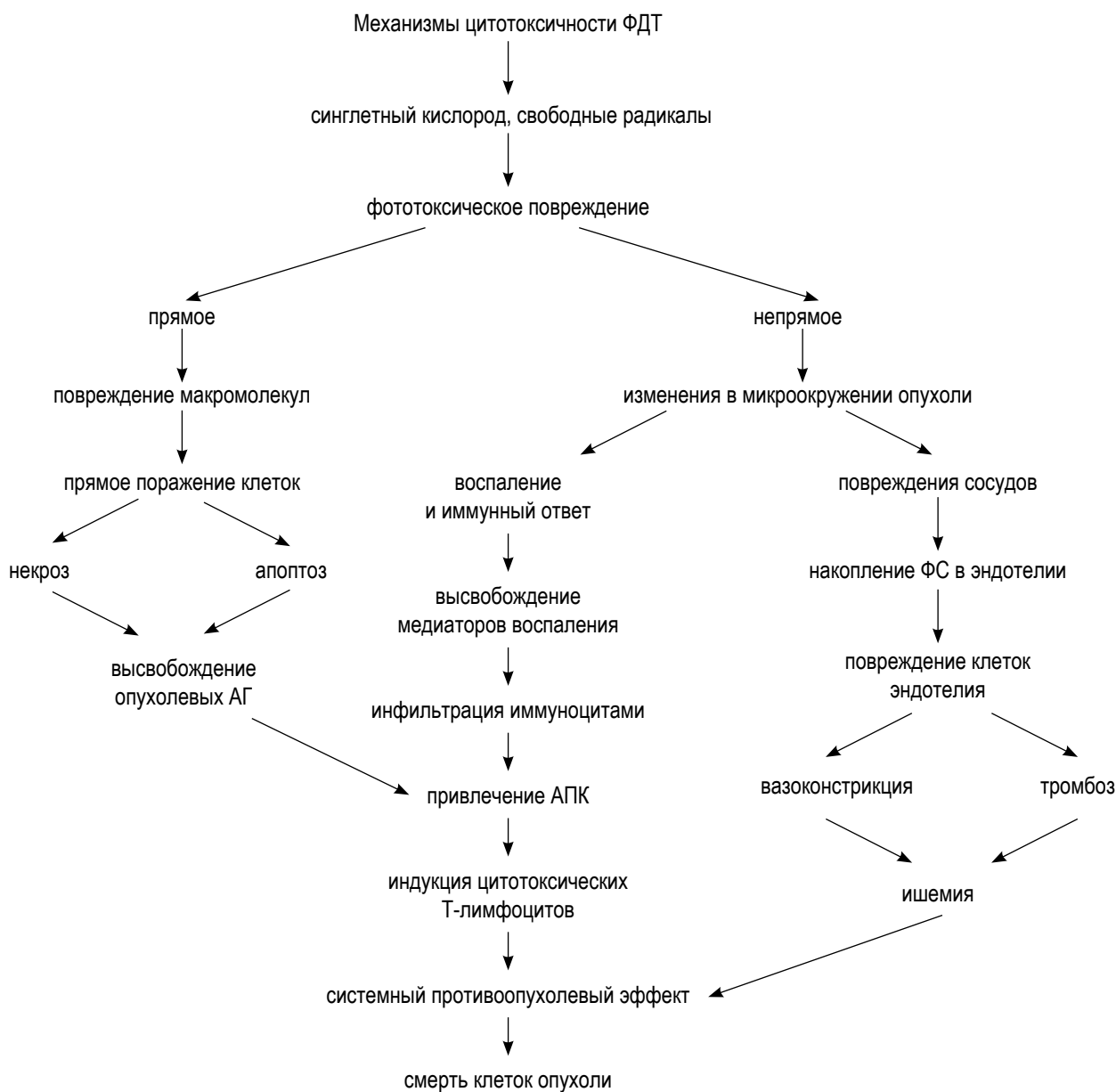


Рисунок 1. Механизм цитотоксического воздействия ФДТ на опухоль

Примечание. АГ – антиген, АПК – антигенпрезентирующие клетки, ФС – фотосенсибилизатор.

и фотохимическое окисление липидов клеточных мембран опухолевой ткани [43]. Фотосенсибилизатор, накопившийся в опухоли, поглощает свет и производит активную форму кислорода, которая и разрушает прилегающие клетки. Реактивные формы кислорода и синглетный кислород, образующиеся во время ФДТ, как известно, приводят к деструкции опухолей за счет различных механизмов. Они способны непосредственно убивать опухолевые клетки, вызывая некроз и/или апоптоз, приводить к разрушению сосудов опухоли и индуцировать острую воспалительную реакцию с помощью дендритных клеток и нейтрофилов [17, 19, 38, 51]. Фотоокислительные нарушения индуцируют выделение клетками медиаторов, провоцирующих местную воспалительную реакцию.

Также ФДТ активизирует перекисное окисление липидов в клеточных мембранах и ферментативных системах эндотелия, которые являются ключевыми в повреждениях эндотелиальных клеток сосудов, наряду с другими клетками сосудистой стенки. Важно, что в результате действия ФДТ возможно разрушение сосудов, питающих опухоль, в результате чего происходит ишемия клеток опухоли и уменьшается их число. Возможна полная окклюзия сосудов, несущих кровь в опухоль, из-за фототоксических изменений эндотелия сосудов [25, 33]. Оксидативный стресс, индуцированный ФДТ, приводит к гибели клеток, нарушению трофики и оксигенации тканей как результат ишемических повреждений сосудов опухоли. Иницируя такие повреждения, ФДТ индуцирует высвобождение провоспалительных молекул и возникновение воспалительных иммунных реакций, при которых активируются клетки миелоидного ряда.

Таким образом, разрушение клеток и эндотелия сосудов опухоли служит пусковым фактором развития иммунных реакций. Преобладание того или иного процесса в развитии иммунитета, по видимому, зависит от характерных особенностей опухоли, типа фотосенсибилизатора и реактивности организма.

К месту локализации опухоли первыми из клеток иммунной системы поступают нейтрофилы [45, 58]. Они накапливаются в периваскулярной области и сосудах, питающих опухоль, происходит выделение токсических продуктов метаболизма кислорода и накопление лизосомальных ферментов, участвующих в индукции повреждений сосудов и клеток опухоли [40, 62]. Происходит быстрое разрушение активированных нейтрофилов, выделяются хемотаксические факторы, которые привлекают другие клетки-участники воспаления. Вскоре после инвазии нейтрофилами в опухоли растет число тучных

клеток [45]. В некоторых исследованиях было показано, что нейтрофилы способны также модулировать активность Т- и В-клеток с помощью интерлейкинов [18, 46].

Следующая волна инвазии опухоли макрофагами, моноцитами и другими иммунными клетками происходит из-за сигнала, подаваемого высвобождающимся содержимым гранул тучных клеток и хемотаксантами нейтрофилов [7]. Дальнейшая динамика повреждения тканей опухоли сильно зависит от опухоли-ассоциированных макрофагов, которые, по некоторым данным, могут накапливать порфирины в количествах, превышающих их содержание в клетках опухоли в 9 раз [32]. Происходит усиление продукции активных форм кислорода, противовоспалительных цитокинов, лизосомальных ферментов; также растет фагоцитарная активность макрофагов после ФДТ [54].

После проведения ФДТ у животных и человека было выявлено повышение уровня многочисленных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [61]. Тем не менее, самым важным цитокином в исходе ФДТ является IL-1 β . Есть исследования, показывающие, что активность IL-1 β имеет решающее значение для терапевтической эффективности, так как его нейтрализация снижает частоту излечения ФДТ-обработанных опухолей в мышинной модели. Интересно, что блокирование противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β улучшали показатели эффективности ФДТ опухолей [42].

Показана эффективность использования активированных УФ мононуклеарных клеток крови для лечения саркомы Капоши на основании динамики клинической картины и периодов ремиссии заболевания, что связано с индукцией процессов противоопухолевого иммунологического надзора [9]. Исследования последних лет показали, что действие ФДТ может приводить к системной нейтрофилии, индукции белков острой фазы, увеличению уровня циркулирующих компонентов системы комплемента и высвобождению провоспалительных цитокинов. Все эти изменения указывают на наличие системного воспалительного процесса и активацию различных звеньев иммунитета [52]. Противоопухолевый иммунный ответ, который запускается стерильным воспалением, представляет собой важный процесс в удалении опухоли после ФДТ. Различные исследования на лабораторных животных показали, что активация иммунной системы после ФДТ необходима для полной ликвидации опухоли. Гибель опухолевых клеток, которая происходит непосредственно от фотохимического повреждения или в результате по-

вреждения сосудов, опосредует гипоксию, кислородное голодание и неполноценное питание опухоли, которое является ключевым событием, предшествующим противоопухолевому иммунному ответу [40, 41, 61].

Этапы иммунного ответа после ФДТ

Прямое цитотоксическое действие ФДТ приводит к повреждению липидного бислоя клеточных мембран и разрушению опухолевых клеток посредством некроза или апоптоза, что стимулирует противоопухолевый иммунитет, который развивается в несколько этапов [24]. В свою очередь, высвобождение мембранных фосфолипидов, продуктов арахидоновой кислоты и опухолевых антигенов привлекает в место повреждения клетки эффекторы [20, 30].

На первом этапе активируются привлеченные медиаторами воспаления опухоле-ассоциированные макрофаги и ДК, которые являются основными представителями антигенпредставляющих клеток. Они созревают после стимуляции цитокинами и реализуют процессы презентации антигенов опухолевых клеток иммунокомпетентным лимфоцитам в лимфоузлах с последующей стимуляцией цитотоксических Т-лимфоцитов и привлечением Т-хелперов (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки). Это приводит к активации клеток-хелперов $CD4^+$ Т-лимфоцитов и $CD8^+$ цитотоксических Т-клеток, В-клеток и инициации адаптивного иммунного ответа [60].

В свою очередь, следующий этап каскада событий заключается в активации опухолеспецифических цитотоксических Т-клеток и НК-клеток (natural killer cells). Активированные Т-клетки становятся эффекторными и мигрируют к опухоли за счет хемоаттрактантов. Также в зону острого воспаления попадают НК-клетки, которые реализуют свои цитолитические функции и участвуют в лизисе опухолевых клеток. Известно, что реализация цитотоксического эффекта осуществляется двумя путями: 1) цитотоксические $CD8^+$ Т-клетки высвобождают перфорины при контакте с клетками-мишенями, разрушая их; 2) $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки индуцируют апоптоз клетки-мишени через поверхностный FAS-лиганд. Таким образом, при ФДТ индуцируется преимущественно Т-клеточный иммунитет [31]. Избирательное удаление в эксперименте цитотоксических Т-клеток, нейтрофилов и макрофагов приводило к значительному подавлению противоопухолевого эффекта в результате ФДТ [39].

Важно, что клеточное звено доминирует в иммунном ответе, индуцированном ФДТ, это является его отличительной особенностью. Выявлено, что лизаты клеток опухоли, обработанных ФДТ, преимущественно активируют Т-клеточный им-

мунитет и обладают высокой иммуногенностью [31]. То есть ФДТ можно отнести к перспективным методам, актуальным в современной терапии рака, поскольку она активирует различные механизмы лечебного действия, направленного на ликвидацию новообразований.

Доклинические и клинические исследования показали, что ФДТ способна воздействовать как на врожденные так и адаптивные механизмы иммунной системы. Иммуностимулирующие свойства ФДТ могут увеличить свои положительные эффекты терапии и дать более широкий потенциал для применения в клинической практике. Стимулируя опухоль-специфичные цитотоксические Т-клетки, способные уничтожать отдаленные необработанные опухолевые клетки, ФДТ приводит к развитию противоопухолевых клеток памяти, которые потенциально могут предотвратить рецидив рака [55]. Применение цитокинов способно стимулировать иммунный ответ на воздействие ФДТ [53]. Более того, выделенные из периферической крови цитотоксические лимфоциты после активации *in vitro* способны к развитию более выраженной противоопухолевой реакции [6].

Иммуностимулирующий эффект ФДТ породил направление сочетанного применения этого вида терапии и иммуномодулирующей терапии для достижения синергического эффекта при лечении опухолевых заболеваний.

Активация НК-клеток при ФДТ

Существует предположение о том, что НК-клетки могут непосредственно активироваться после локальной и системной ФДТ. Именно они играют важную роль в противоопухолевом иммунном ответе. На экспериментальной модели у животных с саркомой Meth-A показана активация НК-клеток после проведения ФДТ [40]. Элиминация НК-клеток с помощью анти-асиало-GM1-сыворотки приводила к подавлению фотодинамического эффекта с использованием фотосенсибилизатора бензофенотиазина.

Для того чтобы изучить вовлеченность НК-клеток в ФДТ-индуцированный иммунитет Kabingu и соавт. использовали иммунодефицитных (SCID) мышей без НК-клеток [37]. Для этого мышам подкожно и внутривенно были привиты опухолевые клетки EMT/6. После того как развилась опухоль, была проведена ФДТ. Через 10 дней после ФДТ у мышей с дефицитом НК-клеток количество опухолевых очагов в легких было значительно выше, чем у животных из контрольной группы. Авторы пришли к выводу, что НК-клетки могут играть важную роль в ФДТ-индуцированном противоопухолевом иммунном ответе и контроле образования отдаленных метастазов.

Кроме того, было показано, что НК-клеточная адаптивная иммунотерапия является весьма эф-

фективным адьювантом при фотодинамическом лечении злокачественных опухолей ЕМТ6 у иммунокомпетентных сингенных мышей BALB/c [44, 52]. Однако роль НК-клеток при ФДТ является не до конца ясной. Хорошо известно, что НК-клетки являются важными эффекторами врожденного иммунитета и участвуют в лизисе инфицированных вирусом и опухолевых клеток, у которых отсутствует поверхностная экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I – major histocompatibility complex class I). Они обладают естественной цитолитической активностью, способны продуцировать цитокины и хемокины. Натуральные киллеры содержат азурофильные гранулы, в состав которых входят перфорин, гранзимы, гранулизины и другие компоненты, с помощью которых они осуществляют контактный цитоллиз. На разных стадиях развития НК-клетки экспрессируют множество рецепторов и поверхностных маркеров, характерных для клеток как миелоидного, так и лимфоидного происхождения, формируя гетерогенную смесь разнообразных субпопуляций [2]. Однако натуральные киллеры не обладают антигенспецифическими рецепторами, подобно тем, которые экспонируют Т- и В-клетки [1]. НК-клетки широко распространены в организме, они обнаруживаются в селезенке, печени, в периферической крови, в небольшом количестве в лимфоузлах, в децидуальной оболочке матки. Натуральные киллеры относятся к короткоживущим клеткам. Время их жизни составляет несколько дней, хотя в настоящее время обнаружено, что определенные НК-клетки могут персистировать в организме несколько месяцев. Наиболее важными функциями НК-клеток являются цитолитическая активность по отношению к клеткам-мишеням и секреция хемокинов и цитокинов, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа. Цитоллиз клеток-мишеней идет независимо от антигенов и комплемента, что подтверждает название клеток – «естественные киллеры». Контактный цитоллиз, путем которого НК-клетки убивают чувствительные к лизису клетки-мишени, реализуется с участием цитотоксических гранул либо при непосредственном контакте с рецепторами «смерти» на поверхности клеток-мишеней (Fas, TRAIL и др.).

Функциональная активность НК-клеток регулируется растворимыми факторами, продуцируемыми окружающими клетками, и контактными взаимодействиями натуральных киллеров с потенциальными клетками-мишенями. Каждая НК-клетка несет на своей поверхности множество рецепторов хемокинов и цитокинов. Связывание этих рецепторов с соответствующими лигандами может влиять на развитие НК-клеток, индуцировать хемотаксис и пролиферацию,

приводить к изменению их цитотоксичности и продукции цитокинов. Посредством набора поверхностных рецепторов натуральные киллеры распознают на клетках-мишенях молекулы, экспрессия которых указывает на вирусную инфекцию, опухолеобразование или повреждение, вызванные клеточным стрессом. НК-клетки вовлечены в широкий спектр существенных биологических процессов в организме, играют критическую роль в иммунном надзоре и могут быть использованы в противоопухолевой терапии. Цитолитическая активность НК-клеток контролируется балансом сигналов между ингибирующими и стимулирующими рецепторами. Многие из этих молекул принадлежат к семейству иммуноглобулиноподобных рецепторов (семейство KIR) либо представляют собой лектиноподобные кальций-зависимые рецепторы (лектины типа C). Как те, так и другие могут ингибировать или активировать НК-клетки. Формирование определенного цитотоксического ответа НК-клетками зависит от комбинации на их поверхности различных активирующих и ингибирующих рецепторов, которые регулируют их функциональную активность [15]. Снижение или отсутствие ингибирующих сигналов приводит к преобладанию сигналов активации, что, в конечном итоге, ведет к лизису клетки-мишени и выбросу цитокинов. С другой стороны, высокая экспрессия активирующих лигандов на клетках-мишенях может привести к запуску цитолитической активности НК-клеток, несмотря на нормальную экспрессию молекул МНС-I. Важным представителем лектиноподобных активирующих рецепторов НК-клеток является гликопротеин типа II NKG2D. Помимо НК-клеток, этот рецептор экспрессируется на NKT-клетках, $\gamma\delta$ T-клетках и $CD8^+\alpha\beta$ T-клетках. Рецептор NKG2D способен узнавать высокополиморфные стресс-индуцируемые лиганды MICA, MICB (major histocompatibility complex class I chain-related protein A or B) и UL16-связывающие белки (ULBP), родственные антигенам МНС класса I. На поверхности здоровых клеток белки MICA/B могут содержаться в незначительном количестве, но чаще отсутствуют [5, 13]. Однако их экспрессия может индуцироваться в условиях клеточного стресса при повреждении ДНК, тепловом шоке, подавлении гистон-диацетилазы и окислительном стрессе, а также может многократно возрастать при опухолеобразовании [10, 11]. Взаимодействие лиганда MICA или MICB с рецептором NKG2D приводит к активации НК-клеток и субпопуляций Т-лимфоцитов и уничтожению измененных клеток [2, 3, 5]. Таким образом, экспрессия стресс-индуцированных молекул не только позволяет отторгать опухолевые клетки, но и стимулирует формирование длительного

противоопухолевого иммунитета. Показано, что при развитии опухолевого процесса с поверхности клеток молекулы МІСА могут сбрасываться. Таким образом, они обнаруживаются в сыворотке крови у онкологических больных. Достоверное увеличение количества sMICA в сыворотке крови онкологических больных по сравнению с контрольной группой было обнаружено у больных со следующими заболеваниями: неходжкинские лимфомы, рак гортаноглотки, рак молочной железы, рак шейки матки, а также рак толстого кишечника и желудка. Максимальные значения были зарегистрированы в группах пациентов с меланомой и неходжкинскими лимфомами [3, 4, 10]. Сывороточный уровень МІСА отрицательно коррелировал с экспрессией рецептора NKG2D на поверхности лимфоцитов. Данное явление вызывает анергию NK-клеток и имеет иммуносупрессивный эффект.

В последние годы стали появляться работы, в которых изучают эффекты фотосенсибилизаторов и фотодинамического воздействия на индукцию NKG2D-лигандов молекул МІСА на опухолевых клетках и увеличение цитотоксической активности NK-клеток. В единичных работах показано, что ФДТ индуцирует экспрессию МІСА на клетках аденокарциномы человека Colo205, клетках линии SNU-1 и SW-900 *in vitro* и на привитых опухолях СТ26 у мышей *in vivo* [16, 52]. Адаптивный перенос NK-клеток мышам после ФДТ увеличивает долю лизированных опухолевых клеток, таким образом, являясь хорошим методом иммунотерапевтического воздействия в дополнение к ФДТ и существующей терапии. В цитотоксических тестах клетки с повышенной экспрессией NKG2D-лигандов лизировались NK-клетками человека более эффективно, чем контрольные. Можно сделать вывод, что ФДТ положительно влияет на поверхностную экспрессию NKG2D лигандов на опухолевых клетках, таким образом, повышая их чувствительность к NK-клеточной цитотоксичности [52, 63]. Показано, что сублетальная ФДТ приводит к увеличению способности NK-клеток лизировать опухолевые клетки путем положительного регулирования NKG2D-лигандов, предполагается, что эффект ФДТ может частично зависеть от индукции NKG2D-лигандов на опухолевых клетках, которые выжили после воздействия ФДТ и их восприимчивости к NK-клеткам через ассоциацию с адаптерными молекулами DAP10, которые воспринимают сигнал, возникающий при связывании рецептора NKG2D на поверхности лимфоцитов со стресс-индуцированными молекулами МІСА на поверхности клеток-мишеней, и осуществляют его дальнейшую передачу, индуцирующую цитотоксическое действие лимфоцита. Таким образом, экспрессия стресс-

индуцированных молекул приводит к иммунологическому уничтожению трансформированной клетки. Этот феномен может являться свидетельством активации врожденного звена иммунитета за счет физико-химических механизмов фотодинамического воздействия на иммунную систему человека и запуск каскадных реакций, приводящих к усилению противоопухолевого иммунного ответа в целом.

Супрессивный эффект ФДТ

Однако результатом ФДТ опухолей могут быть не только иммуностимулирующие, но и иммуносупрессорные эффекты, возникающие в результате применения высоких доз лазерного излучения и/или фотосенсибилизатора. Известны феномены подавления активации Т-лимфоцитов после ФДТ, удлинение времени приживления кожного трансплантата и другие иммуносупрессорные проявления [47].

Было высказано предположение, что схемы лечения ФДТ, вызывающие высокую степень острого воспаления лучше при активации иммунной системы по сравнению с теми, в которых острое воспаление выражено слабее. Тем не менее увеличение воспалительных медиаторов может способствовать росту опухолевых клеток при определенных обстоятельствах [56]. Кроме того, эффект ФДТ был также связан с иммуносупрессивным воздействием. Такие иммуносупрессивные эффекты были установлены в модели подавления индукции контактной гиперчувствительности (т.е. афферентного иммунного ответа), которая включает в себя применение кожной аппликации гаптена, с последующим повторением [48], и подавление реакции гиперчувствительности замедленного типа (на примере Манту) (т.е. эфферентной иммунный ответ), например, у здоровых Манту-положительных добровольцев [47, 57]. В частности, такие иммуносупрессивные ответы, как представляется, зависят от скорости доставки света [26] и анатомических особенностей области ФДТ [49].

Дальнейшие исследования с использованием более целенаправленной ФДТ с контролем дозы ФД воздействия помогут расширить наши знания об активации и подавлении иммунной системы, а также дадут возможность ее совершенствования в клинической практике.

Заключение

Анализ опыта использования ФДТ в медицине и наличия различных биологических эффектов приводит к обоснованному выводу о необходимости изучения взаимодействия электромагнитного излучения, прежде всего, с иммунной системой, а также другими системами, участвующими в защитных реакциях организма.

Многие исследования в доклинических и клинических испытаниях показали, что ФДТ способна активировать врожденный и адаптивный иммунитет. Такое воздействие на иммунную систему зависит от степени воспаления, вызванного ФДТ.

За счет доказанных эффектов ФДТ она может быть успешно использована в сочетании с другими методами лечения, для борьбы с раком и для достижения долгосрочного контроля над опухолью. Тем не менее, до сих пор применение ФДТ в клинической практике ограничено. Мы должны понимать, что потребуется время для исследований и клинических испытаний, прежде чем использование ФДТ станет стандартной практикой для лечения онкологических больных.

Показано, что ФДТ вызывает многообразные иммунологические сдвиги в процессе применения при противоопухолевой терапии. Знание причин и закономерностей этих изменений позволит направленно их использовать для повы-

шения эффективности комплексной терапии онкологических заболеваний.

Дальнейшее изучение этих механизмов в регуляции функциональной активности эффекторных лимфоцитов человека поможет разобраться в процессах направленного воздействия ФДТ на адаптивный иммунный ответ, а также даст основу для разработки новых терапевтических подходов, основанных на сочетании использования свойств лимфоцитов и ФДТ при лечении злокачественных новообразований. Потребуется много лет интенсивных исследований, чтобы получить ответы на многие интригующие вопросы использования ФДТ для направленной активации иммунитета.

Результаты настоящего обзора могут послужить еще одним научным обоснованием для разработки рекомендаций по использованию ФДТ в медицинской практике и включения ее в комплексные подходы лечения злокачественных новообразований.

Список литературы / References

1. Абакушина Е.В. Роль стресс-индуцированных молекул MICA/B в противоопухолевом иммунном ответе // Злокачественные опухоли, 2012. Т. 2, № 2. С. 103-105. [Abakushina E.V. The role of stress-induced molecules MICA/B in the anti-tumor immune response. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors*, 2012, Vol. 2, no. 2, pp. 103-105. (In Russ.)]
2. Абакушина Е.В. Метод проточной цитометрии для оценки NK-клеток и их активности // Клиническая лабораторная диагностика, 2015. Т. 60, № 11. С. 37-44. [Abakushina E.V. The technique of flow cytometry in evaluation of NK-cells and their activity. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2015, Vol. 60, no. 11, pp. 37-44. (In Russ.)]
3. Абакушина Е.В., Климова А.В., Каневский Л.М., Коваленко Е.И. Увеличение растворимых форм стресс-индуцированных молекул MICA при онкологических заболеваниях // Молекулярная медицина, 2014. № 3. С. 34-38. [Abakushina E.V., Klinkova A.V., Kanevsky L.M., Kovalenko E.I. Elevation of serum levels of soluble forms of stress-induced molecules MICA in oncological diseases. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2014, no. 3, pp. 34-38. (In Russ.)]
4. Абакушина Е.В., Абакушин Д.Н., Неприна Г.С., Пасова И.А., Бердов Б.А., Климова А.В., Коваленко Е.И., Каприн А.Д. Повышение уровня цитокинов и стресс-индуцированных молекул MICA в сыворотке крови больных раком желудка и толстой кишки // Цитокины и воспаление, 2015. Т. 14, № 1. С. 63-67. [Abakushina E.V., Abakushin D.N., Neprina G.S., Pasova I.A., Berdov B.A., Klinkova A.V., Kovalenko E.I., Kaprin A.D. Elevation of serum levels of cytokines and stress-induced molecules MICA in patients with gaster and colon cancer. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, Vol. 14, no. 1, pp. 63-67. (In Russ.)]
5. Абакушина Е.В., Романко Ю.С., Каплан М.А., Каприн А.Д. Противоопухолевый иммунный ответ и фотодинамическая терапия // Радиация и риск, 2014. Т. 23, № 4. С. 92-98. [Abakushina E.V., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Kaprin A.D. Anticancer immune response and photodynamic therapy. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*, 2014, Vol. 23, no. 4, pp. 92-98. (In Russ.)]
6. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Неприна Г.С. Эффективность совместного применения IL-2 и IL-15 для активации цитотоксических лимфоцитов *in vitro* // Гены и клетки, 2015. Т. 10, № 2. С. 78-85. [Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Neprina G.S. Efficiency of IL-2 and IL-15 combined use for activation of cytotoxic lymphocytes *in vitro*. *Geny i клетки = Gene and Cells*, 2015, Vol. 10, no. 2, pp. 78-85. (In Russ.)]
7. Васильев Н.Е., Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д. Иммунологические аспекты фотодинамической терапии // Медицинская иммунология, 2003. Т. 5, № 5-6. С. 507-518. [Vasiliev N.E., Sysoev G.M., Danilenko E.D. Immunological aspects of photodynamic therapy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2003, Vol. 5, no. 5-6, pp. 507-518. (In Russ.)]
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные образования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения РФ, 2015. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality)]. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2015. 250 p.

9. Карташова М.Г., Кильдюшевский А.В., Молочков А.В., Федулкина В.А. Трансляционная клеточная иммунотерапия идиотипического и иммуносупрессивного типов саркомы Капоши // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2013. № 3. С. 13-18. [Kartashova M.G., Kildyushevsky A.V., Molochkov A.V., Fedulkina V.A. Translation cellular immunotherapy of idiopathic and immunosuppressive kaposi's sarcoma. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2013, no. 3, pp. 13-18. (In Russ.)]
10. Клинкова А.В., Кузьмина Е.Г., Абакушина Е.В., Каневский Л.М., Неприна Г.С., Павлов В.В., Коваленко Е.И. Циркулирующий белок МІСА у больных злокачественными лимфомами // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 2. С. 151-162. [Klinkova A.V., Kuzmina E.G., Abakushina E.V., Kanevsky L.M., Neprina G.S., Pavlov V.V., Kovalenko E.I. Circulating MICA protein in the patients with malignant lymphomas. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 2, pp. 151-162. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-2-151-162>
11. Коваленко Е.И., Стрельникова Ю.И., Каневский Л.М., Абакушина Е.В. Влияние стресс-индуцируемой молекулы МІСА на активность НК-клеток человека // Омский научный вестник, 2007. № 3 (61). С. 29-31. [Kovalenko E.I., Strelnikova Yu.I., Konevsky L.M., Abakushina E.V. Influence of stress-induced molecule MICA on the activity of human NK-cells. *Omsky nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Bulletin*, 2007, no. 3 (61), pp. 29-31. (In Russ.)]
12. Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии // Исследования и практика в медицине, 2015. Т. 2, № 4. С. 98-105. [Kuznetsov V.V. The use of photodynamic therapy in the domestic oncology. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine*, 2015, Vol. 2, no. 4, pp. 98-105. (In Russ.)]
13. Маризина Ю.В., Абакушина Е.В., Неприна Г.С., Пасова И.А. NKG2D иммунорецептор и его лиганды в периферической крови больных меланомой и раком кишечника // Злокачественные опухоли, 2015. № 4, спецвыпуск 2. С. 313. [Marizina Yu.V., Abakushina E.V., Neprina G.S., Pasova I.A. NKG2D immunoreceptor and its ligands in peripheral blood of patients with melanoma and colon cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors*, 2015, no. 4, p. 313. (In Russ.)]
14. Чернышев И.В., Алтунин Д.В., Самсонов Ю.В., Каллаев К.К. Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки // Экспериментальная и клиническая урология, 2011. № 2-3. С. 92-94. [Chernyshev I.V., Altunin D.V., Samsonov Yu.V., Kallaev K.K. Photodynamic methods of diagnostics and treatment of prostate and kidney cancer: new possibilities. *Ekspierimental' naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*, 2011, Vol. 2-3, pp. 92-94. (In Russ.)]
15. Bauer S., Groh V., Wu J., Steinle A., Phillips J.H., Lanier L.L., Spies T. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science*, 1999, Vol. 285, pp. 727-729.
16. Belicha-Villanueva A., Riddell J., Naveen B., Gollnick S.O. The Effect of Photodynamic Therapy on Tumor Cell Expression of Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class I-Related. *Molecules Lasers Surg. Med.*, 2012, Vol. 44, no. 1, pp. 60-68.
17. Buytaert E., Dewaele M., Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. *Biochim. Biophys. Acta*, 2007, Vol. 1776, pp. 86-107.
18. Cassatella M.A. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. *Adv. Immunol.*, 1999, Vol. 73, pp. 369-509.
19. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat. Rev. Cancer*, 2006, no. 6, pp. 535-545.
20. Cecic I., Korbelic M. Mediators of peripheral blood neutrophilia induced by photodynamic therapy of solid tumors. *Cancer Lett.*, 2002, Vol. 183, no. 1, pp. 43-51.
21. Chen W.R., Adams R.L., Carubelli R., Nordquist R.E. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment. *Cancer Lett.*, 1997, Vol. 115, no. 1, pp. 25-30.
22. Cruz L.B., Ribeiro A.S., Rech A., Rosa L.G., Castro C.G.Jr., Brunetto A.L. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer*, 2007, Vol. 48, no. 4, pp. 435-440.
23. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, no. 3, pp. 380-387.
24. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelic M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, Vol. 90, no. 12, pp. 889-905.
25. Fingar V.H., Wieman T.J., Doak K.W. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction. *Cancer Res.*, 1990, Vol. 50, no. 9, pp. 2599-2603.
26. Frost G.A., Halliday G.M., Damian D.L. Photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans is prevented by reducing the rate of light delivery. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, pp. 962-968.
27. Gao L., Zhang C., Gao D., Liu H., Yu X., Lai J., Wang F., Lin J., Liu Z. Enhanced Anti-Tumor Efficacy through a Combination of Integrin $\alpha v \beta 6$ -Targeted Photodynamic Therapy and Immune Checkpoint Inhibition. *Theranostics*, 2016, Vol. 6, no. 5, pp. 627-637.
28. Genot M.T., Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr. Opin. Oncol.*, 2005, Vol. 17, no. 3, pp. 236-240.
29. Gholamreza Esmaeeli D., Emami A., Ataie-Fashtami L., Safaeinodahi S.R., Merikh-Baiat F., Fateh M., Zand N. Low Level laser therapy in management of chemotherapy-induced oral mucositis: prophylaxis or treatment? *J. Laser Med. Sci.*, 2011, Vol. 2, no. 1, pp. 12-17.

30. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A., Henderson B.W. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as result of photodynamic therapy *in vitro*. *Cancer Res.*, 1997, Vol. 57, no. 18, pp. 3904-3909.
31. Gollnick S.O., Vaughan L., Henderson B.W. Generation of effective antitumor vaccines using photodynamic therapy. *Cancer Res.*, 2002, Vol. 62, no. 6, pp. 1604-1608.
32. Hamblin M.R., Newman E.L. On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol.*, 1994, Vol. 23, no. 1, pp. 3-8.
33. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? *Photochem. Photobiol.*, 1992, Vol. 55, no. 1, pp. 145-157.
34. Hillemanns P., Garcia F., Petry K.U., Dvorak V., Sadovsky O., Iversen O.E., Einstein M.H. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015, Vol. 212, no. 4, pp. 465.e1-465.e7.
35. Hugget M.T., Jermyn M., Gillams A., Illing R., Mosse S., Novelli M., Kent E., Bown S.G., Hasan T., Pogue B.W., Pereira S.P. Phase I/II study of verteporfn photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 2014, Vol. 110, no. 7, pp. 1698-1704.
36. Jalili A., Makowski M., Switaj T., Nowis D., Wilczynski G.M., Wilczek E., Chorazy-Massalska M., Radzikowska A., Maslinski W., Biały L., Sienko J., Sieron A., Adamek M., Basak G., Mróz P., Krasnodebski I.W., Jakóbsiak M., Gořab J. Effective photoimmunotherapy of murine colon carcinoma induced by the combination of photodynamic therapy and dendritic cells. *Clin. Cancer Res.*, 2004, Vol. 13, pp. 4498-4508.
37. Kabingu E., Vaughan L., Owczarczak B., Ramsey K.D., Gollnick S.O. CD8⁺ T cell-mediated control of distant tumours following local photodynamic therapy is independent of CD4⁺ T cells and dependent on natural killer cells. *Br. J. Cancer.*, 2007, Vol. 96, no. 12, pp. 1839-1848.
38. Korbelik M., Cecic I., Merchant S., Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy. *Int. J. Cancer*, 2008, Vol. 122, no. 6, pp. 1411-1417.
39. Korbelik M., Cecic I. Contribution of myeloid and lymphoid host cells to the curative outcome of mouse sarcoma treatment by photodynamic therapy. *Cancer Letters*, 1999, Vol. 137, pp. 91-98.
40. Korbelik M., Dougherty G.J. Photodynamic therapy-mediated immune response against subcutaneous mouse tumors. *Cancer Res.*, 1999, Vol. 59, no. 8, pp. 1941-1946.
41. Korbelik M., Krosł G., Krosł J., Dougherty G.J. The role of host lymphoid populations in the response of mouse EMT6 tumor to photodynamic therapy. *Cancer Research*, 1996, Vol. 56, pp. 5647-5652.
42. Korbelik M. PDT-associated host response and its role in the therapy outcome. *Lasers Surg. Med.*, 2006, Vol. 38, no. 5, pp. 500-508.
43. Korbelik M., Krosł G. Enhanced macrophage cytotoxicity against tumor cells treated with photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 1994, Vol. 60, pp. 497-502.
44. Korbelik M., Sun J. Cancer treatment by photodynamic therapy combined with adoptive immunotherapy using genetically altered natural killer cell line. *Int. J. Cancer*, 2001, Vol. 93, pp. 269-274.
45. Krosł G., Korbelik M., Dougherty G.J. Induction of immune cell infiltration into murine SCCVII tumour by photofrin-based photodynamic therapy. *Br. J. Cancer*, 1995, Vol. 71, no. 3, pp. 549-555.
46. Lloyd A.R., Oppenheim J.J. Poly's lament: the neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. *Immunol. Today*, 1992, Vol. 13, no. 5, pp. 169-172.
47. Matthews YJ, Damian DL. Topical photodynamic therapy is immunosuppressive in humans. *Br. J. Dermatol.*, 2010, Vol. 162, pp. 637-641.
48. Mroz P., Hamblin M.R. The immunosuppressive side of PDT. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2011, Vol. 10, pp. 751-758.
49. Musser D.A., Camacho S.H., Manderscheid P.A., Oseroff A.R. The anatomic site of photodynamic therapy is a determinant for immunosuppression in a murine model. *Photochem. Photobiol.*, 1999, Vol. 69, no. 2, pp. 222-225.
50. Nes A.G., Posso M.B. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int. Nurs. Rev.*, 2005, Vol. 52, no. 1, pp. 68-72.
51. Ortel B., Shea C.R., Calzavara-Pinton P. Molecular mechanisms of photodynamic therapy. *Front. Biosci.*, 2009, Vol. 14, pp. 4157-4172.
52. Park M.J., Bae J.H., Chung J.S., Kim S.H., Kang C.D. Induction of NKG2D ligands and increased sensitivity of tumor cells to NK cell-mediated cytotoxicity by hematoporphyrin-based photodynamic therapy. *Immunol. Investigat.*, 2011, Vol. 40, pp. 367-382.
53. Piette J. Signalling pathway activation by photodynamic therapy: NF-κB at the crossroad between oncology and immunology. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, Vol. 14, no. 8, pp. 1510-1517.
54. Qin B., Selman S.H., Payne K.M., Keck R.W., Metzger D.W. Enhanced skin allograft survival after photodynamic therapy. Association with lymphocyte inactivation and macrophage stimulation. *Transplantation*, 1993, Vol. 56, no. 6, pp. 1481-1486.
55. Reginato E., Wolf P., Hamblin M.R. Immune response after photodynamic therapy increases anti-cancer and anti-bacterial effects. *World J. Immunol.*, 2014, Vol. 4, no. 1, pp. 1-11.
56. Sgambato A., Cittadini A. Inflammation and cancer: a multifaceted link. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2010, Vol. 14, pp. 263-268.
57. Thanos S.M., Halliday G.M., Damian D.L. Nicotinamide reduces photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans. *Br. J. Dermatol.*, 2012, Vol. 167, pp. 631-636.

58. de Vree W.J., Essers M.C., de Bruijn H.S., Star W.M., Koster J.F., Sluiter W. Evidence for an important role of neutrophils in the efficacy of photodynamic therapy *in vivo*. *Cancer Res.*, 1996, Vol. 56, no. 13, pp. 2908-2911.
59. Wachowska M., Gabrysiak M., Muchowicz A., Bednarek W., Barankiewicz J., Rygiel T., Boon L., Mroz P., Hamblin M.R., Golab J. 5-Aza-2'-deoxycytidine potentiates antitumour immune response induced by photodynamic therapy. *Eur. J. Cancer*, 2014, Vol. 7, pp. 1370-1381.
60. Wachowska M., Muchowicz A., Golab J. Targeting epigenetic processes in photodynamic therapy-induced anticancer immunity. *Front. Oncol.*, 2015, Vol. 5, p. 176.
61. Wachowska M., Muchowicz A., Demkow U. Immunological aspects of antitumor photodynamic therapy outcome. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2015, Vol. 40, no. 4, pp. 481-485.
62. Wieman T.J., Mang T.S., Fingar V.H., Hill T.G., Reed M.W., Corey T.S., Nguyen V.Q., Render E.R.Jr. Effect of photodynamic therapy on blood flow in normal and tumor vessels. *Surgery*, 1988, Vol. 104, no. 3, pp. 512-517.
63. Zhang C., Wang Y., Zhou Z., Zhang J., Tian Z. Sodium butyrate upregulates expression of NKG2D ligand MICA/B in HeLa and HepG2 cell lines and increases their susceptibility to NK lyses. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2009, Vol. 58, pp. 1275-1285.

Авторы:

Анохин Ю.Н. — к.м.н., заведующий кафедрой радионуклидной медицины ИАТЭ Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт»; ведущий научный сотрудник отдела комбинированных воздействий, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

Абакушина Е.В. — к.м.н., доцент кафедры радионуклидной медицины ИАТЭ Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт»; старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

Authors:

Anokhin Yu.N., PhD (Medicine), Head, Nuclear Medicine Department, National Research Nuclear University "Moscow Engineering Physics Institute"; Leading Research Associate, Department of Combined Effects, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Abakushina E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Radionuclide Medicine, National Research Nuclear University "Moscow Engineering Physics Institute"; Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Поступила 03.06.2016
Отправлена на доработку 20.06.2016
Принята к печати 06.07.2016

Received 03.06.2016
Revision received 20.06.2016
Accepted 06.07.2016