

ОБЗОРЫ REVIEWS

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-50-58

УДК: 616-006.61-092.18

Для цитирования: *Бондарь Л.Н., Таширева Л.А., Савенкова О.В., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М.* Роль интратуморальных дендритных клеток в прогрессировании плоскоклеточных карцином. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 50–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-50-58.

For citation: *Bondar L.N., Tashireva L.A., Savenkova O.V., Choynzonov E.L., Perelmuter V.M.* The role of intratumoral dendritic cells in the progression of squamous cell carcinomas. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 50–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-50-58.

РОЛЬ ИНТРАТУМОРАЛЬНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ

**Л.Н. Бондарь¹, Л.А. Таширева¹, О.В. Савенкова¹,
Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, В.М. Перельмутер¹**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: bondaroncology@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск, Россия²
Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2. E-mail: bondaroncology@mail.ru²

Аннотация

Цель исследования – обобщить данные о роли опухоль-ассоциированных дендритных клеток (ДК) в формировании микроокружения плоскоклеточных карцином, их участии в развитии иммуновоспалительных реакций в строме опухоли и связи с различными формами прогрессирования опухолевой болезни. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в международных системах Pubmed, Google Scholar, Elibrary с января 2000 г. по декабрь 2017 г. В обзор включены 79 публикаций по исследуемой теме. **Результаты.** В обзоре дана основная характеристика разных типов ДК, включая клетки Лангерганса (КЛ). Описаны различные современные методы идентификации данных клеток. Проанализирована информация о ДК в плоскоклеточных карциномах различных локализаций, о влиянии опухоли на функции ДК, о связи количества ДК и их функциональных характеристик с инвазивными и метастатическими потенциями опухоли, безрецидивной, безметастатической и общей выживаемостью. Проанализирована информация о связи ДК в плоскоклеточных карциномах различных локализаций с эффективностью химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии. Проанализирована связь между количественными и качественными характеристиками ДК и особенностями развития иммуновоспалительных реакций в микроокружении опухоли. **Заключение.** Методики выявления ДК разнообразны, однако чувствительность каждой из них, как и сопоставление разных методов оценки количества и функциональных характеристик ДК, плохо изучены. Практически отсутствуют данные о связи длины отростков ДК с параметрами инвазивности и метастатической потенции опухоли, безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости. Представлены результаты, свидетельствующие об имеющейся связи количества ДК с проявлениями опухолевого прогрессирования, однако эти данные противоречивы. Данных относительно связи функционального состояния и количества ДК с гематогенным метастазированием плоскоклеточных карцином в исследованной литературе практически нет. Недостаточно изучена и связь опухоль-ассоциированных ДК с типами иммуновоспалительных реакций в строме опухолей.

Ключевые слова: интратуморальные дендритные клетки, клетки Лангерганса, плоскоклеточный рак, прогрессирование, полость рта, лимфогенное метастазирование, инфильтрация опухоли.

THE ROLE OF INTRATUMORAL DENDRITIC CELLS IN THE PROGRESSION OF SQUAMOUS CELL CARCINOMAS

L.N. Bondar¹, L.A. Tashireva¹, O.V. Savenkova¹,
E.L. Choyzonov^{1,2}, V.M. Perelmuter¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: bondaroncology@mail.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: bondaroncology@mail.ru²

Abstract

The aim of the study was to summarize data on the role of tumor-associated dendritic cells (DC) in the formation of squamous cell carcinoma microenvironment, their participation in the development of immune inflammatory responses in the tumor stroma and relation to tumor progression. **Material and Methods.** We analyzed 79 publications available from Pubmed, Google Scholar, Elibrary databases from January 2000 to December 2017. **Results.** The characteristics of different types of DC, including Langerhans cells (CR), were presented. The different methods of DC identification were described. The information on the presence of DC in squamous cell carcinomas was analyzed. The influence of the tumor on DCs, as well as the relationship between the number and functional characteristics of DCs and invasive/metastatic tumor potentialities was described. The prognostic value of DCs and their effect on disease-free, metastasis-free and overall survival rates were analyzed. The data on the association between DCs and the response to chemoradiotherapy were presented. The analysis of the relationship between the DC characteristics and the development of immuno-inflammatory responses in the tumor microenvironment was carried out. **Conclusion.** The methodological approaches to the detection of DCs are variable, but the sensitivity of each method, as well as the comparison of different methods for estimating the number and functional characteristics of DCs, have been little studied. There is no data on the relationship between the length of DC dendrites and the parameters of invasive/metastatic tumor potentialities, disease-free, metastasis-free and overall survival rates. Numerous studies indicate the association between the number of DCs and the tumor progression, however these data are contradictory. There is no data about the relationship between the number of DCs and hematogenous metastasis of squamous cell carcinomas. The association of tumor-associated DC with the types of immunoinflammatory responses in the tumor microenvironment has been insufficiently studied.

Key words: intratumoral dendritic cells, Langerhans cells, squamous cell carcinoma, tumor progression, lymphogenous metastasis, tumor infiltration.

Дендритные клетки (ДК) – гетерогенная популяция антиген-презентирующих клеток, имеющих костномозговое происхождение из плюрипотентной стволовой клетки, которая дифференцируется в миелоидную и лимфоидную клетки-предшественники. Из миелоидной клетки-предшественницы в дальнейшем развиваются моноциты/макрофаги, клетки Лангерганса (КЛ), интерстициальные ДК, ДК герминальных центров, ДК периферической крови. Из лимфоидной клетки-предшественницы развиваются тимические ДК, интердигетирующие ДК и плазмоцитоидные ДК. Дифференцировка на разные субтипы происходит в зависимости от особенностей микроокружения [1–4]. В определенных условиях ДК могут дифференцироваться из моноцитов [5–6].

Клетки Лангерганса

Клетки Лангерганса – отростчатые клетки, одна из разновидностей ДК, которые располагаются в плоском эпителии слизистых и эпидермисе человека. Они впервые описаны Р. Лангерганса в 1868 г.

и тогда были ошибочно приняты за нервные клетки в эпителии. Более чем через сто лет было доказано, что КЛ являются субтипом ДК [7, 8]. В 1979 г. было показано, что КЛ появляются в эпидермисе на 7-й нед гестации. На этой стадии отростки у них реже и короче, чем на более поздних стадиях развития плода [2, 3, 9]. Обычно КЛ располагаются в супрабазальном слое эпидермиса и многослойного плоского эпителия ротовой полости. КЛ представлены телом, расположенным в шиповатом слое, и отростками, которые могут продолжаться до рогового слоя [10]. Они составляют около 3 % популяции клеток в эпидермисе. Однако различные исследования показали, что количество КЛ может варьировать в зависимости от возраста и области расположения эпидермиса [11]. В нормальном многослойном плоском эпителии кожи и слизистых с учетом морфологии КЛ разделяют на 2 типа. Тип 1 – КЛ пирамидальной формы, которые расположены в супрабазальном слое эпителия. У данного типа КЛ в цитоплазме выявляется большое количество гранул Virbeck и

имеются длинные отростки. Тип 2 – КЛ сферической формы, расположенные в базальном слое, с малым количеством гранул Birbeck в цитоплазме и короткими отростками [9, 12].

Основными поверхностными антигенами, позволяющими легко идентифицировать КЛ, являются: (1) CD1a антиген; (2) белок S-100; (3) Birbeck granule-associated antigen, выявляемый mAbLag. Наиболее часто для выявления КЛ используется S-100, однако возможности данного метода существенно снижаются из-за наличия в слизистой полости рта клеток, проявляющих также иммунореактивность на S-100, это меланоциты и шванновские клетки [9]. Наиболее оптимальным маркером, выявляющим КЛ, является CD1a, поскольку имеет высокую плотность экспрессии на поверхности и в цитоплазме клетки, что позволяет надежно идентифицировать КЛ, в том числе и незрелые [13, 14]. Экспрессия CD1a в КЛ определяется начиная с шестидесятого дня гестации [2, 9].

Основной функцией КЛ является распознавание, процессирование и представление антигена наивным Т-лимфоцитам в регионарных лимфатических узлах [12, 15, 17]. В тканях КЛ существуют преимущественно в незрелом виде. Они способны располагать свои отростки через плотные контакты между эпителиальными клетками и захватывать антиген путем эндоцитоза, макропиноцитоза и фагоцитоза. Распознавание антигена КЛ осуществляют с помощью паттерн-распознающих рецепторов, в частности толл-подобных рецепторов (toll-like рецепторы, TLR). После захвата антигена происходят созревание КЛ и одновременная миграция из тканей в лимфатические узлы под действием хемокинов, таких как CCL19 и CCL21. Особенности зрелой КЛ являются прекращение захвата антигенов и появление большого количества костимуляторных молекул CD80 и CD86, а также хемокинового рецептора CCR7. Кроме того, КЛ начинают секретировать провоспалительные цитокины, например TNF-а и IL-12. После миграции в подкапсульный синус лимфоузла КЛ перемещаются в Т-клеточные зоны. Здесь они презентуют антиген Т-лимфоцитам. Так осуществляется связь между врожденным и приобретенным иммунитетом. КЛ принимают участие в формировании разных вариантов адаптивного иммунного ответа: в зависимости от того, в каком микроокружении и какие паттерн-распознающие рецепторы участвовали в захвате антигена, меняется функция КЛ. КЛ могут изменять профиль секретлируемых молекул – цитокинов и тем самым влиять на дифференцировку Т-хелперов по пути Th1, Th2, Th17, Th9 или Th22 [18–22].

ДК в плоскоклеточных карциномах

Немало исследований посвящено изучению изменения количества ДК в процессе формирования опухоли, начиная от нормальной слизистой, при

наличии дисплазии и развившейся плоскоклеточной карциномы (ПКК). Достаточно разноречивы данные о количестве КЛ в ПКК по сравнению с нормальной слизистой. В исследованиях A. Maloth (2015) и N.L. Costa (2016) было показано значимое увеличение количества CD1a⁺ и S100⁺ КЛ в сравнении с нормальной слизистой полости рта [23, 24]. Противоположные данные были получены в исследованиях M.R. Shurin et al. [26], T.J. Lasisi et al. [1], J. Upadhyay et al. [13], которые показали, что количество CD1a⁺ КЛ в ПКК ротовой полости ниже по сравнению с нормальной слизистой полости рта. Противоречивые данные получены при сравнении количества ДК в слизистой при наличии дисплазии и ПКК. N.N. Rao et al. показали, что количество CD1a⁺ КЛ при дисплазии слизистой и в ПКК ротовой полости было одинаковым [27]. Однако по мнению S.V. Rani et al. [9], при ПКК полости рта отмечается значительное увеличение количества КЛ в сравнении с дисплазией. В плоскоклеточных карциномах полости рта наблюдаются разную степень инфильтрации дендритными клетками: в 20 % случаев – низкую степень (<10 на поле зрения), в 42 % – умеренную (10–20 на поле зрения), в 37 % – высокую (>20 на поле зрения) [25]. Более однозначными являются данные о связи количества ДК и степени дифференцировки опухоли. В большинстве исследований показано, что наибольшее количество КЛ отмечалось в высокодифференцированных опухолях, наименьшее – в низкодифференцированных новообразованиях [24, 27, 28]. Лишь в исследовании T.J. Lasisi et al. [1] обнаружена обратная зависимость – количество CD1a⁺ КЛ в высокодифференцированных ПКК ротовой полости было ниже, чем в низкодифференцированных.

Связь количества ДК с прогрессированием ПКК

Связь лимфогенного метастазирования с внутриопухолевой инфильтрацией ДК

Изучению прогрессирования опухолевого процесса уделяется большое внимание. Одним из важных критериев является лимфогенное метастазирование как одно из ранних проявлений агрессивности опухолевого процесса. Возможность достоверно предсказать наличие лимфогенных метастазов может позволить выполнять избирательную лимфодиссекцию. В литературе представлены достаточно противоречивые данные о связи ДК, инфильтрирующих опухоль, с лимфогенным метастазированием. Часть авторов отмечают отрицательную зависимость между степенью инфильтрации ДК опухоли и наличием метастазов в лимфоузлах. K. Kikuchi et al. [29] при ПКК полости рта показали, что число S100⁺ и CD1a⁺ ДК были меньше в случаях с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (РЛУ), чем без их метастатического поражения.

Инфильтрация ПКК полости рта дендритными клетками ассоциирована с уменьшением лимфогенного метастазирования [25]. Выявлено, что при ПКК гортани низкая степень инфильтрации S-100⁺ ДК ассоциирована с агрессивным течением опухоли и наличием метастазов в РЛУ, тогда как высокая степень инфильтрации S-100⁺ ДК связана с уменьшением количества метастазов в шейные лимфоузлы, увеличением общей выживаемости, уменьшением местных рецидивов [30]. Противоположные результаты были получены D.E. Diaconescu et al. [28], выявлено, что при ПКК гортани степень инфильтрации S100⁺ ДК стромы опухоли у пациентов с наличием метастазов в лимфоузлы была выше, чем у пациентов без метастазов в лимфоузлы. Имеются немногочисленные работы, в которых не выявлено связи количества ДК в опухоли с лимфогенным метастазированием. По данным M. Ikeguchi et al. [31], при ПКК пищевода, и F. Esteban [32], при ПКК гортани, не выявлено статистической связи между количеством S-100⁺ и CD1a⁺ ДК и клинико-патологическими характеристиками опухоли. Прогностическое значение при ПКК имеет не только количество ДК в опухолевой ткани, но и в прилежащих тканях, а также в РЛУ. Показано, что при ПКК ротовой полости количество S100⁺ и CD1a⁺ ДК в тканях, прилегающих к первичной опухоли, было больше при отсутствии метастазов в РЛУ, чем при метастатическом поражении РЛУ [29].

Связь инфильтрации опухоли ДК с гематогенным метастазированием

Анализ литературы о связи инфильтрации опухоли дендритными клетками с отдаленным метастазированием при ПКК области головы и шеи показал отсутствие подобной информации. По данным S. Schröder et al. [33], высокая плотность S100⁺ ДК в карциномах щитовидной железы находилась в обратной зависимости с наличием отдаленных метастазов и риском рецидивов. В 1999 г. P. Lisoni et al. на выборке из 40 пациентов с солидными опухолями показали, что низкий процент зрелых и незрелых ДК в циркулирующей крови был связан с наличием отдаленных метастазов [34].

Связь инфильтрации опухоли ДК с выживаемостью

Многочисленные исследования показывают, что присутствие ДК в опухоли связано с лучшим прогнозом, значительным увеличением общей выживаемости как безрецидивной, так и безметастатической. В ряде работ установлено, что высокий уровень инфильтрации плоскоклеточной карциномы полости рта S-100⁺ ДК является положительным прогностическим параметром общей выживаемости, выживаемости, свободной от болезни и времени развития рецидивов [25, 26]. Y. Ma et al. выявили, что малое количество S100⁺ ДК, инфильтрирующих ПКК, было более значимым маркером худшего прогноза, чем

поражение лимфоузлов или стадия заболевания [35]. M. Ikeguchi et al. [31] и W. Yang et al. [36] показали, что при плоскоклеточной карциноме пищевода выживаемость у пациентов с высоким уровнем инфильтрации S-100⁺ ДК опухолевых структур была выше, чем у больных с низким уровнем данного показателя. W.K. Chen et al. [37] продемонстрировали, что 5-летняя выживаемость у больных плоскоклеточной карциномой глотки была выше при высоких значениях инфильтрации S100⁺ ДК в перитуморальных тканях. K. Kikuchi et al. [38] обнаружили зависимость прогноза от степени инфильтрации первичной опухоли ДК в различных неоплазиях, таких как карциномы ротовой полости, гортани, пищевода, легкого, шейки матки. Показано, что чем больше КЛ в прилежащих к опухоли тканях, тем лучше прогноз. Низкий уровень инфильтрации ПКК полости рта S100⁺ ДК является независимым прогностическим параметром плохой общей и безрецидивной выживаемости [35]. R.K. O'Donnell et al. [39] при изучении распределения зрелых и незрелых ДК, а также плазмцитотидных ДК в плоскоклеточных карциномах полости рта у пациентов без признаков отдаленного метастазирования показали, что в первичной опухоли преимущественно определялись незрелые ДК, экспрессирующие CD207/лангерин. Зрелые DC-LAMP⁺ ДК в пределах опухолевых структур были редки. Наличие инфильтрации плазмцитотидными ДК, экспрессирующими CD123, было связано с худшим прогнозом. Таким образом, был сделан вывод, что созревание ДК связано с худшим прогнозом. Ряд авторов не обнаружили зависимости между степенью инфильтрации опухоли ДК и выживаемостью. F. Esteban et al. [32] и M. Karakök et al. [40] продемонстрировали, что отсутствует зависимость между количеством S-100⁺ ДК в ПКК гортани и локализацией опухоли, степенью дифференцировки, стадией и выживаемостью.

Влияние химиотерапии на функциональное состояние ДК

Имеются данные о том, что препараты платины могут через воздействие на ДК как способствовать, так и препятствовать росту опухоли. По данным W.S. Kim et al. [41], TLR-агонисты при терапии цисплатином, воздействуя на ДК, усиливают продукцию IL-10 и индуцируют образование толерогенных ДК, изменяющих дифференцировку Th0 в направлении Th2 и Tg1 лимфоцитов. Подобное изменение типа иммуногенеза может способствовать уклонению опухолевых клеток от иммунной системы. В противоположность этому S. Di Blasio et al. [42] показали, что терапия препаратами платины приводит к индукции «иммуногенной клеточной смерти» посредством воздействия кальретикулина и HSP70, а также секреции ATP and HMGB1. Наряду с этим препараты платины ускоряют созревание

миелоидных и плазматоидных ДК и усиливают фагоцитоз фрагментов опухолевых клеток.

Механизмы влияния опухоли на состояние ДК

В большинстве ситуаций иммунная система не способна эффективно уничтожать клетки опухоли. Одной из вероятных причин может являться дисфункция дендритных клеток *in situ*. Большинство авторов показывают, что в опухоли IL-12 вызывает супрессию эндотелиальной активности ДК, нарушение антиген-презентирующей способности и подвижности [43–48].

Ингибция созревания ДК

Способность дендритных клеток инициировать иммунный ответ напрямую зависит от степени их созревания. Только зрелые ДК имеют полноценный набор костимулирующих молекул, позволяющих представить антиген. Опухолевые клетки могут создавать условия, в которых созревание ДК не происходит. Так, в микроокружении опухоли концентрация цитокинов, способствующих созреванию и функционированию дендритных клеток, таких как GM-CSF, IL-4, IL-12 и IFN- γ , снижена, в то время как концентрация цитокинов, подавляющих созревание ДК, таких как IL-6, IL-10, PGE2, VEGF и TGF- β , повышена [49–51].

Активация толерогенных свойств ДК

Подавление созревания ДК приводит к тому, что в опухоли накапливаются незрелые ДК, обладающие толерогенными свойствами, а именно способностью индуцировать Т-клеточную анергию, промотировать толерантность к аллоантигенам и стимулировать генерацию Т-регуляторных лимфоцитов, секретирующих IL-10 и TGF- β [52–54]. Описанные свойства, реализуемые в опухоли, могут способствовать подавлению иммунного ответа. В случаях, когда ингибирование созревания и инициация апоптоза ДК в опухоли не были успешными, злокачественные клетки могут продуцировать факторы, переключающие функции зрелых ДК с иммуногенной на толерогенную. В 1997 г. Enk et al. [55] описали подобную ситуацию для меланомы. Позднее D.H. Munn et al. [56] и A.L. Mellor et al. [57] выявили, что ДК под влиянием IFN- γ приобретали фенотип зрелых клеток и проявляли толерогенные свойства за счет экспрессии indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO). Блокирование IDO с помощью специфического ингибитора 1-methyl tryptophan (1-MT) приводило к проявлению зрелыми ДК свойств эффективной антиген-представляющей клетки [56, 57]. Опухоль способна создавать для себя благоприятное иммуносупрессивное микроокружение. A. Cuncha et al. [58] при изучении ДК как компонента опухолевой инфильтрации выявили, что для опухолевого микроокружения характерно присутствие ангиогенез-стимулирующих плазматоидных дендритных клеток. Хорошо известно, что плазматоидные

ДК обладают выраженными иммуносупрессивными и толерогенными свойствами, блокируя пролиферацию наивных и специфических к антигену CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. В то же время они участвуют в дифференцировке Treg-лимфоцитов [59–61]. Зрелые ДК, секретирующие IL-10, могут индуцировать толерантность CD4⁺ Т-клеток после контакта с антигеном и способствовать дифференцировке Treg [62–65]. Эти данные свидетельствуют о пластичности ДК, которые в зависимости от сигналов могут приобретать толерогенный или иммуногенный фенотипы [66].

Инициация апоптоза ДК

Опухоль может инициировать апоптоз зрелых ДК, снижая их число, что также нарушает нормальный иммуногенез. В частности, мультифункциональный цитокин опухолевых клеток HMGB1 усиливает как рост опухолевых клеток, их инвазию и ангиогенез в карциноме, так и апоптоз макрофагов и ДК. Показано, что обработка ДК цитокином HMGB1 приводит к появлению признаков апоптоза [67]. По данным ряда авторов, некоторые факторы опухолевого происхождения (ганглиозиды GM3 и GD3, нейропептиды, NO и др.) усиливают спонтанный апоптоз КЛ [26, 68–71].

Связь ДК с воспалительной инфильтрацией опухоли

Инфильтрация опухоли ДК связана с характером и выраженностью воспалительной инфильтрации в микроокружении. Показано, что слабо выраженная инфильтрация опухоли при немелкоклеточном раке легкого зрелыми ДК сопровождалась снижением плотности CD4⁺ и T-bet⁺Th1 лимфоцитов [72]. При раке гортани количество КЛ коррелировало с лимфоидной инфильтрацией [73]. При этом количество КЛ при ПКК гортани было выше при более выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами, в особенности цитотоксическими Т-лимфоцитами [32]. В некоторых исследованиях не обнаружено значимой корреляции между S100⁺ ДК и перитуморальной воспалительной инфильтрацией при плоскоклеточной карциноме гортани [28]. Выраженность воспалительной реакции, ассоциированной с ДК, имеет прогностическую значимость. Высокая плотность CD3, CD8, CD57 и S100 экспрессирующих клеток в строме плоскоклеточной карциномы гортани является благоприятным фактором [74]. У больных раком гортани с выраженной или умеренной плотностью КЛ выживаемость была выше. Таким образом, выраженная или умеренная плотность КЛ и заметная лимфоидная инфильтрация являются прогностическими признаками благоприятного прогноза [73].

По мнению M. Brandwein-Gensler et al. [75], воспалительную инфильтрацию стромы плоскоклеточного рака полости рта можно разделить на три группы: к первой относятся случаи с густой, преимущественно лимфоцитарной инфильтра-

цией, ко второй – с очаговой лимфоидной инфильтрацией, к третьей – со слабой лимфоидной инфильтрацией без формирования скоплений. Авторами показана связь между очаговой и слабой воспалительной инфильтрацией и высоким риском местных рецидивов и смерти, т.е. обратная зависимость между степенью воспалительной инфильтрации и неблагоприятным исходом заболевания. Однако решающим фактором для течения опухолевого процесса в данной ситуации может быть тип иммуновоспалительной реакции (ИВР), формируемой в строме. Показано, что ИВР Th1 типа обладают скорее противоопухолевыми эффектами, в то время как реакции Th2 типа неблагоприятны, поскольку способствуют прогрессированию злокачественных опухолей [76]. Известно, что плазматоидные ДК (ДК 2 типа) индуцируют Th2 тип иммунного ответа, в то время как зрелые миелоидные ДК (ДК 1 типа) запускают Th1 тип иммунного ответа [77, 78]. Зрелые миелоидные ДК считаются мощными инициаторами специфического иммуногенеза к антигенам, ассоциированным с опухолью [79]. Вследствие того, что дендритные клетки в ткани способны поляризовать иммунный ответ, могут существовать ситуации, когда инициированный дендритными клетками иммунный ответ не только неэффективно борется с опухолью, а, напротив, потенцирует ее прогрессирование. Этим, на наш взгляд, можно объяснить противоречивые данные относительно прогностической значимости ДК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lasisi T.J., Oluwasola A.O., Lasisi O.A., Akang E.E. Association between langerhans cells population and histological grade of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013 Sep; 17(3): 329–33. doi: 10.4103/0973-029X.125177.
2. Jaitley S., Saraswathi T. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012 May; 16(2): 239–44. doi: 10.4103/0973-029X.99077.
3. Cutler C.W., Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res.* 2006; 85: 678–89. doi: 10.1177/154405910608500801.
4. Ma Y., Shurin G.V., Gutkin D.W., Shurin M.R. Tumor associated regulatory dendritic cells. *Semin Cancer Biol.* 2012 Aug; 22(4): 298–306. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.02.010.
5. Steinman R.M. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol.* 1991; 9: 271–96. doi: 10.1146/annurev.iy.09.040191.001415.
6. Ginhoux F., Tacke F., Angeli V., Bogunovic M., Loubreau M., Dai X.-M., Stanley E.R., Randolph G.J., Merad M. Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nature Immunology* 2006; 7: 265–273. doi:10.1038/nri1307.
7. Schuler G., Steinman R.M. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 1985; 161: 526–546. doi: 10.1084/jem.161.3.526.
8. Stoitzner P. The Langerhans cell controversy: are they immunostimulatory or immunoregulatory cells of the skin immune system? *Immunol Cell Biol.* 2010 May-Jun; 88(4): 348–50. doi: 10.1038/icb.2010.46.
9. Rani S.V., Aravindha B., Leena S., Balachander N., Malathi L.K., Masthan M.K. Role of abnormal Langerhans cells in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma: A pilot study. *J Nat Sci Biol Med.* 2015 Aug; 6(Suppl 1): S128–33. doi: 10.4103/0976-9668.166120.
10. de Witte L., Nabatov A., Pion M., Fluitsma D., de Jong M.A., de Grijl T., Piguet V., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B. Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nature Med.* 2007; 13(3): 367–71. doi: 10.1038/nm1541.
11. Ten Kate A.R. *Oral Histology. Development, structure and Function.* 5th edition. Missouri: Mosby Year Book Inc, 1996. 497.
12. Lombardi T., Hauser C., Budtz-Jørgensen E. Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. *J Oral Pathol Med.* 1993 May; 22(5): 193–202.
13. Upadhyay J., Upadhyay R.B., Agrawal P., Jaitley S., Shekhar R. Langerhans cells and their role in oral mucosal diseases. *N Am J Med Sci.* 2013 Sep; 5(9): 505–14. doi: 10.4103/1947-2714.118923.
14. Teunissen M.B. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro: a review, with emphasis on human Langerhans cells. *Histochem J.* 1992 Oct; 24(10): 697–716.
15. Barrett A.W., Cruchley A.T., Williams D.M. Oral mucosal Langerhans' cells. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996; 7: 36–58.
16. Chomiczewska D., Trznadel-Budżko E., Kaczorowska A., Rotsztein H. The role of Langerhans cells in the skin immune system. *Pol Merkuri Lekarski.* 2009 Mar; 26(153): 173–7.
17. Teunissen M.B. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro: a review, with emphasis on human Langerhans cells. *Histochem J.* 1992 Oct; 24(10): 697–716.
18. Furio L., Briotet I., Journeaux A., Billard H., Péguet-Navarro J. Human Langerhans cells are more efficient than CD14(-) CD1c(+) dermal dendritic cells at priming naive CD4(+) T cells. *J Invest Dermatol.* 2010 May; 130(5): 1345–54. doi: 10.1038/jid.2009.424.
19. Kaplan D.H. In vivo function of Langerhans cells and dermal dendritic cells. *Trends Immunol.* 2010 Dec; 31(12): 446–51. doi: 10.1016/j.it.2010.08.006.
20. Hogan A.D., Burks A.W. Epidermal Langerhans' cells and their function in the skin immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995 Jul; 75(1): 5–10.
21. Lutz M.B., Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol.* 2002; 23: 445–449.
22. Menges M., Rossner S., Voigtlander C., Schindler H., Kukutsch N.A., Bogdan C., Erb K., Schuler G., Lutz M.B. Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor alpha induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity. *J Exp Med.* 2002 Jan 7; 195(1): 15–21. doi: 10.1084/jem.20011341.
23. Costa N.L., Gonçalves A.S., Martins A.F., Arantes D.A., Silva T.A., Battista A.C. Characterization of dendritic cells in lip and oral cavity

squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2016; 45(6): 418–24. doi: 10.1111/jop.12380.

24. Maloth A., Dorankula S.P.R., Pasupula A.P., Thokala M.R., Mudana K., Ramavath R. A Comparative immunohistochemical analysis of Langerhans cells in oral mucosa, oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jul; 9(7): ZC76–9. doi: 10.7860/JCDR/2015/14170.6235.

25. Reichert T.E., Scheuer C., Day R., Wagner W., Whiteside T.L. The number of intratumoral dendritic cells and zeta-chain expression in T cells as prognostic and survival biomarkers in patients with oral carcinoma. *Cancer*. 2001; 91: 2136–47.

26. Shurin M., Salter R. *Dendritic Cells in Cancer*. New York: Springer; 2009. 396. doi: 10.1007/978-0-387-88611-4.

27. Rao N.N., Upadhyay J., Upadhyay R.B. A comparative analysis of langerhans cell in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma using antibody CD-1a. *J Cancer Res Ther*. 2012 Oct-Dec; 8(4): 591–7. doi: 10.4103/0973-1482.106565.

28. Diaconescu D.E., Dima L., Marinescu D.M., Țânțu M.M., Rogozea L.M. S100-positive dendritic cells in squamous cell laryngeal cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2014; 55(4): 1371–5.

29. Kikuchi K., Kusama K., Taguchi K., Ishikawa F., Okamoto M., Shimada J., Sakashita H., Yamamoto Y. Dendritic cells in human squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Anticancer Res*. 2002 Mar-Apr; 22(2A): 545–57.

30. Yilmaz T., Gedikoglu G., Çelik A., Önerci M., Turan E. Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Feb; 132(2): 309–16.

31. Ikeguchi M., Ikeda M., Tatebe S., Maeta M., Kaibara N. Clinical significance of dendritic cell infiltration in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 1998 Sep-Oct; 5(5): 1185–9. doi: 10.1016/j.otohns.2004.04.018.

32. Esteban F., Ruiz-Cabello F., Gonzalez-Moles M.A., Lopez-Gonzalez M.A., Funez R., Redondo M. Clinical Significance of Langerhans Cells in Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *J Oncol*. 2012; 2012: 753296. doi: 10.1155/2012/753296.

33. Schröder S., Schwarz W., Rehpenning W., Löning T., Böcker W. Dendritic/Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas. Immunocytochemical study of 106 thyroid neoplasms correlated to follow-up data. *Am J Clin Pathol*. 1988 Mar; 89(3): 295–300. doi: 10.1093/ajcp/89.3.295.

34. Lissoni P., Vigore L., Ferranti R., Bukovec R., Merigalli S., Mandala M., Barni S., Tancini G., Fumagalli L., Giani L. Circulating dendritic cells in early and advanced cancer patients: diminished percent in the metastatic disease. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 1999; 13: 216–219.

35. Ma Y., Shurin G.V., Petyuan Z., Shurin M.R. Dendritic Cells in the Cancer Microenvironment. *J Cancer*. 2013; 4(1): 36–44. doi: 10.7150/jca.5046.

36. Yang W., Yu J. Immunologic Function of Dendritic Cells in Esophageal Cancer. *Dig Dis Sci*. 2008 Jul; 53(7): 1739–46. doi: 10.1007/s10620-007-0095-8.

37. Chen W.K., Chen F.J., Zeng Z.Y., Wu G.H., Guo Z.M., Wei M.W., Yang A.K., Zhang Q., He J.H., Hou J.H. Expression of S100-labeled dendritic cells in glottic squamous cell carcinoma and its correlation to prognosis. *Ai Zheng*. 2005 Oct; 24(10): 1272–5.

38. Kikuchi K., Kusama K., Sano M., Nakanishi Y., Ishige T., Ohni S., Oinuma T., Nemoto N. Vascular Endothelial Growth Factor And Dendritic Cells In Human Squamous Cell Carcinoma Of The Oral Cavity. *Anticancer Res* 2006; 26: 1833–1848.

39. O'Donnell R.K., Mick R., Feldman M., Hino S., Wang Y., Brose M.S., Muschel R.J. Distribution of dendritic cell subtypes in primary oral squamous cell carcinoma is inconsistent with a functional response. *Cancer Lett*. 2007 September 18; 255(1): 145–152. doi: 10.1016/j.canlet.2007.04.003.

40. Karakök M., Bayazit Y.A., Ucak R., Ozer E., Kanlikama M., Mum-buc S., Sari I. Langerhans cell related inflammatory reaction in laryngeal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2003 Feb; 30(1): 81–4.

41. Kim W.S., Kim H., Kwon K.W., Im S.H., Lee B.R., Ha S.J., Shin S.J. Cisplatin induces tolerogenic dendritic cells in response to TLR agonists via the abundant production of IL-10, thereby promoting Th2- and Tr1-biased T-cell immunity. *Oncotarget*. 2016 Jun 7; 7(23): 33765–82. doi: 10.18632/oncotarget.9260.

42. Di Blasio S., Wortel I., van Bladel D.A.G., de Vries L.E., Duiveman-de Boer T., Worah K., de Haas N., Buschow S.I., de Vries I.J.M., Figdor C.G., Hato S.V. Human CD1c+ DCs are critical cellular mediators of immune responses induced by immunogenic cell death. *Oncoimmunology*. 2016 Aug 3; 5(8): e1192739. doi: 10.1080/2162402X.2016.1192739.

43. Shurin M.R., Shurin G.V., Lokshin A., Yurkovetsky Z.R., Gutkin D.W., Chatta G., Zhong H., Han B., Ferris R.L. Intratumoral cytokines/chemokines/growth factors and tumor infiltrating dendritic cells: friends or enemies? *Cancer Metastasis Rev*. 2006 Sep; 25(3): 333–56.

44. Shurin M.R., Yurkovetsky Z.R., Tourkova I.L., Balkir L., Shurin G.V. Inhibition of CD40 expression and CD40-mediated dendritic cell function by tumor-derived IL-10. *Int J Cancer*. 2002 Sep 1; 101(1): 61–8. doi: 10.1002/ijc.10576.

45. Tourkova I.L., Shurin G.V., Chatta G.S., Perez L., Finke J., Whiteside T.L., Ferrone S., Shurin M.R. Restoration by IL-15 of MHC class I antigen-processing machinery in human dendritic cells inhibited by tumor-derived gangliosides. *J Immunol*. 2005; 175: 3045–52. doi: 10.4049/jimmunol.175.5.3045.

46. Tourkova I.L., Shurin G.V., Wei S., Shurin M.R. Small rho GTPases mediate tumor-induced inhibition of endocytic activity of dendritic cells. *J Immunol*. 2007 Jun 15; 178(12): 7787–93.

47. Makarenkova V.P., Shurin G.V., Tourkova I.L., Balkir L., Pirtskhalaishvili G., Perez L., Gerein V., Siegfried J.M., Shurin M.R. Lung cancer-derived bombesin-like peptides down-regulate the generation and function of human dendritic cells. *J Neuroimmunol*. 2003; 145: 55–67.

48. Benceacur K., Popa I., Portoukalian J., Berthier-Vergnes O., Peguet-Navarro J. Melanoma-derived gangliosides impair migratory and antigen-presenting function of human epidermal Langerhans cells and induce their apoptosis. *Int Immunol*. 2006; 18: 879–86. doi: 10.1093/intimm/dx1024.

49. Menetrier-Caux C., Montmain G., Dieu M.C., Bain C., Favrot M.C., Caux C., Blay J.Y. Inhibition of the differentiation of dendritic cells from CD34+ progenitors by tumor cells: role of interleukin-6 and macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1998; 92(12): 4778–4791.

50. Sombroek C.C., Stam A.G.M., Masterson A.J., Lougheed S.M., Schakel M.J., Meijer C.J., Pinedo H.M., van den Eertwegh A.J., Schepers R.J., de Gruijl T.D. Prostanoids play a major role in the primary tumor-induced inhibition of dendritic cell differentiation. *J Immunol*. 2002; 168(9): 4333–4343. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4333.

51. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(4): 263–274. doi: 10.1038/nrc1586.

52. Mahnke K., Schmitt E., Bonifaz L., Enk A.H., Jonuleit H. Immature, but not inactive: the tolerogenic function of immature dendritic cells. *Immunol Cell Biol*. 2002 Oct; 80(5): 477–83.

53. Levings M.K., Gregori S., Tresoldi E., Cazzaniga S., Bonini C., Roncarolo M.G. Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25+CD4+ Tr cells. *Blood*. 2005; 105: 1162–9. doi: 10.1182/blood-2004-03-1211.

54. Dudek A.M., Martin S., Garg A.D., Agostinis P. Immature, Semi-Mature, and Fully Mature Dendritic Cells: Toward a DC-Cancer Cells Interface That Augments. *Front Immunol*. 2013 Dec 11; 4: 438. doi: 10.3389/fimmu.2013.00438.

55. Enk A.H., Jonuleit H., Saloga J., Knop J. Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int J Cancer*. 1997; 73: 309–16. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19971104)73:3<309::aid-ijc1>3.0.co;2-3.

56. Munn D.H., Sharma M.D., Lee J.R., Jhaver K.G., Johnson T.S., Keskin D.B., Marshall B., Chandler P., Antonia S.J., Burgess R., Slingluff C.L.Jr., Mellor A.L. Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase. *Science*. 2002; 297: 1867–70. doi: 10.1126/science.1073514.

57. Mellor A.L., Chandler P., Baban B., Hansen A.M., Marshall B., Pihkala J., Waldmann H., Cobbold S., Adams E., Munn D.H. Specific subsets of murine dendritic cells acquire potent T cell regulatory functions following CTLA4-mediated induction of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int Immunol*. 2004 Oct; 16(10): 1391–401.

58. Cuncha A., Michlein M., Murta E. Pattern response of dendritic cells in the tumor microenvironment and breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10; 5(3): 495–502. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.495.

59. Bjorek P., Leong H.X., Engleman E.G. Plasmacytoid dendritic cell dichotomy: identification of IFN-alpha producing cells as a phenotypically and functionally distinct subset. *J Immunol*. 2011 Feb 1; 186(3): 1477–85. doi: 10.4049/jimmunol.1000454.

60. Reizis B., Colonna M., Trinchieri G., Barrat F., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: one-trick ponies or workhorses of the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2011 Jul 22; 11(8): 558–65. doi: 10.1038/nri3027.

61. Vermi W., Soncini M., Melocchi L., Sozzani S., Facchetti F. Plasmacytoid dendritic cells and cancer. *J Leukoc Biol*. 2011 Oct; 90(4): 681–90. doi: 10.1189/jlb.0411190.

62. Akbari O., De Kruyff R.H., Umetsu D.T. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol*. 2001; 2: 725–31. doi: 10.1038/90667.

63. Watkins S.K., Zhu Z., Riboldi E., Shafer-Weaver K.A., Stagliano K.E., Sklavos M.M., Ams S., Yagita H., Hurwitz A.A. FOXO3 programs tumor-associated DCs to become tolerogenic in human and murine prostate cancer. *J Clin Invest*. 2011; 121: 1361–72. doi: 10.1172/JCI44325.

64. Hurwitz A.A., Watkins S.K. Immune suppression in the tumor microenvironment: a role for dendritic cell-mediated tolerization of T cells.

- Cancer Immunol Immunother. 2012 Feb; 61(2): 289–293. doi: 10.1007/s00262-011-1181-5.
65. *Krempski J., Karyampudi L., Behrens M.D., Erskine C.L., Hartmann L., Dong H., Goode E.L., Kalli K.R., Knutson K.L.* Tumor-infiltrating programmed death receptor-1+ dendritic cells mediate immune suppression in ovarian cancer. *J Immunol.* 2011 Jun 15; 186(12): 6905–13. doi: 10.4049/jimmunol.1100274.
66. *Grohmann U., Fallarino F., Puccetti P.* Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol.* 2003 May; 24(5): 242–8.
67. *Kusume A., Sasahira T., Luo Y., Isobe M., Nakagawa N., Tatsumoto N., Fujii K., Ohmori H., Kuniyasu H.* Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer. *Pathobiology.* 2009; 76(4): 155–62. doi: 10.1159/000218331.
68. *Esche C., Lokshin A., Shurin G.V., Gastman B.R., Rabinowich H., Watkins S.C., Lotze M.T., Shurin M.R.* Tumor's other immune targets: dendritic cells. *J Leukoc Biol.* 1999; 66: 336–44. doi: 10.1002/jlb.66.2.336.
69. *Zou W.* Immunosuppressive networks in the tumour environment and their effect in dendritic cells. *Nat Rev Cancer.* 2005 Apr; 5(4): 263–74. doi: 10.1038/nrc1586.
70. *Kieritsher S.M., Luo J., Dubinett S.M., Roth M.D.* Tumors promote altered maturation and early apoptosis of monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2000; 164: 1269–76. doi: 10.4049/jimmunol.164.3.1269.
71. *Onishi H., Morisaki T., Baba E., Kuga H., Kuroki H., Matsumoto K., Tanaka M., Katano M.* Dysfunctional and short-lived subsets in monocyte-derived dendritic cells from patients with advanced cancer. *Clin Immunol.* 2002; 105: 286–95.
72. *Dieu-Nosjean M.C., Antoine M., Danel C., Heudes D., Wislez M., Poulot V., Rabbe N., Laurans L., Tartour E., de Chaisemartin L., Lebecque S., Fridman W.H., Cadranet J.* Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20; 26(27): 4410–7. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0284.
73. *Gallo O., Libonati G.A., Gallina E., Fini-Storchi O., Giannini A., Urso C., Bondi R.* Langerhans cells related to prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991 Sep; 117(9): 1007–10.
74. *Karpathiou G., Casteillo F., Giroult J.B., Forest F., Fournel P., Monaya A., Froudarakis M., Dumollard J.M., Prades J.M., Peoc'h M.* Prognostic impact of immune microenvironment in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma: Immune cell subtypes, immuno-suppressive pathways and clinicopathologic characteristics. *Oncotarget.* 2017 Mar 21; 8(12): 19310–19322. doi: 10.18632/oncotarget.14242.
75. *Brandwein-Gensler M., Teixeira M.S., Lewis C.M., Lee B., Rolnitzky L., Hille J.J., Genden E., Urken M.L., Wang B.Y.* Oral Squamous Cell Carcinoma: Histologic Risk Assessment, but Not Margin Status, Is Strongly Predictive of Local Disease-free and Overall Survival. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 167–178.
76. *Таширева Л.А., Перельмутер В.М., Манских В.Н., Денисов Е.В., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Завьялова М.В.* Типы иммуновоспалительных реакций как алгоритмы взаимодействия клеток в условиях репаративной регенерации и опухолевого роста. *Биохимия.* 2017; 82(5): 732–748. [Tashireva L.A., Perelmuter V.M., Denisov E.V., Savelieva O.E., Kaygorodova E.V., Zavyalova M.V., Manskikh V.N. Types of immune-inflammatory responses as a reflection of cell-cell interactions under conditions of tissue regeneration and tumor growth. *Biochemistry.* 2017; 82(5): 732–748. (in Russian)].
77. *Rissoan M.C., Soumelis V., Kadowaki N., Grouard G., Briere F., de Waal Malefyt R., Liu Y.J.* Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science.* 1999; 283: 1183–1186. doi: 10.1126/science.283.5405.1183.
78. *Vieira P.L., de Jong E.C., Wierenga E.A., Kapsenberg M.L., Kalinski P.* Development of Th1-inducing capacity in myeloid dendritic cells requires environmental instruction. *J Immunol.* 2000; 164: 4507–4512. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4507.
79. *Labeur M.S., Roters B., Pers B., Mehling A., Luger T.A., Schwarz T., Grabbe S.* Generation of tumor immunity by bone marrow-derived dendritic cells correlates with dendritic cell maturation stage. *J Immunol.* 1999; 162: 168–175.

Поступила/Received 25.04.18
Принята в печать/Accepted 02.08.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Людмила Николаевна Бондарь, врач-патологоанатом, отделение общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код: 2620-1353. ORCID: 0000-0001-6176-5486. Researcher ID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 57200546944.

Любовь Александровна Таширева, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. ORCID: 0000-0003-2061-8417. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400.

Ольга Владимировна Савенкова, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2647-4457. ORCID: 0000-0002-9881-8307. Researcher ID (WOS): C-8258-2012. Author ID (Scopus): 6508141670.

Чойнзонов Евгений Лхамациренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. AuthorID (РИНЦ): 550195 ORCID: 0000-0002-3651-0665. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

Владимир Михайлович Перельмутер, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila N. Bondar, MD, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bondaroncology@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6176-5486. Researcher ID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 57200546944.

Liubov A. Tashireva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2061-8417. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400.

Olga V. Savenkova, MD, PhD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: olsovol@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9881-8307. Researcher ID (WOS): C-8258-2012. Author ID (Scopus): 6508141670.

Evgeny L. Choynzonov, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3651-0665. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

Vladimir M. Perelmutter, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.