

Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований: современные стратегии и клинические перспективы

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, А.П. Меньшенина,
Т.И. Моисеенко, Е.А. Озеркова, Е.И. Сурикова, А.И. Шихлярова

*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63*

Резюме

Иммунотерапевтические вакцины представляют собой перспективное направление в лечении онкологических заболеваний. В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов взаимодействия иммунной системы с опухолевыми клетками и разработке стратегий преодоления опухолевой иммуносупрессии. Цель исследования – систематизировать современные данные о разработке и клиническом применении дендритно-клеточных (ДК) вакцин для лечения гинекологического рака, оценить их эффективность, обозначить ключевые ограничения и перспективные стратегии для повышения противоопухолевого ответа. **Материал и методы.** Для написания литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.RU. **Результаты.** Клинические исследования демонстрируют, что ДК-вакцины способны индуцировать специфический противоопухолевый иммунный ответ, повышая безрецидивную и общую выживаемость у больных гинекологическими раками. Наибольшая эффективность наблюдается при комбинации с химиотерапией, особенно при использовании персонализированных вакцин на основе аутологических опухолевых лизатов или неоантигенов. Однако к ограничениям их широкого использования относятся гетерогенность иммунного ответа, сложность производства и необходимость оптимизации времени введения относительно других методов лечения. **Заключение.** ДК-вакцины представляют собой перспективное направление иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований, но требуют дальнейших исследований для преодоления существующих ограничений. Разработка персонализированных подходов и комбинированных стратегий может значительно повысить их клиническую эффективность.

Ключевые слова: дендритно-клеточные вакцины, гинекологический рак, противоопухолевый иммунный ответ, персонализированные подходы, клиническая эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Бандовкина В.А., e-mail: valerryana@yandex.ru

Для цитирования. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Озеркова Е.А., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И. Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований: современные стратегии и клинические перспективы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):147–159. doi: 10.18699/SSMJ20250614

Dendritic cell vaccines in immunotherapy of gynecological malignancies: current strategies and clinical perspectives

Е.М. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Neskubina, A.P. Menshenina, T.I. Moiseenko,
Е.А. Ozerkova, Е.И. Surikova, А.И. Shikhlyarova

*National Medical Research Centre for Oncology of Minzdrav of Russia
344037, Rostov-on-Don, 14 line st., 63*

Abstract

Immunotherapeutic vaccines are a promising direction in the treatment of oncological diseases. In recent years, significant progress has been made in understanding the mechanisms of interaction between the immune system and tumor

cells and in developing strategies to overcome tumor immunosuppression. Aim of the study was to systematize modern data on the development and clinical use of dendritic cell (DC) vaccines for the treatment of gynecological cancer, evaluate their effectiveness, identify key limitations and promising strategies for enhancing the antitumor response. **Material and methods.** The PubMed, Google Scholar and eLIBRARY.RU databases were used to write the literature review. **Results.** Clinical studies demonstrate that DC vaccines are capable of inducing a specific antitumor immune response, increasing relapse-free and overall survival in patients with gynecological cancers. The greatest efficiency is observed in combination with chemotherapy, especially when using personalized vaccines based on autologous tumor lysates or neoantigens. However, limitations to their widespread use include response heterogeneity, manufacturing complexity, and the need to optimize the timing of administration relative to other treatments. **Conclusions.** DC vaccines represent a promising direction for immunotherapy of gynecologic malignancies, but require further research to overcome current limitations. The development of personalized approaches and combination strategies could significantly improve their clinical effectiveness.

Key words: dendritic cell vaccines, gynecological cancer, antitumor immune response, personalized approaches, clinical efficacy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Bandovkina V. A., e-mail: valerryana@yandex.ru

Citation. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Ozerkova E.A., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I. Dendritic cell vaccines in immunotherapy of gynecological malignancies: current strategies and clinical perspectives. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(6):147–159. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250614

Введение

Согласно современным данным, злокачественные опухоли репродуктивной системы в Российской Федерации являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости у женщин, их суммарная доля превышает 35 %, при этом рак яичников и шейки матки часто диагностируются на поздних стадиях (III–IV), что приводит к высокой летальности в течение первого года после постановки диагноза (6,9 % при раке эндометрия, 11,7–15,9 % при раке шейки матки и яичников) [1]. Несмотря на прогресс в хирургическом лечении, химио- и лучевой терапии, пятилетняя выживаемость при запущенных формах гинекологических раков остается неудовлетворительной: 20 % для рака яичников и менее 17 % для метастатического рака эндометрия [2]. Это подчеркивает необходимость разработки новых методов лечения, способных преодолеть резистентность опухолей и улучшить долгосрочные результаты.

Современная онкология рассматривает иммунотерапию как важный метод лечения, дополняющий хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию. Центральное место в этом новом подходе занимают дендритные клетки (ДК), которые обладают способностью презентовать антигены. Эта способность используется для модуляции Т- и В-клеточного иммунитета, что представляет собой новаторскую стратегию борьбы с раком [3]. Хотя первые исследования

ДК-вакцин начались еще в конце XX в., их клиническое применение стало активно развиваться лишь в последние десятилетия, особенно в контексте гинекологических злокачественных новообразований.

В обзоре [4], посвященном применению адаптивной клеточной терапии в онкологии, представлены данные о проведении клинических испытаний переносимости и эффективности аутологичной ДК-вакцины у больных с меланомой кожи и почечно-клеточным раком. Показано, что вакцинотерапия аутологичными ДК малоэффективна у больных с метастатической меланомой, устойчивой к стандартной лекарственной терапии, однако повышала безрецидивную выживаемость по сравнению с группой наблюдения.

Последние достижения в области стратегий, направленных на активацию иммунной системы для борьбы с онкологическими заболеваниями, позволили рассматривать иммунотерапию как перспективный вариант лечения рака. Доказательства того, что рак может вызывать опухоль-специфические иммунные реакции, дополнительно стимулировали разработку терапевтических вакцин [5]. Однако клиническая эффективность противоопухолевых вакцин снижается из-за отсутствия широко экспрессируемых опухолевых антигенов при многих видах рака. В этой связи для создания поликлональных индивидуализированных противоопухолевых вакцин используются аутологичные опухолевые клетки,

что позволяет решить проблему отсутствия универсально экспрессируемых опухолевых антигенов и избежать риска иммунного уклонения при лечении, направленном на отдельные антигены. Неоантигены могут быть высокоиммуногенными, но иммуносупрессивные механизмы, развивающиеся во время прогрессирования рака, ослабляют эффективный противоопухолевый иммунный ответ [6].

Усилия по преодолению иммуносупрессивного действия опухолевого микроокружения при разработке вакцин на основе клеток включают *ex vivo* генетическую модификацию опухолевых клеток или электропорацию / совмещение с лизатом опухолевых клеток / инкубирование персонализированных пептидов с аутологичными ДК [7]. Несмотря на многообещающие результаты этих подходов, их клиническое применение было ограничено длительными и сложными производственными процессами [6].

Биология дендритных клеток и механизмы действия ДК-вакцин

ДК играют ключевую роль в иницировании противоопухолевых иммунных реакций и, таким образом, считаются перспективной мишенью для иммунотерапии рака. В клинической практике в качестве источника ДК обычно используются моноциты, полученные от пациентов. Однако, несмотря на благоприятный профиль токсичности, переносимости и иммуногенности при вакцинации ДК, полученными из моноцитов, у пациентов наблюдается низкая объективная клиническая реакция. Естественные (первичные) ДК по сравнению с ДК, полученными из моноцитов *in vitro*, обладают более высокой способностью представлять антигены, активировать Т-клетки и мигрировать [8]. Однако циркулирующие ДК встречаются редко (менее 1,0 % мононуклеарных клеток периферической крови), и для введения пациенту в терапевтических целях повторных доз вакцины требуется получение достаточного количества естественных ДК путем их многократной крупномасштабной изоляции методом лейкофереза. Понимание биологии ДК позволило разработать различные стратегии их применения в иммунотерапии, включая создание вакцин на основе опухолевых антигенов [8].

История клинического применения ДК-вакцин берет начало в 1996 г. Согласно данным реестра ClinicalTrials.gov, на сегодняшний день зарегистрировано более 400 клинических испытаний, посвященных изучению терапевтического потенциала ДК-вакцин при различных онкологических заболеваниях. До июня 2014 г. клинические испытания на основе дендритных клеток проводились

только для четырех типов опухолей – меланомы, рак предстательной железы, злокачественная глиома и почечно-клеточный рак [9]. В период с 2014 по 2017 г. в 43 рецензируемых публикациях были представлены результаты клинических испытаний ДК-вакцин при различных видах рака [10]. Анализ клинических данных свидетельствует, что стабильное состояние достигнуто у 30–40 % пациентов, а частичный или полный ответ (согласно критериям RECIST) продемонстрирован лишь у небольшого числа больных. В 2017–2019 гг. опубликовано 34 статьи, в которых предлагались дополнительные стратегии для повышения эффективности вакцин на основе ДК [11]. Несмотря на значительное количество исследований, клиническая эффективность ДК-вакцин остается вариабельной, что требует дальнейшей оптимизации их применения.

Настоящий обзор основан на комплексном анализе данных, полученных из 47 рецензируемых научных работ, опубликованных в период с 2009 по 2025 г. Для формирования доказательной базы исследования был проведен систематический поиск в международных базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.RU с использованием следующих ключевых терминов: «дендритные клетки» (dendritic cells), «вакцины» (vaccines), «иммунотерапия» (immunotherapy), «рак яичников» (ovarian cancer), «рак эндометрия» (endometrial cancer). Критериями отбора публикаций являлись их научная значимость, релевантность тематике исследования и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Цель исследования – систематизировать современные данные о разработке и клиническом применении ДК-вакцин для лечения гинекологического рака, оценить их эффективность, обозначить ключевые ограничения и перспективные стратегии для повышения противоопухолевого ответа.

Клинические исследования ДК-вакцин при раке яичников

Рак яичников остается одним из наиболее летальных гинекологических злокачественных новообразований. Согласно последним данным Американского онкологического общества, в США ежегодно диагностируется около 20 890 новых случаев рака яичников, от которого умирают 12 730 женщин. Выживаемость при раке яичников остается низкой: пятилетняя относительная выживаемость составляет всего 51 %, что значительно ниже, чем при многих других онкологических заболеваниях. Это связано с тем, что большинство случаев выявляются на поздних

стадиях – лишь 20 % опухолей диагностируются на локализованной стадии, когда пятилетняя выживаемость достигает 93 %, тогда как при отдаленных метастазах этот показатель падает до 31 % [2].

Современный стандарт лечения, включающий циторедуктивную хирургию и платиносодержащую химиотерапию, хотя и позволяет достичь первичной ремиссии, характеризуется высоким (до 75 %) уровнем рецидивирования с последующим развитием резистентности к терапии. При общей пятилетней выживаемости пациентов с раком яичников на поздней стадии, составляющей всего 20 %, потребность в устойчивых и эффективных методах лечения крайне высока. Несмотря на достижения в области иммуноонкологии, существующие методы иммунотерапии пока не демонстрируют значимого клинического эффекта. В этом контексте особый интерес представляют вакцины на основе ДК, рассматриваемые в качестве перспективного направления для дополнения стандартных протоколов лечения [12].

В 2010 г. Sipuleucel-T стала первой ДК-вакциной, одобренной FDA для лечения метастатического рака предстательной железы (Phase III IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment, NCT00065442)), что послужило стимулом для дальнейших исследований вакцинотерапии при раке различной локализации. Протестированы различные вакцины на основе ДК при раке яичников, которые показали увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ [13, 14].

Производство ДК-вакцин включает три ключевых этапа: выделение клеток-предшественников методом афереза; *in vitro* дифференцировка и активация незрелых ДК цитокиновыми коктейлями (GM-CSF, IL-4) и TLR-агонистами; антигенная нагрузка опухолеспецифичными пептидами, белками или лизатами. Готовый продукт вводят пациенту после контроля качества. Современные исследования оптимизируют каждый этап для повышения иммуногенности вакцин [15].

Ключевые клинические исследования ДК-вакцин

О.Е. Rahma et al. в рамках пилотного клинического исследования II фазы эффективности иммунизации пептидом HLA-A2 p53:264-272 оценивали использование двух подходов к вакцинации: группа А – подкожная инъекция 1000 мкг пептида в сочетании с монтанидом и GM-CSF, и группа В – системная внутривенная доставка аутологичных моноцит-производных ДК, обработанных пептидом. В исследовании принимали участие 21 пациентка с карциномой яичников, разделен-

ные на две группы: 14 женщин – в группе А, 7 – в группе В [13]. Хотя целью исследования не было прямое сравнение двух групп, при последующем анализе авторы не обнаружили между ними различий в иммунных реакциях. Два способа вакцинации вызвали специфический иммунный ответ на пептид p53 у одинакового числа пациенток: 69 % в группе А и 83 % в группе В. Кроме того, изменения в профиле Т-клеточных подтипов, включая Т-клетки памяти, центральные и периферические Т-лимфоциты, а также Т-регуляторные клетки (Treg), при использовании двух способов вакцинации были сопоставимы. Авторы также обнаружили, что вакцинация любым из этих способов безопасна и сопровождается незначительными побочными эффектами (1-й и 2-й степени) [13].

J.L. Tanyi et al. провели пилотное клиническое исследование персонализированной вакцины, созданной на основе аутологичных ДК, обработанных лизатом аутологичных опухолевых клеток, которую вводили интранодально пациенткам с рецидивирующим раком яичников, ранее не получавшим иммунотерапию и лечение препаратами платины. Лизат опухолевых клеток применялся отдельно (когорты 1, $n = 5$), в сочетании с бевацизумабом (когорты 2, $n = 10$) или с бевацизумабом и низкими дозами циклофосфамида (когорты 3, $n = 10$) до прогрессирования заболевания или истощения запасов вакцины. В общей сложности введено 392 дозы вакцины без каких-либо серьезных побочных эффектов. Вакцинация вызывала Т-клеточные реакции на аутологичный опухолевый антиген, с которыми было связано значительное увеличение продолжительности жизни, усиливала Т-клеточные реакции на мутировавшие неопитопы, полученные в результате соматических мутаций в опухоли, включая прайминг Т-клеток на ранее нераспознанные неопитопы, а также на новые клоны Т-клеток с заметно более высокой авидностью к ранее распознанным неопитомам. Авторы пришли к выводу, что использование окисленного лизата цельной опухоли в вакцине ДК безопасно и эффективно для выработки широкого противоопухолевого иммунитета, включая опухолеспецифичные неопитогены, и требует дальнейшего клинического тестирования [14].

J.L. Tanyi et al. в исследовании I фазы предложили инновационный подход к усилению эффективности ДК-вакцины у 30 пациенток с рецидивирующим раком яичников. Ученые выдвинули гипотезу, что сочетанное применение ацетилсалициловой кислоты и низких доз IL-2 с режимом OCDC-Bev-Cy (окисленный опухолевый лизат + бевацизумаб + циклофосфамид) может

потенцировать противоопухолевый иммунный ответ. Подтверждением гипотезы в клинической когорте явилась индукция специфического Т-клеточного ответа, коррелирующая с улучшением времени до прогрессирования и ОВ. В экспериментальной модели рака яичников (ID8) зафиксированы увеличение продолжительности жизни (медиана выживаемости 185 дней в группе комбинированной терапии и 134,5 дней в контроле), количества Т-клеток, инфильтрирующих опухоль и вырабатывающих перфорин, числа неоантиген-специфичных Т-клеток CD8⁺, а также снижение экспрессии эндотелиального лиганда Fas и количества Treg, инфильтрирующих опухоль. Полученные данные не только подтвердили эффективность предложенного комбинированного подхода, но и валидировали модель ID8 как прогностическую платформу для доклинических исследований терапии рака яичников [16].

Перспективные разработки ДК-вакцин

Исследование S.W. Lee et al. продемонстрировало превосходство ДК CD8 α^+ – аналога человеческих ДК CD141⁺ – над ДК моноцитарного происхождения (CD11c⁺CD80⁺CD86⁺) в модели эпителиального рака яичников у мышей. ДК CD8 α^+ Clec9a⁺ были получены из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и показали следующие эффекты: снижение опухолевой нагрузки, включая уменьшение объема асцита и количества опухолевых имплантатов; дозозависимое увеличение выживаемости; уменьшение доли иммуносупрессивных клеток (миелоидных супрессорных клеток (MDSC) и Treg); повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-12 и IFN- γ); усиление инфильтрации опухоли лимфоцитами (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺). Полученные данные подтверждают, что CD141⁺-подобные ДК (мышинные CD8 α^+ ДК) обладают значительным потенциалом для разработки новых методов иммунотерапии эпителиального рака яичников [17].

J. Guo et al. продемонстрировали терапевтический эффект вакцины, состоящей из силифицированных злокачественных клеток, представляющих лиганды Toll-подобного рецептора (TLR), на сингенных моделях серозного рака яичников высокой степени злокачественности. Используя высокодифференцированные сингенные модели рака яичников у мышей, авторы демонстрируют успешную индукцию защитного антиген-специфического Т-клеточного иммунитета и полное уничтожение сформировавшихся опухолей у вакцинированных мышей. Хотя эти эксперименты показывают эффективность силифицированных клеточных вакцин при раке яичников, этот модульный подход к разработке противораковых

вакцин может быть широко адаптирован для других типов опухолей. Авторы предлагают метод биоминерализации опухолевых клеток с помощью аморфного диоксида кремния (SiO₂). Этот процесс не требует фиксации альдегидами, что улучшает биосовместимость, а модификация поверхности силифицированных клеток агонистами Toll-подобных рецепторов (TLR) – CpG (TLR9-лиганд) и MPL (TLR4-лиганд) способствует усилению иммуногенности. В результате полученные лиганды активируют ДК, улучшают фагоцитоз и презентацию антигенов, что приводит к сильному Th1-опосредованному противоопухолевому иммунитету. Авторы показывают высокую эффективность полученной вакцины, возможность ее создания из асцитной жидкости пациентов, обезвоживания и хранения при комнатной температуре без потери эффективности, а также указывают на возможности комбинирования полученной вакцины с химиотерапией препаратами платины. Метод открывает перспективы для индивидуализированного лечения рака с потенциалом применения не только при раке яичников, но и других злокачественных опухолях [18].

В исследовании S. Cheng et al. разработали биомиметическую нановакцину (Mini-DC) на основе ДК для иммунотерапии рака яичников. Ученые создали синтетический аналог ДК – наночастицы, покрытые мембранами настоящих ДК: ядро содержит биоразлагаемый полимер PLGA, загруженный интерлейкином-2 (IL-2), а оболочка – мембраны ДК, «натренированных» на опухолевых антигенах. Авторы показали, что Mini-DC вызывает усиленный Т-клеточный ответ по сравнению с ДК как *in vitro*, так и *in vivo*, что может быть связано с эффектом наноразмера. Ученые полагают, что Mini-DC – это прорывной подход в иммунотерапии рака, сочетающий преимущества нанотехнологий и естественных иммунных механизмов. Он решает ключевые проблемы традиционных ДК-вакцин и демонстрирует высокую эффективность в доклинических моделях [19].

За последние 20 лет ДК-вакцины для лечения рака яичников чаще всего тестировались в рамках поддерживающей терапии с другими препаратами или без.

D. Cibula et al. представили отчет о клиническом исследовании II фазы (SOV02), посвященном оценке эффективности и безопасности вакцины на основе дендритных клеток (DCVAC/OvCa) в комбинации с химиотерапией (карбоплатин + гемцитабин) по сравнению с монокимиотерапией (контрольная группа) у пациенток с рецидивирующим платиночувствительным раком яичников. Оказалось, что DCVAC/OvCa не увеличивала частоту нежелательных явлений по сравнению с

химиотерапией. В обеих группах преобладали характерные для химиотерапии гематологические токсичности: тромбоцитопения (64,9 % против 80,6 %), анемия (64,9 % против 67,7 %) и нейтропения (59,5 % против 67,7 %) в группах DCVAC/OvCa и контроля соответственно. Лишь у 16,2 % пациенток в экспериментальной группе отмечались связанные с вакциной побочные эффекты, преимущественно легкой степени тяжести (ригидность живота, эритема в месте инъекции). Результаты исследования показали тенденцию к улучшению ОБ в группе DCVAC/OvCa, хотя и без продления ВБП. Причина, по которой DCVAC/OvCa продлевает ОБ, но не ВБП, до конца не ясна. Авторы предполагают, что DCVAC/OvCa вызывает отсроченный, но стойкий противораковый иммунный ответ, который не сразу замедляет прогрессирование опухоли, но продлевает жизнь пациенток [20].

По данным 2025 г. на ClinicalTrials.gov зарегистрировано 27 клинических исследований (КИ) (по запросу «рак яичников» и «дендритная клеточная вакцина»). Двенадцать КИ завершены, три КИ находятся в стадии активного набора участников, три КИ еще не начали набор участников, три КИ в подготовительной фазе получения этических одобрений и подготовки центров, три КИ сняты с исследования, а статус трех испытаний неизвестен.

Применение ДК-вакцин при раке эндометрия

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, поражающим женскую репродуктивную систему. Пятая часть случаев диагностируется на поздней стадии (III или IV стадия), при которой пятилетняя ОБ составляет всего 68 и 17 % соответственно. От 10 до 19 % случаев рака эндометрия считаются опухолями высокого риска. Эти опухоли можно разделить на высокодифференцированные эндометриоидные и неэндометриоидные. Они обладают высоким потенциалом для лимфоваскулярного и гематогенного метастатического распространения и, таким образом, являются основной причиной смерти от рака эндометрия [21].

В настоящее время карцинома эндометрия представляет собой единственное заболевание, заболеваемость и смертность от которого растут. За последние 30 лет общая заболеваемость выросла на 132 %, что отражает рост распространенности факторов риска, в частности ожирения и старения населения [22].

Лечение заболевания на ранней стадии заключается в хирургическом вмешательстве с

адьювантной лучевой терапией или химиотерапией, или без них, в зависимости от стратификации риска на основе клинико-патологических и молекулярных характеристик [23]. В отличие от благоприятного прогноза для большинства пациентов с ранними I–II стадиями заболевания, при которых пятилетняя выживаемость составляет 75–92 %, при метастатическом раке на момент постановки диагноза она менее 20 %, что отражает отсутствие значительных успехов в системной терапии этого заболевания [11].

Последние разработки в области молекулярной классификации карцином эндометрия, представленные в Атласе генома рака (TCGA), разделили эндометриоидные карциномы на четыре молекулярных подтипа с ограниченным пересечением в зависимости от: полимераза эпсилон (POLE), нестабильности микросателлитов (MSI), высокого числа копий (с мутацией p53) или низкого числа копий. Из этих подтипов на долю высокого числа копий с мутацией p53 приходится 20–25 % всех случаев рака эндометрия. Эта подгруппа рака эндометрия с мутацией p53 часто имеет схожий прогноз и общие клинические признаки с серозной карциномой эндометрия (SEC). По сравнению с другими молекулярными подтипами рака эндометрия эта подгруппа имеет наихудший прогноз как с точки зрения ВБП, так и ОБ [24].

В опухолях шейки матки и эндометрия были обнаружены опухолеспецифичные лимфоциты (ОСЛ), имеющие прогностическое значение. В частности, при РЭ выявлена значимая корреляция между инфильтрацией иммунных клеток и клиническими исходами. Было показано, что цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты (CTL) ассоциированы с лучшей ОБ, особенно при РЭ II типа; высокое соотношение CD8⁺/FoxP3⁺ (CTL/Treg) независимо предсказывает увеличение безрецидивной выживаемости при РЭ I типа. CD45R0⁺ связаны со снижением частоты рецидивов и улучшением ОБ при РЭ II типа.

Прогностическая значимость иммунных популяций клеток различается в зависимости от типа РЭ. Для эндометриоидного РЭ (I типа) благоприятный прогноз определяет высокое соотношение CTL/Treg, в то время как для высокозлокачественного РЭ II типа (серозный/светлоклеточный) ключевым независимым фактором является уровень CTL (CD8⁺). Данное наблюдение, наряду с выраженным иммунным ответом, характерным для РЭ, делает это заболевание перспективным кандидатом для применения иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек и вакцины [25].

Терапевтическая вакцинация ДК – это имму-

нотерапевтический подход, который может стать рациональным дополнением к лечению таких пациентов. Более 200 клинических испытаний показали, что его применение безопасно и наблюдается значительный клинический эффект [26]. Для повышения эффективности этого вида иммунотерапии крайне важно оптимизировать состав вакцины, а также способ введения и время в отношении других методов лечения.

В обширном обзоре С. Di Tucci et al. обобщаются клинические данные по иммунотерапии и таргетной терапии РЭ, а также приводятся результаты клинических испытаний, актуальных на момент проведения разработок. Исследование проводилось посредством анализа доклинических и клинических данных с использованием таких ключевых слов, как: иммунная среда, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, экспрессия программируемой смерти-1 (PD-1)/лиганда программируемой смерти-1 (PD-L1), ингибиторы иммунных контрольных точек, антитела против PD-1/PD-L1 и др. [27]. К сожалению, большинство ранних исследований терапевтических противораковых вакцин показали ограниченную эффективность при злокачественных опухолях в гинекологии [28].

А. Harari et al. впервые применили персонализированную вакцину PEP-DC на основе аутологичных дендритных клеток, нагруженных неоантигенными пептидами, в комбинации с платиновой химиотерапией у пациентки с рецидивирующим p53-мутантным серозным раком эндометрия. Лечение оказалось безопасным, с основными побочными эффектами в виде гематологической токсичности 3-й степени. После пяти циклов химиотерапии и девяти доз вакцины зафиксирован полный ответ по данным визуализации и нормализации СА-125. ВБП (13 месяцев) превысила таковую при первичной терапии (11 месяцев). Иммунологический анализ подтвердил иммуногенность вакцины: выявлены Т-клеточные ответы против вакцинных неопитопов (TGIF2, ALDH1B1) и перекрестно-реактивного эпитопа MYH14, опосредованные CD4⁺ Т-клетками. С увеличением числа вакцинаций наблюдалось усиление полифункциональности Т-клеток. Результаты демонстрируют потенциал PEP-DC для индукции устойчивого иммунного ответа и клинической пользы при агрессивных опухолях [21].

В исследовании J. Feng et al. изучены потенциальные опухолевые антигены для мРНК-вакцин против карциномы эндометрия. С помощью мультиомического анализа на роль опухолевых агентов были выявлены четыре кандидата (PGR, RBPJ, PARVG, MSX1), ассоциированные с улуч-

шением ОВ и ВБП. Кластерный анализ выделил два иммунных подтипа: С2 (благоприятный прогноз, MSI-H, высокая мутационная нагрузка, «горячий» фенотип) и С1 (противоположные характеристики). Различия между подтипами включали экспрессию иммуномодуляторов, особенности микроокружения и инфильтрацию иммунными клетками. Результаты показывают перспективность выявленных антигенов для разработки вакцин, а подтип С2 – для иммунотерапии [29].

Эффективность ДК-вакцины в значительной степени определяется оптимальным временным включением в общий курс терапии. Критическим ограничением данного метода являются механизмы иммунного уклонения, выработанные злокачественными клетками, что требует разработки рациональных комбинаторных стратегий. Недавно было показано, что химиотерапия на основе препаратов платины значительно снижает популяцию миелоидных супрессорных клеток (MDSC), играющих ключевую роль в защите опухолевых клеток от иммунного ответа [30].

Считается, что цисплатин подавляет STAT6-опосредованную регуляцию PD-L2 *in vitro*, хотя клиническая значимость этого эффекта требует дальнейшего изучения [31]. Такие иммуномодулирующие свойства химиотерапевтических агентов создают теоретическую основу для: синергичного взаимодействия с ДК-вакцинацией, преодоления локальной иммуносупрессии и усиления противоопухолевого иммунного ответа.

Иммуногенность и безопасность комбинированной терапии ДК-вакцинацией и платиносодержащей химиотерапией при раке эндометрия: результаты фазы I/II исследования

В проведенном исследовании I/II фазы В. J. Koenen et al. была оценена иммунологическая эффективность и безопасность комбинированного подхода, сочетающего нагруженные дендритные клетки (нДК) с платиносодержащей химиотерапией у пациенток с раком эндометрия [32]. В качестве антигенных мишеней были выбраны Mucin-1 и Survivin, на основании их сходства с антигенами опухолей эндометрия. Авторы проводили нДК-вакцинации на 14-й день после химиотерапии, основываясь на предыдущих исследованиях, которые показали, что баланс между супрессивными и эффекторными иммунными клетками в это время оптимален для выработки сильного иммунного ответа на вакцину [33]. Выводами настоящего исследования явилось то, что цисплатин избирательно снижает количество супрессорных клеток М-MDSC через две недели, когда количество провоспалительных и эффекторных иммунных клеток восстанавливается, и

показали, что такая же динамика наблюдается в ответ на карбоплатин/паклитаксел. Т.е. при комбинированном применении лучшим моментом для введения любой терапевтической противоопухолевой вакцины является период через 14 дней после химиотерапии на основе препаратов платины. В заключение авторы указывают, что терапевтическая вакцинация ДК может быть безопасно совмещена с традиционной химиотерапией у пациентов с метастатическим раком эндометрия.

Е. Kalogera et al. представили результаты первой фазы клинических испытаний на пациентах с метастатическими злокачественными новообразованиями в гинекологии, в ходе которых оценивалась безопасность препарата АВ160 (наноиммуноконъюгата размером 160 нм, состоящий из наночастиц наб-паклитаксела (ABX), ковалентно связанного бевацизумабом (BEV) для адресной доставки в ткани, экспрессирующие высокий уровень VEGF). Основной целью исследования являлась комплексная оценка безопасности, токсичности и фармакокинетических характеристик инновационного лекарственного конъюгата для терапии злокачественных новообразований, изначально чувствительных к паклитакселу, но развивающих резистентность в ходе лечения. Авторы выдвинули гипотезу, что направленная доставка паклитаксела в опухолевое микроокружение посредством конъюгирования наночастиц ABX с анти-VEGF антителом (BEV) позволит преодолеть устойчивость к таксановым препаратам. Было обнаружено, что препарат АВ160 безопасен и хорошо переносится, при этом не наблюдалось дозозамещающей токсичности при дозах паклитаксела на 50 % выше (ABX 150 мг/м²), чем указано в инструкции по применению коммерческого ABX (100 мг/м²). Частота ответа опухоли на лечение составила 36,8 % (95 % ДИ 16,3 – 61,6) среди 19 пациентов с диагностируемым заболеванием; ответ наблюдался как у больных раком эндометрия, так и у пациенток с платинорезистентным раком яичников. В совокупности результаты этого исследования подтверждают необходимость дальнейшего клинического тестирования АВ160 для лечения пациентов с рецидивирующими или метастатическими гинекологическими злокачественными новообразованиями [34].

ДК-вакцины при раке шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) является основной причиной смерти от рака среди женщин во всем мире и продолжает оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей женщин среднего возраста, особенно в странах с ограниченными ресурсами [35]. Вероятность излечения от рака шейки матки составля-

ет 90 % на ранних стадиях заболевания. Однако на поздних стадиях (IIIb и выше) этот показатель снижается до 20 % [36]. Поэтому по-прежнему крайне необходимы новые терапевтические стратегии, эффективные для уменьшения опухолевой массы.

Д.И. Водолажским и соавт. был разработан протокол получения зрелых дендритных клеток (ДК) из мононуклеарных клеток периферической крови (МНК) доноров и пациенток с РШМ для создания ДК-вакцин. Методика включала выделение моноцитов с последующей их дифференцировкой в ДК с использованием цитокинового коктейля (GM-CSF, IL-4 и TNF- α). Иммунофенотипический и морфологический анализ показал, что к 9-му дню культивирования происходила потеря моноцитарных маркеров (CD14, CD1a) появлялась экспрессия характерных для зрелых ДК маркеров (CD83 – 99,6 %, CD86 – 99,9 %) клетки приобретали типичную дендритную морфологию (полигональную форму с множеством отростков). Примечательно, что добавление лизата клеточной линии HeLa в последние 48 часов культивирования не только не ингибировало дифференцировку ДК, но и, по-видимому, стимулировало этот процесс [37].

В клинических исследованиях оценивали эффективность ДК-вакцин у пациенток с РШМ. Вакцины получали путем дифференцировки моноцитов из мононуклеарных клеток периферической крови пациенток с использованием цитокинов GM-CSF, IL-4 и TNF- α . Наибольшая терапевтическая эффективность наблюдалась у первичных больных РШМ IIIb-IV стадий: У 10 пациенток (83,3 %) отмечена объективная регрессия опухоли (полная или частичная); медиана времени без прогрессирования составила 35,9 месяца; средняя ОВ достигла 41,2 месяца; пятилетняя выживаемость – 33,3 %. В группе с рецидивными формами РШМ ($n = 10$) стабилизация заболевания достигнута у шести пациенток (60 %) прогрессирование сохранилось у двух пациенток (20 %) медиана времени без прогрессирования – 15,8 месяца; средняя выживаемость – 32 месяца. У инкурабельных пациенток IVb стадии ($n = 5$, ECOG 4) во всех случаях достигнута временная стабилизация (6–12 месяцев), медиана времени без прогрессирования – 9,2 месяца, средняя выживаемость – 14,8 месяца. Полученные данные позволяют предположить, что ДКВ, как в монорежиме, так и в комбинации со стандартной терапией, могут быть перспективным подходом для лечения запущенных форм РШМ [38].

Большинство случаев рака шейки матки ассоциировано с вирусом папилломы человека (ВПЧ), что приводит к экспрессии вирусных он-

копротеинов Е6 и Е7 в опухолевых клетках [39]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что дендритные клетки, активированные лизатом ВПЧ-позитивных опухолей (TLDC), способны индуцировать специфический иммунный ответ против аллогенных опухолевых клеток. Безопасность аутологичных TLDC была подтверждена в рандомизированном клиническом исследовании I фазы [40]. В данном исследовании особенно показателен случай пациентки, получившей 3 дозы ДК-вакцины с последующей химиотерапией цисплатином. Была достигнута полная регрессия как первичного очага, так и метастатических поражений в легких. На момент публикации наблюдается длительная ремиссия без признаков заболевания.

В исследовании Н. Dhandapani et al. установлено, что зрелые ДК, полученные *in vitro*, устойчивы к воздействию цисплатина, сохраняя при этом фенотипические характеристики и миграционную активность. Интересно, что, хотя высокие дозы цисплатина вызывали гибель пролиферирующих клеток в кокультурах ДК и Т-лимфоцитов, данный эффект оказался статистически незначимым. Анализ цитокинового профиля выявил выраженный Th1-иммунный ответ, о чем свидетельствовала повышенная секреция IL-12 и IFN- γ в супернатантах кокультур. Примечательно, что цисплатин не оказывал ингибирующего действия на пролиферацию Т-клеток. Более того, у 33 % пациенток (1 из 3) наблюдалось снижение уровня IL-10, уменьшение количества Treg (FOXP3⁺), усиление продукции IFN- γ . Эти данные позволяют предположить, что комбинация ДК-иммунотерапии со стандартной химиотерапией цисплатином может потенцировать противоопухолевый иммунный ответ у пациенток с прогрессирующим раком шейки матки (\geq III стадии) [41].

Показано, что опухолеассоциированный антиген SPAG9 связан с раком шейки матки [42]. У большинства пациенток развивается гуморальный иммунный ответ на белок SPAG9, что указывает на его высокую иммуногенность и перспективность в качестве мишени для таргетной терапии. В исследовании Н. Dhandapani et al. подтверждена универсальная экспрессия белка SPAG9 во всех гистотипах рака шейки матки и на всех стадиях заболевания. Авторы установили, что оптимальная концентрация рекомбинантного rhSPAG9 для праймирования ДК составляет 750 нг/мл в комбинации с провоспалительными цитокинами. Полученные клетки (SPDC) экспрессировали маркеры созревания и костимуляции, обладали повышенной миграционной способностью и индуцировали Th1-реакцию как у аллогенных, так и у аутологичных реципиентов, увеличивая пролиферацию цитотоксических

Т-лимфоцитов CD8⁺ по сравнению с Т-хелперами. При этом цисплатин, который используется в качестве стандартного химиотерапевтического средства для лечения рака шейки матки, не снижал эффективность SPDC, и в концентрациях 150 и 200 мкМ не оказывал существенного влияния на пролиферацию Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺. Полученные данные обосновывают перспективность комбинированного применения SPDC-вакцин со стандартной химиотерапией цисплатином [43].

Воздействие на вирусные онкопротеины Е6 и Е7 вируса папилломы человека (ВПЧ) является новой стратегией иммунотерапии рака шейки матки и связано с устранением вызванных им поражений. J. Feng et al. разработали химерный белок EDA-E7, сочетающий домен EDA фибронектина (лиганд TLR4) и онкопротеин Е7 ВПЧ. Этот белок индуцирует созревание ДК и запускает специфический CD8⁺-Т-клеточный ответ. Эффект усиливается при комбинации с агонистами TLR (анти-CD40, поли(I:C), R848, CpG2216). *In vitro* EDA-E7-активированные ДК стимулировали Т-клетки, что подтверждено секвенированием РНК и анализом цитотоксичности. Результаты указывают на перспективность вакцины EDA-E7 для терапии рака шейки матки [44].

Мультиэпитопные вакцины, использующие иммуноинформатический подход, перспективны для борьбы с опухолями и вирусными инфекциями благодаря своей высокой специфичности, безопасности и стабильности, а также низкой стоимости разработки. В исследовании S.E. Pratiwi et al. получена инновационная мультиэпитопная вакцина против рака шейки матки на основе онкопротеинов Е6 и Е7 ВПЧ 16-го и 18-го типов. Методология включала использование компьютерного иммуноинформатического анализа. Полученная вакцина обладала антигенными, иммуногенными, неаллергенными, нетоксичными, стабильными и растворимыми свойствами. Кроме того, она эффективно взаимодействовала с TLR2 и TLR4, демонстрируя высокую связывающую способность. Вычислительный анализ показал, что вакцина может вызывать иммунный ответ за счет повышения уровня цитокинов после третьей инъекции, выработки антител, активации В- и Т-клеток памяти и увеличения количества ДК. Новая мультиэпитопная вакцина на основе Е6 и Е7 является многообещающим кандидатом для борьбы с ВПЧ-инфекциями и связанным с ними раком шейки матки. Для подтверждения эффективности и безопасности вакцины необходимы дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo* [45].

ВПЧ Е5 – это онкопротеин, который в основном экспрессируется в предраковых поражен-

ях, что делает его важной мишенью для вакцин, предотвращающей или излечивающей рак шейки матки. О. Badillo-Godines et al. исследовали терапевтический потенциал конъюгата анти-DEC-205:16E5 (белок E5 ВПЧ-16, связанный с антителом к рецептору DEC-205) в мышинной модели опухолей, индуцированных ВПЧ-16. Иммунизация конъюгатом привела к 70%-й выживаемости, тогда как в контрольной группе все животные погибли к 30-му дню. Конъюгат индуцировал 16E5-специфичные Т-клетки памяти Th1/Th17-профиля, причем как CD4-, так и CD8-позитивные Т-клетки участвовали в защитном ответе. Комбинация с анти-PD-1 замедлила рост опухоли более чем на 20 дней. Результаты демонстрируют перспективность нацеливания на DEC-205 и E5, особенно в комбинации с иммунотерапией, для лечения ВПЧ-ассоциированных опухолей [46].

Заключение

ДК-вакцины представляют собой перспективное направление в иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований, демонстрируя потенциал в усилении противоопухолевого иммунного ответа. Клинические исследования подтверждают их эффективность на фоне химиотерапии, особенно при раке яичников и эндометрия. Комбинированное применение ДК-вакцин с платиносодержащими схемами (карбоплатин, цисплатин) способствует снижению иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения (уменьшение популяции MDSC и Treg), индукции специфического Т-клеточного ответа против опухолевых антигенов и неопластических, увеличению ОВ, несмотря на ограниченное влияние на ВВП. К сожалению, в настоящее время большинство КИ гинекологических ДК-вакцин проведено в небольших когортах и требует дальнейшей валидации. Ключевыми ограничениями применения ДК-вакцин при гинекологических раках являются трудоемкость производства, необходимость индивидуального подбора антигенов и зависимость от аутологичного материала, гетерогенность опухолей – отсутствие универсальных антигенов и вариабельность иммунного ответа у пациентов, резистентность, опосредованная PD-L1/PD-L2, FoxP3⁺ Treg и дисфункцией Т-лимфоцитов. Перспективы развития ДК-вакцин в гинекологии связаны с оптимизацией комбинированных режимов (химиотерапия + иммунотерапия + таргетные агенты), а также использованием неоантигенов и нанотехнологических платформ. Учет молекулярных подтипов опухолей и персонализация лечения на основе

иммунограммы могут повысить эффективность ДК-вакцин.

Таким образом, несмотря на существующие ограничения, ДК-вакцины в сочетании с химиотерапией открывают новые возможности для улучшения исходов у пациенток с агрессивными формами гинекологического рака [47, 48]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию протоколов, поиск биомаркеров ответа и разработку синергичных комбинаций с ингибиторами иммунных контрольных точек.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ, 2025. 239 с.
- Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2024. Moscow: MNIOI, 2025. 239 p. [In Russian].
- Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J. Clin.* 2025;75(1):10–45. doi: 10.3322/caac.21871
- Sheikhhasan M., Ahmadih-Yazdi A., Heydari R., Chamanara M., Akbari M., Pundla N., Young P., Malik S., Manuchiri H., Tanzadepana H., ... Kalhor N. Revolutionizing cancer treatment: the power of dendritic cell vaccines in immunotherapy. *Biomed. Pharmacother.* 2025;184:117858. doi: 10.1016/j.biopha.2025.117858
- Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. *Юж.-Рос. онкол. ж.* 2020;1(1):43–59. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4
- Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: current advances. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(1):43–59. [In Russian] doi:10.37748/2687-0533-2020-1-1-4
- Sahin U., Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science.* 2018;359(6382):1355–1360. doi: 10.1126/science.aar7112
- Hollingsworth R.E., Jansen K. A turning point in therapeutic cancer vaccine development. *NPJ Vaccines.* 2019;4:7. doi: 10.1038/s41541-019-0103-y
- Sariwalasis A., Budukje S., Balint K., Stevenson B.J., Gannon P.O., Iancu E.M., Rossier L., Martin Llujsma S., Matewet P., Sempu K., ... Kandalaf L.E. A phase I/II study comparing autologous dendritic cell vaccine activated by either personalized peptides (PEP-DC) or tumor lysate (OC-DC) in patients with advanced high-grade serous ovarian carcinoma. *J. Transl. Med.* 2019;17(1):391. doi: 10.1186/s12967-019-02133-w
- Wculek S.K., Cueto F.J., Mujal A.M., Mele-

- ro I., Krummel M.F., Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(1):7–24. doi: 10.1038/s41577-019-0210-z
9. Anguil S., Smits E.L., Lyon E., van Tendeloo W.F., Berneman Z.N. Clinical applications of dendritic cells for cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):e257–67. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0
10. Sprooten J., Ceusters J., Coosemans A., Agostinis P., de Vleeschouwer S., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L., Garg A.D. Trial watch: dendritic cell vaccination for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2019;8(11):e1638212. doi: 10.1080/2162402X.2019.1638212
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: Cancer J. Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590
12. Caro A.A., Deschoemaeker S., Allonsius L., Coosemans A., Laoui D. Dendritic cell vaccines: a promising approach in the fight against ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(16):4037. doi: 10.3390/cancers14164037
13. Rahma O.E., Astar E., Chistovska M., Shainik M.E., Wieckowski E., Bernstein S., Herrin W.E., Shams M.A., Steinberg S.M., Merino M., ... Khleif S.N. A gynecologic oncology group phase II trial of two p53 peptide vaccine approaches: subcutaneous injection and intravenous pulsed dendritic cells in high recurrence risk ovarian cancer patients. *Cancer Immunotherapy.* 2012;61(3):373–384. doi: 10.1007/s00262-011-1100-9
14. Tanyi J.L., Bobisse S., Ophir E., Tuyaerts S., Roberti A., Genolet R., Baumgartner P., Stevenson B.J., Iseli C., Dangaj D., ... Kandalaft L.E. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer. *Sci. Transl. Med.* 2018;10(436):eaao5931. doi: 10.1126/scitranslmed.aao5931
15. Zhang S., He T., Li Y., Chen L., Liu H., Wu Y., Guo H. Dendritic cell vaccines for ovarian cancer. *Front. Immunol.* 2021;11:613773. doi:10.3389/fimmu.2020.613773
16. Tanyi J.L., Chiang C.L., Chiffelle J., Thierry A.C., Baumgartner P., Huber F., Goepfert C., Tarussio D., Tissot S., Torigian D.A., ... Kandalaft L.E. Personalized cancer vaccine strategy elicits polyfunctional T cells and demonstrates clinical benefits in ovarian cancer. *NPJ Vaccines.* 2021;6(1):36. doi: 10.1038/s41541-021-00297-5
17. Lee S.W., Lee H., Lee K.W., Kim M.J., Kang S.W., Lee Y.J., Kim H., Kim Y.M. CD8 α + dendritic cells potentiate antitumor and immune activities against murine ovarian cancers. *Sci. Rep.* 2023;13(1):98. doi:10.1038/s41598-022-27303-7
18. Guo J., de May H., Franco S., Noureddine A., Tang L., Brinker C.J., Kusewitt D.F., Adams S.F., Serda R.E. Cancer vaccines from cryogenically silicified tumour cells functionalized with pathogen-associated molecular patterns. *Nat. Biomed. Eng.* 2022;6(1):19–31. doi: 10.1038/s41551-021-00795-w
19. Cheng S., Xu S., Jin Y., Li Y., Zhong S., Ma J., Yang J., Zhang N., Li Y., Wang S., Yang Z., Wang Y. Artificial mini dendritic cells enhance T cell-based immunotherapy in ovarian cancer. *Adv. Sci. (Weinhe).* 2020;7(7):1903301. doi: 10.1002/advs.201903301
20. Cibula D., Rob L., Mallmann P., Knapp P., Klat J., Chovanec J., Minar L., Melichar B., Hein A., Kieszko D., ... Spisek R. Dendritic cell-based immunotherapy (DCVAC/OvCa) combined with second-line chemotherapy in platinum-sensitive ovarian cancer (SOV02): A randomized, open-label, phase 2 trial. *Gynecol. Oncol.* 2021;162(3):652–660. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.07.003
21. Harari A., Sarivalasis A., de Jong K., Thierry A.C., Huber F., Boudouqwi S., Rosier L., Orcurto A., Imbimbo M., Baumgartner P., Bassani-Sternberg M., Kandalaft L.E. A personalized neoantigen vaccine combined with platinum-based chemotherapy induces a T cell response consistent with a complete response in endometrial carcinoma. *Cancer (Basel).* 2021;13(22):5801. doi: 10.3390/cancers13225801
22. Crosby E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N., Mukhopadhyay A., Powell M.E., Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022;399(10333):1412–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3
23. Ocknin A., Bosse T.J., Kreutzberg K.L., Giornelli G., Harter P., Joly F., Lorusso D., March K., Macker V., Mirza M.R., Ledermann J.A., Colombo N. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and surveillance. *Ann. Oncol.* 2022;33(9):860–877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
24. Kandath C., Schultz N., Cherniack A.D., Akbani R., Liu Y., Shen H., Robertson A.G., Pashatan I., Shen R., Benz C.C., ... Levine D.A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network; Nature.* 2013;497(7447):67–73. doi: 10.1038/nature12113
25. de Jong R.A., Leffers N., Bosen H.M., Ten Hoor K.A., van der Zee A.G., Hollema H., Neumann H.W. The presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in endometrial cancer types I and II. *Gynecol. Oncol.* 2009;114(1):105–110. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.022
26. Vuklele S.K., Cueto F.H., Mukhal A.M., Meleiro I., Krummel M.F., Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(1):7–24. doi: 10.1038/s41577-019-0210-z
27. Di Tucci C., Capone C., Galati G., Iacobelli V., Schiavi M.C., Di Donato V., Musii L., Panichi P.B. Immunotherapy in endometrial cancer: new scenarios on the horizon. *Gynecologic Oncology.* 2019;30(3):e46. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e46
28. Song Q., Zhang C.D., Wu X.H. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects. *Immunol. Lett.* 2018;196:11–21. doi: 10.1016/j.iml

let.2018.01.011

29. Feng J., He H. Identification of tumor antigens and immune subtypes in cancer vaccine development for endometrial carcinoma. *Scand. J. Immunol.* 2023;97(3):e13250. doi: 10.1111/sji.13250

30. van Wiegheeren G.F., de Haas N., Mulder T.A., Horrevorts S.C., Bloemendaal M., Hinsdeby S., Mao Y., Kiessling R., van Herpen K.M.L., Flores-Grau G., Hato S.V., De Vries I.J.M. Cisplatin suppresses the frequency and suppressive activity of monocytic myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Oncoimmunology.* 2021;10(1):1935557. doi: 10.1080/2162402X.2021.1935557

31. Boudewijns S., Bloemendaal M., de Haas N., Westorff H., Bol K.F., Schreibelt G., Aarntzen E.G., Lesterhaus W.J., Gorris M.A.J., Krukewitt A., ... de Vries I.J.M. Autologous vaccination with monocyte-derived dendritic cells in combination with cisplatin in patients with stage III and IV melanoma: a prospective, randomized phase 2 study. *Cancer Immunol. Immunother.* 2020;69(3):477–488. doi: 10.1007/s00262-019-02466-x

32. Koeneman B.J., Schreibelt G., Gorris M.A.J., Hinsde Bree S., Westorff H., Ottevanger P.B., de Vries I.J.M. Dendritic cell vaccination in combination with carboplatin/paclitaxel in patients with metastatic endometrial cancer: results from a phase I/II study. *Front. Immunol.* 2024;15:1368103. doi: 10.3389/fimmu.2024.1368103

33. Melif K.J.M., Welters M.J.P., Vergote I., Kroep J.R., Kenter G.G., Ottevanger P.B., Tjalma W.A.A., Denis H., van Poelgeest M.I.E., Neumann H.W., ... van der Burg S.H. Strong immune response to a vaccine during chemotherapy is associated with increased survival in cancer. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(535):eaaz8235. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8235

34. Kalogera E., Nevala W.K., Finnes H.D., Suman V.J., Schimke J.M., Strand C.A., Kottschade L.A., Kudgus R.A., Buhrow S.A., Becher L.R., ... Block M.S. A phase I trial of nab-paclitaxel/bevacizumab (AB160) nano-immunoconjugate therapy for gynecologic malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2024;30(12):2623–2635. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3196

35. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob. Health.* 2020;8(2):e191–e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6

36. Горошинская И.А., Качесова П.С., Неродо Г.А., Калабанова Е.А., Шалашная Е.В., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Нескубина И.В. Сравнительное исследование процессов окисления белков и липидов в плазме крови у больных раком шейки матки без метастазов и с метастазами. *Паллиатив. мед. и реабилит.* 2011;(1):45–49.

Goroshinskaya I.A., Kachesova P.S., Nerodo G.A., Kalabanova E.A., Shalashnaya E.V., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Neskubina I.V. Comparative study

of oxidation processes of proteins and lipids in blood plasma in the cervical cancer patients with and without metastases. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2011;(1):45–49. [In Russian]

37. Водолажский Д.И., Меньшенина А.П., Двадненко К.В., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Моисеенко Т.И., Селютин О.Н., Франциянц Е.М. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. *Фундам. исслед.* 2015;(1-4):716–720.

Vodolazhskiy D.I., Menshenina A.P., Dvadenko K.V., Novikova I.A., Zlatnik E.Yu., Bakhtin A.V., Moiseenko T.I., Selyutina O.N., Frantsiyants E.M. Experience of dendritic cell vaccine design for cervical cancer treatment. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research.* 2015;(1-4):716–720. [In Russian].

38. Меньшенина А.П., Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Каплиева И.В., Немашкалова Л.А. Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели редокс-статуса крови больных раком шейки матки. *Исслед. и практ. в мед.* 2023;10(1):36–49. doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-3

Menshenina A.P., Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Verenikina E.V., Kaplieva I.V., Nemashkalova L.A. Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2023;10(1):36–49. [In Russian] doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-3

39. Shankar S., Prasad D., Sanawar R., Das A.V., Pillai M.R. TALEN based HPV-E7 editing triggers necrotic cell death in cervical cancer cells. *Sci. Rep.* 2017;7(1):5500. doi: 10.1038/s41598-017-05696-0

40. Ramanathan P., Ganeshraja S., Raghavan R.K., Singh S.S., Thangarajan R. Development and clinical evaluation of dendritic cell vaccines for HPV related cervical cancer—a feasibility study. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2014;15(14):5909–5916. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5909

41. Dhandapani H., Seetharaman A., Jayakumar H., Ganeshraja S., Singh S.S., Thangarajan R., Ramanathan P. Autologous cervical tumor lysate pulsed dendritic cell stimulation followed by cisplatin treatment abrogates FOXP3+ cells in vitro. *J. Gynecol. Oncol.* 2021;32(4):e59. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e59

42. Garg M., Kanojia D., Salhan S., Suri S., Gupta A., Lohiya N.K., Suri A. Sperm-associated antigen 9 is a biomarker for early cervical carcinoma. *Cancer.* 2009;115(12):2671–2683. doi: 10.1002/cncr.24293

43. Dhandapani H., Jayakumar H., Seetharaman A., Singh S.S., Ganeshraja S., Jagadish N., Suri A., Thangarajan R., Ramanathan P. Dendritic cells matured with recombinant human sperm associated antigen 9 (rhSPAG9) induce CD4⁺, CD8⁺ T cells and activate NK cells: a potential candidate molecule for immunotherapy in cervical cancer. *Cancer Cell Int.*

2021;21(1):473. doi: 10.1186/s12935-021-01951-7

44. Feng J., Liu Y., Zhuang N., Chai Z., Liu L., Qian C., Li J., Shan J. EDA-E7 Activated DCs induces cytotoxic T lymphocyte immune responses against HPV expressing cervical cancer in human setting. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(2):320. doi: 10.3390/vaccines11020320

45. Pratiwi S.E., Israfil Y., Mardia M., Mahayardin M., Ilmiavan M.I., Trianto H.F., Liana D.F., Amia Y. A novel therapeutic multi-epitope vaccine based on HPV 16 and 18 oncoproteins E6 and E7: an in silico approach. *Bioimpacts*. 2024;14(5):27846. doi: 10.34172/bi.2024.27846

46. Badillo-Godines O., Pedrosa-Saavedra A., Valverde-Garduño V., Bermudez-Morales V., Maldonado-Gama M., León-Letiellier R., Bonifas L.S., Esquiv-

el-Guadarrama F., Gutierrez-Xicotencatl L. Induction of therapeutic protection in a mouse model of HPV-16-associated tumor by targeting the human papilloma-virus-16 E5 protein in dendritic cells. *Front. Immunol.* 2021;12:593161. doi: 10.3389/fimmu.2021.593161

47. Baldin A.V., Savvateeva L.V., Bazhin A.V., Zamyatnin A.A. Jr. Dendritic cells in anticancer vaccination: rationale for ex vivo loading or in vivo targeting. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):590. doi: 10.3390/cancers12030590

48. Salah A., Wang H., Li Y., Ji M., Ou WB., Qi N., Wu Y. Insights into dendritic cells in cancer immunotherapy: from bench to clinical applications. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:686544. doi: 10.3389/fcell.2021.686544

Сведения об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-3618-6890, e-mail: super.gormon@yandex.ru
Бандовкина Валерия Ахтямовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2302-8271, e-mail: valerryana@yandex.ru
Нескубина Ирина Валерьевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7395-3086, e-mail: nes kubina.irina@mail.ru
Меньшенина Анна Петровна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7968-5078, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru
Моисеенко Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9683-2164, e-mail: super.gormon@yandex.ru
Озеркова Елена Александровна, ORCID: 0009-0005-8658-8902, e-mail: eozerkova@list.ru
Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4318-7587, e-mail: sunsur2000@mail.ru
Шихлярова Алла Ивановна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-2943-7655, e-mail: shikhliarova.a@mail.ru

Information about the authors:

Elena M. Frantsiyants, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3618-6890, e-mail: super.gormon@yandex.ru
Valerija A. Bandovkina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2302-8271, e-mail: valerryana@yandex.ru
Irina V. Neskubina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7395-3086, e-mail: nes kubina.irina@mail.ru
Anna P. Menshenina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7968-5078, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru
Tatiana I. Moiseenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9683-2164, e-mail: super.gormon@yandex.ru
Elena A. Ozerkova, ORCID: 0009-0005-8658-8902, e-mail: eozerkova@list.ru
Ekaterina I. Surikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4318-7587, e-mail: sunsur2000@mail.ru
Alla I. Shikhlyarova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2943-7655, e-mail: shikhliarova.a@mail.ru

Поступила в редакцию 27.06.2025
После доработки 03.09.2025
Принята к публикации 30.10.2025

Received 27.06.2025
Revision received 03.09.2025
Accepted 30.10.2025