



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (67) 2024

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (67)

2024

Май

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.04.2024, Accepted: 02.05.2024, Published: 10.05.2024

УДК 616-006.6-091

PD-L1 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Альбина Рашитова <https://orcid.org/0009-0003-2999-191X>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Целью данного исследования является анализ работ по изучению биомаркера PD-L1, как прогностического маркера эффективности противораковой терапии при раке шейки матки. Материалы и методы: анализ и обзор литературы

Результаты: Основное количество исследований были сфокусированы на экспрессии PD-L1 и прогнозе течения заболевания, но связь между уровнем экспрессии PD-L1 и радиочувствительностью остается неясной и как показали исследования имеется прямая взаимосвязь между уровнем экспрессией PD-L1 и эффективностью лучевой терапии для ряда онкологических заболеваний.

Ключевые слова: PD-L1, Рак шейки матки, противоопухолевая терапия

PD-L1 AS A PROGNOSTIC MARKER OF ANTI-TUMOR THERAPY EFFECTIVENESS

Albina Rashitova <https://orcid.org/0009-0003-2999-191X>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara,
st. A. Navoi. 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

The aim of this study is to analyze research on the biomarker PD-L1 as a prognostic marker of the effectiveness of anti-cancer therapy in cervical cancer.

Materials and methods: Literature review

Results: The majority of studies have focused on the expression of PD-L1 and disease prognosis, but the relationship between the level of PD-L1 expression and radiosensitivity remains unclear. Studies have shown a direct correlation between the level of PD-L1 expression and the effectiveness of radiotherapy for several oncological diseases.

Keywords: PD-L1, Cervical cancer, anti-tumor therapy

PD-L1 ANTI-TUMOR TERAPIYASI SAMARADORLIGI UCHUN PROQNOZ BELGISI SIFATIDA

Albina Rashitova <https://orcid.org/0009-0003-2999-191X>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy. 1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Rezyume

Aktuallik: Ushbu tadqiqotning maqsadi, PD-L1 biomarkerni bachadon buyin terapiyasi samaradorligi uchun proqnoz belgisi sifatida o'rganishga oid ishlarini tahlil qilishdir.

Materiallar va metodlar: Adabiyotni ko'rib chiqish

Natijalar: Ko'pchora tadqiqotlar PD-L1 ekspresiyasi va kasallikning prognoziga e'tibor qaratgan, lekin PD-L1 ekspresiyasi darajasining radiosensitivlik bilan bog'liqlikni hali ham noaniq. Tadqiqotlar PD-L1 ekspresiyasi darajasining bir nechta onkologik kasalliklar uchun nur terapiya samaradorligi bilan to'g'ri bog'liqlikni ko'rsatdi.

Kalit so'zlar: PD-L1, bachadon buyin saraton, anti-tumor terapiya

Актуальность

В настоящее время все усилия исследователей направлены на поиск новых лекарственных средства и выявление предикторов и маркеров, указывающих на эффективность на результаты лечения рака, с целью улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Согласно данным ВОЗ, рак является одной из основных причин смерти в мире, унося жизни почти 10 миллионов человек в 2020 году, что составляет почти каждого шестого умершего. Борьба с раком остается одним из главных вызовов для современной медицины, и в настоящее время во всем мире проводятся исследования для разработки новых препаратов и схем лечения, которые могли бы улучшить шансы выживания пациентов с раком. Рак шейки матки является четвертым по распространенности видом рака среди женщин во всем мире; по оценкам, в 2020 г. выявилось 604 000 новых случаев заболевания и 342 000 случая смерти от него. Порядка 90% новых случаев заболевания и смерти в 2020 г. имело место в странах с низким и средним уровнем дохода (1). Рак шейки матки является второй наиболее распространенной гинекологической опухолью и ведущей причиной смерти женщин от рака во всем мире (2). Это вызвано персистирующей инфекцией типами вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска (3). Плоскоклеточная карцинома (SCC) и аденокарцинома (AC) являются двумя наиболее распространенными гистологическими подтипами с различиями в отношении онкогенных мутаций, иммунного микроокружения, ответа на лечение и исхода заболевания (4-8). Несмотря на достижения в области профилактики и лечения за последние десятилетия, общая выживаемость пациентов по-прежнему составляет менее 60 % в случаях регионарного заболевания и < 20 % при наличии отдаленных метастазов (9). Неудовлетворительные результаты лечения рака шейки матки способствовали поиску предикторов и маркеров которые бы объясняли причины частых рецидивов, а также невосприимчивости раковых клеток к проводимому лечению. Традиционными методами лечения РШМ являются хирургический, лучевой и их комбинации. Активно изучаются возможности лекарственной и химиолучевой терапии. Выживаемость больных раком шейки матки как и прогноз эффективности противоопухолевого лечения связаны со стадией заболевания, выбранным способом терапии, сроками возникновения рецидивов и метастазов (2).

Большая часть рецидивов РШМ диагностируется в течение первых 2-х лет после окончания лечения. По имеющимся данным (7), частота возникновения рецидивов при IA стадии составляет – 0,7 %, IB стадии – 9,8 % после комбинированного лечения, IIB стадии – 24,0 % и 9,5 % соответственно, после комбинированного и комплексного лечения. При локализованном раке шейки матки IB-IIA стадий частота рецидивов опухоли достигает 20 % (4).

В условиях сохраняющейся тенденции роста заболеваемости первичным РШМ, высокой частоты рецидивов и их неизлеченности, ведущими к летальному исходу даже после специализированного лечения, представляется актуальным изучение факторов, влияющих на процессы рецидивирования, сроки развития рецидивов, возможности ранней их диагностики и лечения. Хотя было идентифицировано несколько прогностических биомаркеров, таких как состояние лимфатических узлов, размер опухоли и стадия опухоли, этим биомаркерам не хватает специфичности и чувствительности для точного прогнозирования. Таким образом, срочно необходимо определить множество новых и возможных прогностических маркеров для проведения персонализированного лечения и прогнозирования результатов выживания пациентов с раком шейки матки

В эпоху точной медицины поиск потенциальных биомаркеров и генов для прогнозирования результатов лечения играет важную роль в персонализированной медицине. Одним из таких примеров является сигнатура гена радиочувствительности, и статус PD-L1. Путь передачи сигналов PD-1/PD-L1 в настоящее время является наиболее изученным механизмом уклонения опухоли от опосредованного Т-клетками иммунной реакции. Тем не менее, имеется мало данных о его влиянии на рак шейки матки.

Лиганд запрограммированной гибели клеток, кодируемый геном CD274, также называемый PD-L1, является лигандом запрограммированной смерти-1 (PD-1). PD-L1 часто экспрессируется в Т-клетках, В-клетках и других типах клеток, таких как дендритные клетки, макрофаги, мезенхимальные стволовые клетки и различные некроветворные клетки [5]. Путь PD-1/PD-L1 активирует Т-клетки, доставляя ко-стимулирующие молекулы в качестве второго сигнала. С другой стороны, путь PD-1/PD-L1 играет жизненно важную роль в поддержании баланса между

толерантностью и аутоиммунитетом, регулируя степень активации Т- и В-клеток среди других типов иммунных клеток в качестве критических регуляторных иммунных контрольных точек (6). В солидных опухолях путь ингибирования PD-1/PD-L1 можно использовать для подавления Т-клеточного ответа, чтобы способствовать уклонению от иммунной реакции и росту опухоли за счет увеличения экспрессии PD-L1 (7). Ускользание опухоли от иммунного ответа является важной стратегией выживания опухоли. Существует много механизмов ускользания опухоли от иммунной реакции, включая иммуносупрессию, которая в последние годы стала предметом исследований. Сигнальный путь лиганда запрограммированной смерти-1/запрограммированной смерти-1 (PD-L1/PD-1) является важным компонентом иммуносупрессии опухоли, который может ингибировать активацию Т-лимфоцитов и повышать иммунную толерантность опухолевых клеток, тем самым достигая иммунной резистентности. PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1. При связывании с рецептором PD-1 на цитотоксических лимфоцитах блокирует их цитотоксическую активность

- В норме участвует в физиологическом механизме подавления аутоиммунных реакций
- При экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками данный лиганд участвует в механизмах ускользания опухоли от иммунного контроля (рис.1)

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1). Это трансмембранный белок с молекулярной массой 40 кДа, экспрессируемый на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, дендритных клетках, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках. PD-L1 способен связываться не только с рецептором PD-1, но и обладает сродством к CD80 – белку, находящемуся на поверхности дендритных клеток, активированных В-клеток и моноцитов, который стимулирует активацию и выживаемость Т-лимфоцитов путем взаимодействия с CD28 на их поверхности. Лиганд PD-L1 способен угнетать этот процесс путем конкурентного связывания с CD80. На рисунке 1 представлены межклеточные взаимодействия (активирующие и ингибирующие сигналы) между Т-лимфоцитом и антигенпрезентирующей клеткой.

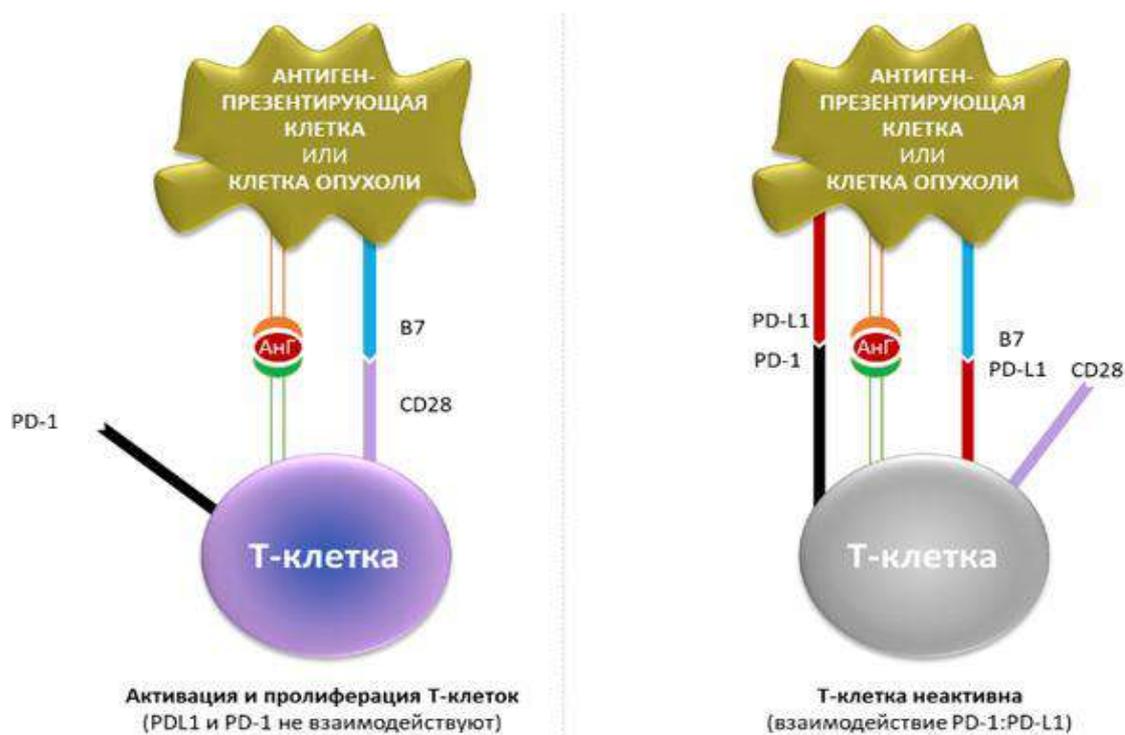
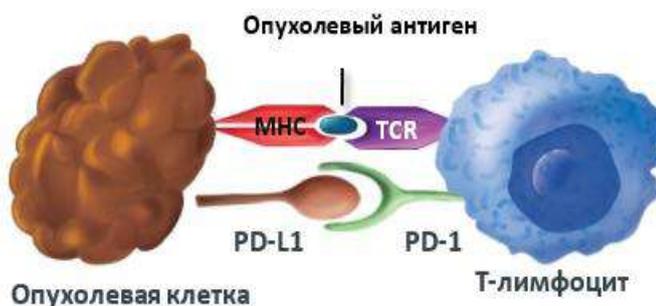


Рисунок 1. PD-1/PD-L1 сигнальный каскад в межклеточном взаимодействии иммунокомпетентных клеток. При связывании лиганда PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1, также называемого PD-1) с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов.

Длительная антигенная стимуляция, часто наблюдаемая при опухолевых заболеваниях, приводит к устойчивой экспрессии рецептора PD-1 на Т-лимфоцитах и повышению экспрессии лигандов PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках. Таким образом, опухоль вырабатывает механизм ускользания от иммунного ответа посредством гиперэкспрессии лиганда PD-L1, который, связываясь с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах, нарушает их цитотоксическую активность (рис.2).



МНС = главный комплекс гистосовместимости; PD-1 = рецептор программированной гибели 1; PD-L1 = лиганд программируемой клеточной гибели 1; TCR = Т-клеточный рецептор.

Рисунок 2. Сигнальный путь PD-1:PD-L1, инактивирующий действие Т-лимфоцитов.

Экспрессия PD-L1 в микроокружении опухоли также изучалась при нескольких типах солидных опухолей, включая рак желудка (8), рак предстательной железы (9), рак легкого (10) и меланому (11). При этих видах рака сверхэкспрессия PD-L1 является индикатором плохого прогноза выживания пациентов. Экспериментальные и клинические данные демонстрируют различную эффективность ЛТ в зависимости от статуса PD-L1, что определяет его прогностическую значимость и делает одной из мишеней для модификации лучевого воздействия. В одном из исследований авторами были показаны лучшие результаты при проведении ЛТ у пациентов с отрицательной экспрессией PD-L1 (ИНС 0), чем у пациентов, имеющих положительный статус PD-L1 (ИНС 1, 2 и 3). Частота объективного ответа в сравниваемых группах составила 88% против 43,1% ($p < 0,001$), а локорегионарный контроль — 100% против 86,2% ($p = 0,026$) соответственно.

Заключение

Таким образом, было показано, что экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани отрицательно коррелирует с радиотерапевтическим ответом и этот показатель может быть потенциальным прогностическим биомаркером ответа на ЛТ (12). В этом же исследовании на моделях рака легкого продемонстрировали, что сочетание ЛТ и анти-PD-L1-антител повышает противоопухолевый иммунитет и усиливает тумороцидный эффект.

Большинство исследований были сосредоточены на экспрессии PD-L1 и прогнозе течения заболевания, но связь между уровнем экспрессии PD-L1 и радиочувствительностью пациентов с раком шейки матки остается неясной. Таким образом необходимы дальнейшие исследования по определению взаимосвязи между экспрессией PD-L1 и эффективностью противоопухолевой терапии, а также поиск биомаркеров с целью проведения персонализированной терапии с учетом морфологических характеристик опухоли и достижению улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lee Y, Auh S, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T-cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood*. 2009;114(3):589-595. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-206870>
2. Demaria S, Kawashima N, Yang A, Devitt M, Babb J, Allison J, et al. Reduction of immature myeloid cells by treatment with all-trans-retinoic acid (ATRA) improves the immunotherapeutic

- effect of the combination of local radiation with CTLA-4 blockade. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1:Suppl.):S175-S176. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.102>
3. Zeng J, See A, Phallen J, Jackson C, Belcaid Z, Ruzevick J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):343-349. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.025>
 4. Liang H, Deng L, Chmura S, Burnette B, Liadis N, Darga T, et al. Radiation-induced equilibrium is a balance between tumor cell proliferation and T-cell-mediated killing. *J Immunol.* 2013;190(11):5874-5881. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202612>
 5. Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, Nirschl TR, Francica BJ, Velarde E, et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen. *Cancer Immunol Res.* 2014;3(4):345-355. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-14-0196>
 6. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014;124(2):687-695. <https://doi.org/10.1172/jci67313>
 7. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med.* 2007;13(9):1050-1059. <https://doi.org/10.1038/nm1622>
 8. Kalbasi A, Rengan R. Clinical experiences of combining immunotherapy and radiation therapy in non-small cell lung cancer: lessons from melanoma. *TranslLungCancerRes.* 2007;6(2):169-177. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.03.03>
 9. Matsumura S, Wang B, Kawashima N, Braunstein S, Badura M, Cameron TO, et al. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol.* 2008;181(5):3099-3107. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3099>
 10. Golden EB, Frances D, Pellicciotta I, Demaria S, Helen Barcellos-Hoff M, Formenti SC. Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death. *Oncoimmunology.* 2014;3:e28518. <https://doi.org/10.4161/onci.28518>
 11. Hanna GG, Illidge T. Radiotherapy and immunotherapy combinations in non-small cell lung cancer: a promising future? *ClinOncol.* 2016;28(11):726-731. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.07.014>
 12. Matsumura S, Demaria S. Up-regulation of the pro-inflammatory chemokine CXCL16 is a common response of tumor cells to ionizing radiation. *RadiatRes.* 2010;173(4):418-425. <https://doi.org/10.1667/rr1860.1>

Поступила 20.04.2024