

Иммунные структуры большого сальника и их роль в метастазировании злокачественных опухолей

Елена Юрьевна Златник, Евгения Марковна Непомнящая*,
Оксана Евгеньевна Женило, Вера Петровна Никитина,
Екатерина Владимировна Вереникина, Иван Сергеевич Никитин

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Метастазирование злокачественных опухолей в большой сальник представляет собой одну из актуальных проблем онкологии. В работе приведён обзор литературы последних лет по строению и функциям иммунных структур большого сальника и характеристике их особенностей, способствующих или препятствующих опухолевой диссеминации. Описан клеточный состав лимфоидных узелков и млечных пятен, показаны функциональные и фенотипические свойства макрофагов и лимфоцитов. Охарактеризованы уникальные субпопуляции иммунокомпетентных клеток, свойственных именно этому органу, и синтезируемые ими цитокины. Особое внимание уделено окружающей иммунокомпетентные клетки висцеральной жировой ткани и её влиянию на их функции. Анализ данных литературы позволил выявить двойственную роль, то есть как защитную, так и иммуносупрессивную, лимфоидных структур большого сальника. Первая, по-видимому, связана преимущественно с ответом на бактериальные патогены, а вторая реализуется при метастазировании злокачественных опухолей. Сделан акцент на иммунологические механизмы, создающие локальные условия для роста и развития метастазов, в частности на провоспалительные цитокины, хемокины, ростовые факторы, секретируемые иммунными, опухолевыми, мезотелиальными клетками, а также значение в этом процессе окружающей висцеральной жировой ткани. Показана разнонаправленная прогностическая значимость ряда локальных клеточных и цитокиновых факторов при опухолях, метастазирующих в сальник и брюшину. Возможные подходы к лечению, включающему иммунотерапию, должны быть направлены не только на элиминацию опухолевых клеток, но и на преодоление иммуносупрессивной среды. В этом плане представляются перспективными перепрограммирование макрофагов, коррекция гипоксического микроокружения, поиск новых контрольных точек.

Ключевые слова: большой сальник, метастазирование злокачественных опухолей, иммунокомпетентные клетки.

Для цитирования: Златник Е.Ю., Непомнящая Е.М., Женило О.Е. и др. Иммунные структуры большого сальника и их роль в метастазировании злокачественных опухолей. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (6): 935–943. DOI: 10.17816/KMJ2019-935.

Immune structures of the greater omentum and their role in cancer metastasis

E.Yu. Zlatnik, E.M. Nepomnyashchaya, O.E. Zhenilo, V.P. Nikitina, E.V. Verenikina, I.S. Nikitin
Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Omental malignant metastases are one of the challenging issues in oncology. The article provides a review of recent studies on the structure and functions of immune compartments of the greater omentum and their characteristic features that promote or inhibit tumor dissemination. The cellular composition of lymphoid nodules and milky spots is described, and functional and phenotypic properties of macrophages and lymphocytes are shown. Unique subpopulations of immunocompetent cells typical of this particular organ, as well as produced cytokines, are

characterized. Particular attention is paid to the visceral adipose tissue surrounding immunocompetent cells and its effect on their functions. Analysis of the literature data has revealed a dual role, i.e. both protective and immunosuppressive one, of lymphoid structures of the greater omentum. The former is apparently associated mainly with a response to bacterial pathogens, while the latter is realized in cancer metastasis. The article focuses on immunological mechanisms that create local conditions for the growth and development of metastases, in particular, proinflammatory cytokines, chemokines, growth factors secreted by immune, tumor and mesothelial cells, and on the importance of the surrounding visceral adipose tissue for this process. The multidirectional prognostic significance of some local cellular and cytokine factors in cancer metastasis to the omentum and peritoneum is demonstrated. Possible approaches to treatment involving immunotherapy should be aimed at both elimination of tumor cells and overcoming the immunosuppressive environment. In this regard, reprogramming of macrophages, correction of hypoxic microenvironment, and the search for new control points seem promising.

Keywords: greater omentum, cancer metastasis, immunocompetent cells.

For citation: Zlatnik E.Yu., Nepomnyashchaya E.M., Zhenilo O.E. et al. Immune structures of the greater omentum and their role in cancer metastasis. *Kazan medical journal*. 100 (6): 935–943. DOI: 10.17816/KMJ2019-935.

В настоящее время внимание исследователей всё больше привлекает микроокружение злокачественных опухолей, которое может модифицировать их биологическую активность и влиять на течение заболевания [1]. Проводят углублённое изучение клеточных и растворимых факторов иммунной системы, присутствующих в ткани опухолей и окружающих их тканях.

Поскольку довольно частыми сайтами метастатического поражения бывают сальник и брюшина, представляет интерес изучение наличия в них различных факторов локального иммунитета, которые могут как способствовать, так и препятствовать диссеминации опухоли.

Структурные компоненты большого сальника: лимфоидные узелки и млечные пятна

Большой сальник — производное дорсальной брыжейки желудка, занимает 15,2% всей площади брюшины. Сальник выполняет различные функции — антимикробную, водно-солевой регуляции, регенерации, ангиогенеза, генерации стволовых клеток, синтеза регуляторных молекул, жирового обмена. Его считают органом, интегрирующим процессы метаболизма, воспаления и иммунитета [2].

Ещё в XX веке было обнаружено, что большой сальник содержит много лимфоидных узелков, присутствие которых максимально к моменту рождения (до 31,5% всей площади органа) и постепенно снижается с возрастом. Наиболее крупные лимфоидные узелки определяют у детей в возрасте 4–12 лет и подростков, с возрастом появляется общая тенденция к уменьшению плотности и размеров этих иммунных структур. Плотность расположения узелков в левой половине большого сальника выше, чем в правой, что может быть связано с анатомической близостью к богатым микро-

флорой нисходящей и сигмовидной кишке. Наименьший размер узелков отмечен в верхних отделах большого сальника (желудочно-ободочной связке).

В местах расположения в большом сальнике лимфоидных узелков локализована обильная сосудистая сеть с извитыми кровеносными капиллярами [3]. К узелкам прилежат посткапиллярные венулы с высоким эндотелием, ядра клеток которого как бы выступают в просвет венул. Среди клеток в лимфоидных узелках выявлены малые и средние лимфоциты, которые расположены группами рядом со стенками посткапиллярных венул. О миграции лимфоцитов из лимфоидных узелков в брюшную полость может свидетельствовать расположение многочисленных лимфоцитов вокруг капилляров и посткапиллярных венул, как и лимфоцитарная инфильтрация мезотелия над узелками.

В сальнике также обнаружены структуры, получившие название млечных пятен, которые по строению похожи на лимфоидные узелки после антигенной стимуляции, однако не имеют капсулы, синусов и росткового центра, но обладают собственной капиллярной сетью и покрыты специализированным мезотелием. Строму млечного пятна составляют мезотелиальные и ретикулярные клетки. Отмечено, что млечные пятна, имеющие стабильную структуру и динамичный клеточный состав, служат источником экстренного выхода свободных макрофагов и лимфоцитов в брюшную полость [4].

Любое раздражение брюшной полости вызывает перестройку млечных пятен, превращая их в «активные», при этом они увеличиваются в размерах, жировые клетки в них вытесняются клеточными элементами иммунной системы. Активные млечные пятна определяют в сальнике и в норме, иммунодепрессивные воздействия приводят к уменьшению размеров и плотности

иммунных структур большого сальника, а антигенная стимуляция — к их гиперплазии.

Иммунокомпетентные клетки большого сальника

С учётом таких находок, сделанных преимущественно морфологическими методами на протяжении XX века, сложилось мнение, что большой сальник можно отнести к органам иммунной системы, обеспечивающим защиту в полости брюшины. Иммунологические исследования позволили выявить, что сальник содержит большое количество иммунокомпетентных клеток: макрофагов, лимфоцитов различных субпопуляций и пр. Клетки, содержащиеся в млечных пятнах, подразделяют на структурные (фибробласты, адипоциты, клетки мезотелия и эндотелия), функциональные (макрофаги, стромальные клетки, клетки высокого эндотелия венул) и мигрирующие (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) [5].

Макрофаги. В млечных пятнах происходят развитие и дифференцировка перитонеальных макрофагов, баланс субпопуляций которых (M1 и M2) весьма важен для реализации реакций локального иммунитета. В литературе подробно описана роль M1-макрофагов как иммуностимулирующих и противоопухолевых и M2 — как обеспечивающих регенерацию и стимулирующих опухолевый рост [6], охарактеризованы цитокины и хемокины, опосредующие такие эффекты, и приведены данные о том, что ассоциированные с опухолью макрофаги принадлежат преимущественно к субпопуляции M2. Подчёркивают роль участия ассоциированных с опухолью макрофагов в создании тканевого микроокружения, благоприятствующего неангиогенезу, экстравазации и инвазии опухолевых клеток, поддержанию их устойчивого роста во вторичных очагах [7, 8].

Судя по публикациям последних лет, разделение макрофагов на субпопуляции M1 и M2 неполно. Так, недавно выявленная субпопуляция макрофагов, экспрессирующих LL-37 и ISG-15 и поддерживающих раковые стволовые клетки [9], представляется важным участником процессов рецидивирования и метастазирования, которые, возможно, реализуются и в сальнике, учитывая обильное представительство макрофагов в его лимфоидных структурах.

Лимфоциты. Т- и В-лимфоциты, присутствующие в брюшной полости, имеют общие черты:

- они образуются вне обычных мест дифференцировки В- и Т-клеток, возможно, локально;
- обладают относительно примитивной антиген-распознающей способностью, позволя-

ющей распознавать скорее группы антигенов, чем индивидуальные эпитопы;

– среди них высока доля аутореактивных клеток.

Физиологическая значимость этого компартамента иммунной системы пока не выяснена, однако, по-видимому, он участвует во взаимодействии с кишечной микробиотой.

Лейкоцитарный состав млечных пятен и узелков сальника отличается от состава других лимфоидных органов [10]. В первую очередь эти различия касаются состава В-лимфоцитов. Так, считают, что В-клетки составляют большую часть млечных пятен [11], хотя в обзоре 2016 г. приводят различные данные с широкими колебаниями количества этих клеток от 10 до 30% [5].

В любом случае, сальник служит важным источником клеток субпопуляции В1 ($CD5^+IgM^{hi}IgD^{lo}CD45^+CD23^-$), которая в крови является минорной, на её долю приходится 20% общего числа В-клеток, подразделяемых на В1а и В1б в зависимости от экспрессии $CD5^+$. Эта эволюционно наиболее ранняя субпопуляция В-лимфоцитов, обеспечивающая иммунный ответ на тимус-независимые антигены, в эмбриональном периоде образуется в основном в костном мозге из гемопоэтических предшественников, способных обеспечивать их лимфопоэз в сальнике, где после миграции в брюшную полость они сохраняют способность к самоподдержанию [12].

Во взрослом организме В1-лимфоциты преобладают в брюшной и других серозных полостях, накопление их в сальнике зависит от присутствия хемокина CXCL13 [11]. В этот период жизни В1-клетки считают резидентными для сальника и перитонеальной полости, тогда как В2 — рециркулирующими. В отличие от других органов иммунной системы, в лимфоидных структурах сальника количество В1-клеток ($IgM^{hi}IgD^{lo}$), образующих низкоаффинные антитела — иммуноглобулины классов М (IgM) и А (IgA), превышает количество фолликулярных В2-клеток ($IgM^{lo}IgD^{hi}$), способных после дифференцировки в плазматические клетки синтезировать весь спектр классов Ig [10]. В настоящее время установлено, что часть В1-клеток ($CD5^+$) обладает функциями В regs, синтезирующих интерлейкин-10 (ИЛ-10) и стимулирующих опухолевый рост путём подавления цитотоксической активности $CD8^+$ Т-клеток, синтеза интерферона γ и фактора некроза опухоли α (TNF α) Т-клетками и моноцитами [13]. В другом исследовании показано, что у больных раком желудка после операции количество этих лим-

фоцитов в крови нарастает, причём происходит экспрессия мембранных маркёров активации, что авторы расценивают как позитивный результат [14]. Таким образом, в различных работах указывают на разнонаправленное действие субпопуляции В1, в частности В1а-клеток, на опухолевый рост.

В сальнике и брюшной полости, кроме В-лимфоцитов, сосредоточены CD3⁺CD4⁻CD8⁻-субпопуляции αβ-Т-клеток и некоторые разновидности γδ-Т-клеток. Эти минорные Т-клеточные субпопуляции, которые выявляют стандартной Т-В-НК-панелью антител как дубль-негативные, причисляются рядом авторов, по крайней мере, частично, к Т regs [15]. Большое их количество выявлено в образцах некоторых опухолей, например недифференцированных рецидивных сарком мягких тканей [16], что позволяет предположить их ростостимулирующую роль и в сальнике.

В сальнике содержатся также рециркулирующие CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, хотя и в меньшем количестве, чем в других органах иммунной системы, и резидентные лимфоциты, обеспечивающие врождённый иммунитет (ILCs), не экспрессирующие антиген-специфических рецепторов, однако экспрессирующие соответствующие транскрипционные факторы и способные к синтезу широкого спектра цитокинов. Известна их роль в регуляции воспаления, гомеостаза, ремоделирования ткани слизистых оболочек, взаимодействия с факторами адаптивного иммунитета [17]. Особенно много среди них ILC2, сходных по спектру синтезируемых цитокинов с Th2 [18], которые экспрессируют ST2 и отвечают на локальные изменения концентрации ИЛ-33. В свою очередь ИЛ-33-индуцированная экспрессия ИЛ-5 ILC2-клетками вызывает локальную дифференцировку клеток В1 в IgM-секретирующие В-клетки [18]. Такой механизм показан в лимфоидных фолликулах перикарда, однако, судя по тому, что ILC2-клетки присутствуют и в сальнике, подобный процесс возможен и в нём [19]. С учётом того, что экспрессия ИЛ-33 в опухолевых клетках повышает их иммуногенность через стимуляцию CD8⁺-лимфоцитов, а экспрессия в клетках стромы проявляет иммуносупрессивное действие, реализуемое через Т regs [20], действие ILC2 на опухолевый рост может быть разнонаправленным.

В сальнике присутствует значительное количество различных иммунокомпетентных клеток с супрессорной функцией. По-видимому, биологический смысл этого связан с необходимостью не только защиты от патогенной

микрофлоры, но и сдерживания иммунного ответа на комменсальные виды микроорганизмов кишечника. Как следует из данных литературы, многочисленные виды синантропной микробиоты участвуют в формировании факторов локального иммунитета, проявляют синергизм с ними, а также во многом обуславливают эффект иммунотерапии [21].

Кроме обычных Т-регуляторных клеток, в сальнике выявлена их уникальная субпопуляция, связанная с висцеральной жировой тканью (ВЖТ-ассоциированные Т regs) [22], экспрессирующая хемокиновые рецепторы CCR1 и CCR2, характеризующаяся синтезом большого количества иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10 и экспрессией CD36-подобных белков, участвующих в метаболизме жирных кислот [22]. Фенотип этих лимфоцитов контролируется транскрипционными факторами PPARγ, BATF и IRF4, а также ИЛ-33 через ST2 [22, 23], как и ILC2. Удаление ВЖТ-ассоциированных Т regs путём блокады рецептора ИЛ-33 повышает чувствительность жировой ткани к инсулину, что предполагает участие этих клеток в регуляции не только иммунного ответа, но и метаболизма [24], изменения которого в свою очередь также могут опосредованно влиять на активность различных звеньев иммунной системы. Потеря этих клеток снижает способность организма к развитию воспалительных реакций [22].

Имуносупрессивную роль играют также миелоидные супрессоры CD33⁺ (MDSCs), миграция которых регулируется фактором роста эндотелия сосудов (VEGF — от англ. vascular endothelial growth factor) и количество которых в сальнике больных раком яичника обратно пропорционально количеству CD8⁺ TILs [25]. Вследствие продукции ими NO-синтазы-2 и NO [26] они вызывают дифференцировку Th17, нарушающих функционирование Th1 и CD8⁺ Т-клеток и при хронической стимуляции ассоциированных с туморогенезом. Высказано предположение, что взаимосвязь между Th17-клетками и MDSCs в перитонеальной полости, в частности в сальнике, становится драйвером метастазирования и прогрессирования рака яичника [27].

Кроме обилия иммунокомпетентных клеток с супрессивными функциями, при опухолевом росте происходит также изменение функций иммунных структур и клеток сальника, изначально активирующих иммунный ответ. В условиях развития опухоли и под её влиянием активность, которая позволяет млечным пятнам реагировать на патогены, облегчает сбор и формирование отдельных опухолевых клеток,

находящихся в брюшной полости. Эту активность выявляют у мышей после инъекции опухолевых клеток, которые через несколько часов появляются в млечных пятнах, а за несколько дней образуют целые колонии. Таким образом, фактически млечные пятна способствуют распространению опухолевого процесса [28].

По-видимому, этому может содействовать гипоксия, участки которой найдены в млечных пятнах, где концентрируются опухоль-ассоциированные макрофаги, синтезирующие VEGF и другие проангиогенные факторы, такие как TNF α , ИЛ-8, фактор роста фибробластов- β [29], а также выделяющие большое количество матриксных металлопротеиназ, например MMP-7 [30]. В гипоксическом микроокружении экспрессируется индуцируемый гипоксией фактор HIF-1 α , который считают основным фактором, контролирующим фенотип стволовых опухолевых клеток [31]. С учётом того, что клетки млечных пятен проявляют активность преимущественно против зрелых опухолевых клеток [32], эти структуры могут становиться депо для их предшественников.

В формировании иммунодепрессии участвуют и мезенхимальные стволовые клетки, обладающие регенеративным потенциалом, миграция которых в сальник развивается при его поражении. Опухолевые клетки могут попадать в млечные пятна как активно вследствие хемотаксиса, например путём селективного рекрутирования CCR4-экспрессирующих опухолевых клеток CCL22-экспрессирующими макрофагами [33], так и пассивно с током перитонеальной жидкости, а условия гипоксии способствуют индукции эпителиально-мезенхимального перехода, также зависящего от HIF-1 α [34]. При имплантации в млечные пятна опухолевых клеток выявляют синтез VEGF-C и VEGF-A в мезотелиальных клетках [35].

На основании многочисленных находок иммуносупрессивных и ростостимулирующих факторов в сальнике некоторые авторы считают его идеальной средой для развития метастазов [27].

Тем не менее, он также содержит клетки, потенциально способные инициировать противоопухолевые реакции иммунитета, например CD8⁺ Т-лимфоциты, присутствие которых положительно влияет на общую выживаемость у больных раком яичников [36], хотя другими исследователями такое влияние не отмечено [37]. Показано, что Т-клетки в сальнике выделяют гораздо большее, чем в других органах, количество провоспалительных цитокинов, предназначенных для противоинфекционной

защиты [38]. Однако, как известно, часть их при гиперпродукции стимулирует рост опухоли, в частности через усиление неангиогенеза [39]. Кроме того, эти Т-клетки характеризуются изменённым метаболизмом с повышенным поглощением жирных кислот, которые наряду с глицерином являются основными продуктами адипоцитов.

Влияние адипоцитов сальника на иммунокомпетентные и опухолевые клетки

Своеобразие иммунных функций сальника не в последнюю очередь обусловлено их модуляцией окружающей ВЖТ. Адипоциты регулируют функции иммунных клеток и обеспечивают их энергией, синтезируют антимикробные и противовоспалительные молекулы, а также гормоны жировой ткани (адипокины) [40], усиливая таким образом хоуминг, миграцию и инвазию опухолевых клеток.

CD1d-рестриктированные Т-киллеры (NKT-клетки) чаще, чем в других лимфоидных органах, содержатся в лимфоидных узелках и млечных пятнах сальника [10]. Они выделяют ИЛ-4, активируя через этот путь CD1d⁺ В-клетки, что стимулирует образование антител против некоторых паразитарных антигенов (плазмодия, трипаносом, лейшманий). CD1d⁻ рестриктированные линии NKT-клеток не только распознают гликолипиды, в том числе паразитарные, в ассоциации с CD1, но и опосредуют цитокин-синтезирующие функции Т-клеток типов Т1 и Т2 и перфорин-гранзимную цитотоксичность [41]. Однако эти клетки, изолированные из сальника мышей и людей с ожирением, а также онкологических больных, синтезировали ИЛ-10 [42], что предполагает не только их противовоспалительную, но и иммуносупрессирующую в условиях метаболических изменений, в том числе вызванных опухолевым ростом, активность.

При изучении взаимодействия клеток сальника и Т-лимфоцитов мышей было установлено, что они не только подавляют пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, но и вызывают их гибель, не оказывая влияния на неактивированные Т-лимфоциты, из чего авторы заключили, что клетки сальника выделяют иммуносупрессивные вещества и предложили использовать сальник для индукции иммуносупрессии, необходимой при трансплантации тканей [43].

В сальнике содержится большое количество поступающих из циркуляции Т-клеток памяти (Т_m), генерированных в различных слизистых оболочках, что показано в эксперименте

на мышцах, у которых после интраназального заражения вирусом гриппа специфические Th2-клетки и CD4⁺ и CD8⁺ Tm были найдены в сальнике и перитонеальной полости [11], из чего следует, что клетки, обладающие хоуминг-эффектом по отношению к любым слизистым оболочкам, способны накапливаться в сальнике [44]. При этом субпопуляции Tm CD8⁺ могут формироваться под действием локальных условий.

Подробно описан механизм этого процесса у больных опухолями пищевода и желудка, связанными с ожирением [45]. Основную роль в их миграции из крови в сальник играет фракталкин — хемокин, вырабатываемый многими клетками, в том числе адипоцитами [46]. Чувствительность к нему зависит от мембранной экспрессии CX3CR1 и различна у разных субпопуляций Tm CD8⁺. Контакт с фракталкином вызывает специфический эндоцитоз CX3CR1 CD8⁺ лимфоцитами, при этом снижается количество T_H1-клеток и периферических Tm и возрастает количество CX3CR1- CD8⁺ лимфоцитов, экспрессирующих L-селектин (CD62L), то есть в присутствии фракталкина происходит конверсия T_H1-клеток в T_H17.

Теми же авторами у таких же больных установлено снижение присутствия в сальнике NK-клеток вследствие усиления их гибели под действием секреторируемых факторов, причём меняется не только количество, но и функциональная активность естественных киллеров: снижается количество TNF-α⁺ и NKP46⁺ NK и повышается доля NK-клеток, синтезирующих ИЛ-10 [47].

Приведённые данные иллюстрируют пластичность микроокружения иммунных клеток в сальнике и возможность его изменения под действием адипокинов.

В опухолевых клетках, метастазирующих в сальник, также происходят изменения клеточного метаболизма, например усиливаются процессы окисления жирных кислот, при этом в них повышается синтез белка HER3, что облегчает метастазирование и имплантацию [48]. Описано участие в локальном неоангиогенезе адипоцитов, экспрессирующих белки, связывающие жирные кислоты [49], в том числе FABP4, который способствует переносу липидов в опухолевые клетки, усиливая их пролиферацию и инвазивность [40].

Стратегии преодоления локальной иммуносупрессии

Итак, несмотря на обилие лимфоидных элементов в брюшной полости, они не предотвращают

имплантацию опухолевых клеток и рост метастазов, что предполагает недостаточно эффективное распознавание и мощное иммуносупрессивное окружение. Тем не менее, присутствие CD8⁺ T-клеток среди TILs при метастатическом раке яичника положительно коррелирует с общей выживаемостью таких больных, а их отсутствие — с неэффективностью лечения [36, 50]. И напротив, наличие в опухолевой асцитической жидкости высокого уровня T regs [51], а также различных цитокинов, прежде всего провоспалительных [52], расценивают как неблагоприятный прогностический фактор.

Стратегии применения локальной (интраперитонеальной) иммунотерапии предполагают задействовать различные врождённые и адаптивные компартменты иммунной системы. Антиген-распознающие клетки сальника предлагают стимулировать липосомами, покрытыми олигоманнозой и нагружёнными антигенами, вызывающими специфический CD8⁺ опосредованный ответ против опухолевых антигенов [53]. Многообещающим терапевтическим подходом для лечения злокачественных новообразований путём воздействия на макрофагальное звено может стать переключение направления дифференцировки макрофагов с фенотипа M2 на M1 [18], а также коррекция гипоксического микроокружения [54], поиск новых контрольных точек, в качестве которых рассматривали молекулы семейства ингибирующих рецепторов LILRB (leukocyte immunoglobulin-like receptors LIT-2 и LIT-4) [55], однако для воздействия на макрофаги сальника их не применяли.

Подходы, мишенью которых служит NK-звено, также описаны в литературе. Есть сообщения об эффективном подавлении опухолевого роста при внутрибрюшинном введении вакцин из летально облучённых опухолевых клеток за счёт развития местного NK-опосредованного иммунного ответа в млечных пятнах [56].

В экспериментальном исследовании Courtney Alicia Cohen удалось предотвратить формирование туморогенного каскада в микроокружении опухоли яичников путём введения ИЛ-12 в мембранно-связанной форме. Авторы наблюдали снижение содержания количества опухолеассоциированных макрофагов и нейтрофилов в сальнике за счёт уменьшения уровня их хемоаттрактантов, что привело к торможению роста экспериментальной опухоли, хотя и без формирования иммунологической памяти. Введение липосом, нагружённых ИЛ-12, вызывало реактивацию TILs T-лимфоцитов из опухолей яичника, которые демонстриро-

вали анергию, при трансплантации в сальник иммунодефицитных мышей. Были получены торможение опухолевого роста и увеличение выживаемости [57].

Продолжают совершенствоваться подходы к ЛАК- и ТП-терапии в клинике. Применение внутриполостной адоптивной иммунотерапии при опухолевых серозитах позволяет улучшить результаты лечения онкологических больных [58]. Есть опыт достижения положительного эффекта комплексного лечения асцитной формы рака яичников с внутрибрюшинным введением интерферона γ [59], механизм которого также может быть связан с перепрограммированием макрофагов на тип М1 под действием этого цитокина [60].

Заключение

Итак, данные литературы свидетельствуют не только о защитной роли лимфоидных структур большого сальника, но и об их иммуносупрессивном действии. Первая, по-видимому, связана преимущественно с ответом на бактериальные патогены, а второе реализуется при метастазировании злокачественных опухолей. Резидентные клетки иммунной системы не могут предотвратить рост метастатической опухоли. Напротив, провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, секретируемые иммунными, опухолевыми, мезотелиальными клетками, создают условия для развития опухоли, чему способствует окружающая жировая ткань. Возможные подходы к лечению, включающему иммунотерапию, должны быть направлены не только на элиминацию опухолевых клеток, но и на преодоление иммуносупрессивной среды.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И., Шапошников А.В., Златник Е.Ю. и др. Местный клеточный иммунитет при аденокарциноме и полипах. *Сибирское мед. обозрение*. 2012; (4): 11–16. [Kit O.I., Shaposhnikov A.V., Zlatnik E.Yu. et al. Local cellular immunity in adenocarcinoma and polyps. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012; (4): 11–16. (In Russ.)]
2. Clark R., Krishnan V., Schoof M. et al. Milky spots promote ovarian cancer metastatic colonization of peritoneal adipose in experimental models. *Am. J. Pathol.* 2013; 183: 576–591. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.04.023.
3. Gerber S.A., Rybalko V.Y., Bigelow C.E. et al. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. *Am. J. Pathol.* 2006; 169: 1739–1752. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051222.
4. Карасёва О.В., Рошаль Л.М., Некрутов А.В. Большой сальник: морфофункциональные особенности и клиническое значение в педиатрии. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2007; 6 (6): 58–63. [Karasyova O.V., Roshal' L.M., Nekrutov A.V. Greater omentum: morphofunctional characteristics and clinical significance in pediatrics. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2007; 6 (6): 58–63. (In Russ.)]
5. Liu J., Geng X., Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumor Biol.* 2016; 37: 5715–5726. DOI: 10.1007/s13277-016-4887-3.
6. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (11): 723–737. DOI: 10.1038/nri3073.
7. Okabe Y., Medzhitov R. Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages. *Cell*. 2014; 157 (4): 832–844. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.016.
8. Чердынцева Н.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А. и др. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии. *Бюлл. сибирской мед.* 2017; 16 (4): 61–74. [Cherdyntseva N.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A. et al. Macrophages and tumor progression: on the way to macrophage-specific therapy. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2017; 16 (4): 61–74. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74.
9. Sainz J.B., Martin B., Tataru M. et al. ISG15 is a critical microenvironmental factor for pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res.* 2014; 74 (24): 7309–7320. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1354.
10. Cohen C.A., Shea A.A., Heffron C.L. et al. Intra-abdominal fat depots represent distinct immunomodulatory microenvironments: a murine model. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e66477. DOI: 10.1371/journal.pone.0066477.
11. Rangel-Moreno J., Moyron-Quiroz J.E., Carragher D.M. et al. Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens. *Immunity*. 2009; 30 (5): 731–743. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.014.
12. Ярилин А.А. *Иммунология*. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 752 с. [Yarilin A.A. *Immunologiya*. Uchebnik. (Immunology. Textbook.) Moscow: GEOTAR-Media. 2010; 752 p. (In Russ.)]
13. Zhang Ch., Xin H., Zhang W. et al. CD5 binds to interleukin-6 and induces a feed-forward loop with the transcription factor STAT3 in B cells to promote cancer. *Immunity*. 2016; 44: 913–923. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.003.
14. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Грищенко Н.В. и др. Ключевая роль популяций В1-лимфоцитов в иммунном ответе у больных раком желудка. *Рос. био-теран. ж.* 2018; 17 (4): 64–70. [Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Grishchenko N.V. et al. The role of B-1 lymphocytes in antitumor immunity in patients with gastric cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2018; 17 (4): 64–70. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-64-70.
15. McMurchy A.N., Bushell A., Levings M.K. et al. Moving to tolerance: clinical application of T regulatory cells. *Semin. Immunol.* 2011; 23 (4): 304–313. DOI: 10.1016/j.smim.2011.04.001.
16. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Непомнящая Е.М. и др. Возможности прогнозирования эффективности лечения сарком мягких тканей на основе особенностей их иммунологического микроокружения. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (1): 167–173. [Zlatnik E.Yu.,

- Novikova I.A., Nepomnyashchaya E.M. et al. Possibility of predicting the efficiency of soft tissue sarcoma treatment on the basis of features of their immunological microenvironment. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 99 (1): 167–173. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2018-167.
17. Spits H., Artis D., Colonna M. et al. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 145–149. DOI: 10.1038/nri3365.
18. Jackson-Jones L.H., Duncan S.M., Magalhaes M.S. et al. Fat-associated lymphoid clusters control local IgM secretion during pleural infection and lung inflammation. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12 651. DOI: 10.1038/ncomms12651.
19. Jones D.D., Racine R., Wittmer S.T. et al. The omentum is a site of protective IgM production during intracellular bacterial infection. *Infect. Immun.* 2015; 83 (5): 2139–2147. DOI: 10.1128/IAI.00295-15.
20. Lu B., Yang M., Wang Q. Interleukin-33 in tumorigenesis, tumor immune evasion, and cancer immunotherapy. *J. Mol. Med.* 2016; 94: 535–543. DOI: 10.1007/s00109-016-1397-0.
21. Fessler J., Matson V., Gajewski T.F. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy. *J. Immun. Ther. Cancer.* 2019; 7: 108–123. DOI: 10.1186/s40425-019-0574-4.
22. Cipolletta D., Cohen P., Spiegelman B.M. et al. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (2): 482–487. DOI: 10.1073/pnas.1423486112.
23. Vasanthakumar A., Moro K., Xin A. et al. The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2015; 16 (3): 276–285. DOI: 10.1038/ni.3085.
24. Bapat S.P., Myoung S.J., Fang S. et al. Depletion of fat-resident Treg cells prevents age-associated insulin resistance. *Nature.* 2015; 528 (7580): 137–141. DOI: 10.1038/nature16151.
25. Horikawa N., Abiko K., Matsumura N. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer inhibits tumor immunity through the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 (2): 587–599. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0387.
26. Obermajer N., Wong J.L., Edwards R.P. et al. Induction and stability of human Th17 cells require endogenous NOS2 and cGMP-dependent NO signaling. *J. Exp. Med.* 2013; 210 (7): 1433–1445. DOI: 10.1084/jem.20121277.
27. Meza-Perez S., Randall T.D. Immunological functions of the omentum. *Trends Immunol.* 2017; 38 (7): 526–536. DOI: 10.1016/j.it.2017.03.002.
28. Stadlmann S., Raffener R., Amberger A. et al. Disruption of the integrity of human peritoneal mesothelium by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Virchows Arch.* 2003; 443: 678–685. DOI: 10.1007/s00428-003-0867-2.
29. Lewis J.S., Landers R.J., Underwood J.C. et al. Expression of vascular endothelial growth factor by macrophages is up-regulated in poorly vascularized areas of breast carcinomas. *J. Pathol.* 2000; 192: 150–158. DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH687>3.0.CO;2-G.
30. Burke B., Giannoudis A., Corke K.P. et al. Hypoxia-induced gene expression in human macrophages: implications for ischemic tissues and hypoxia-regulated gene therapy. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 1233–1243. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63483-9.
31. Miao Z.F., Wang Z.N., Zhao T.T. et al. Peritoneal milky spots serve as a hypoxic niche and favor gastric cancer stem/progenitor cell peritoneal dissemination through hypoxia-inducible factor 1 α . *Stem. Cells.* 2014; 32: 3062–3074. DOI: 10.1002/stem.1816.
32. Cao L., Hu X., Zhang Y. et al. Omental milky spots in screening gastric cancer stem cells. *Neoplasia.* 2011; 58: 20–26. DOI: 10.4149/neo_2011_01_20.
33. Cao L., Hu X., Zhang J. et al. The role of the CCL22-CCR4 axis in the metastasis of gastric cancer cells into omental milky spots. *J. Transl. Med.* 2014; 12: 267. DOI: 10.1186/s12967-014-0267-1.
34. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. и др. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метоплазия: современный взгляд на проблему. *Вестн. Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова.* 2018; 13 (2): 145–152. [Mnikhovich M.V., Vernigorodskiy S.V., Bun'kov K.V. et al. Epithelial-mesenchymal transition transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: modern view on the problem. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova.* 2018; 13 (2): 145–152. (In Russ.)]
35. Sorensen E.W., Gerber S.A., Sedlacek A.L. et al. Omental immune aggregates and tumor metastasis within the peritoneal cavity. *Immunol. Res.* 2009; 45 (2–3): 185–194. DOI: 10.1007/s12026-009-8100-2.
36. Sato E., Olson S.H., Ahn J. Intraepithelial CD8 $^{+}$ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8 $^{+}$ /regulatory T cells ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *PNAS.* 2005; 102 (51): 18 538–18 543. DOI: 10.1073/pnas.0509182102.
37. Зуева Е.В., Никогосян С.О., Кузнецов В.В. и др. Иммуногистохимическая и проточно-цитометрическая характеристика интратуморальных лимфоцитов при серозной аденокарциноме яичников. *Опухоли жен. репрод. сист.* 2009; (3–4): 117–121. [Zueva E.V., Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. et al. Immunohistochemistry and flow cytometric characteristics of intratumoral lymphocytes in ovarian serous adenocarcinoma. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy.* 2009; (3–4): 117–121. (In Russ.)]
38. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8 $^{+}$ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009; 15: 914–920. DOI: 10.1038/nm.1964.
39. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. *Иммунология злокачественного роста.* К.: Наукова думка. 2005; 792 с. [Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. *Immunologiya zlo-kachestvennogo rosta.* (Immunology of malignant growth.) Kiev: Naukova dumka. 2005; 792 p. (In Russ.)]
40. Nieman K.M., Kenny H.A., Penicka C.V. et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat. Med.* 2011; 17: 1498–1503. DOI: 10.1038/nm.2492.
41. Schaible U.E., Kaufmann H.E. CD1 molecules and CD1-dependent T cells in bacterial infections: a link from innate to acquired immunity. *Semin. Immunol.* 2000; 12: 6: 527–535. DOI: 10.1006/smim.2000.0272.
42. Sag D., Krause P., Hedrick C.C. et al. IL-10-producing NKT10 cells are a distinct regulatory invariant NKT cell subset. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (9): 3725–3740. DOI: 10.1172/JCI72308.
43. Shah S., Lowery E., Braun R.K. et al. Cellular basis of tissue regeneration by omentum. *PLoS ONE.* 2012; 7 (6): e38368. DOI: 10.1371/journal.pone.0038368.
44. Han S.J., Glatman Z.A., Andrade-Oliveira V. et al. White adipose tissue is a reservoir for memory T cells and promotes protective memory responses to infection.

Immunity. 2017; 47: 1154–1168.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.11.009.

45. Conroy M.J., Maher S.G., Melo A.M. et al. Identifying a novel role for Fractalkine (CX3CL1) in memory CD8⁺ T cell accumulation in the omentum of obesity-associated cancer patients. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1867. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01867.

46. Shah R., Hinkle C.C., Ferguson J.F. et al. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2011; 60: 1512–1518. DOI: 10.2337/db10-0956.

47. Conroy M.J., Fitzgerald V., Doyle S.L. et al. The microenvironment of visceral adipose tissue and liver alter natural killer cell viability and function. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100 (6): 1435–1442. DOI: 10.1189/jlb.5AB1115-493RR.

48. Zhang X.L., Yang Y.S., Xu D.P. et al. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer. *World J. Surg.* 2009; 33 (10): 2112–2118. DOI: 10.1007/s00268-009-0142-z.

49. Shan T., Liu W., Kuang S. Fatty acid binding protein 4 expression marks a population of adipocyte progenitors in white and brown adipose tissues. *FASEB J.* 2013; 27 (1): 277–287. DOI: 10.1096/fj.12-211516.

50. Wouters M.C., Komdeur F.L., Workel H.H. et al. Treatment regimen, surgical outcome, and T-cell differentiation influence prognostic benefit of tumor-infiltrating lymphocytes in high-grade serous ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 (3): 714–724. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1617.

51. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat. Med.* 2004; 10 (9): 942–949. DOI: 10.1038/nm1093.

52. Златник Е.Ю., Горошинская И.А., Ушакова Н.Д. и др. Иммунологические и биохимические гуморальные факторы асцитической жидкости больных раком яичников и её компонентов, полученных методом фильтрационной детоксикации. *Ж. РУДН, серия «Медицина»*. 2008; (8): 614–618. [Zlatnik E.Yu., Goroshinskaya I.A., Ushakova N.D. et al. Immunologic and biochemical humoral factors of ascitic fluid of patients with ovarian cancer and its components obtained by means of filtrating detoxication. *Zhurnal RUDN, seriya "Meditsina"*. 2008; (8): 614–618.]

53. Ikehara Y., Shiuchi N., Kabata-Ikeharat S. al. Effective induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposome targeting to intraperitoneal phagocytic cells. *Cancer Lett.* 2008; 260 (1–2): 137–145. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.10.038.

54. Casazza A., Laoui D., Wenes M. et al. Impeding macrophage entry into hypoxic tumor areas by Sema3A/Nrp1 signaling blockade inhibits angiogenesis and restores antitumor immunity. *Cancer Cell.* 2013; 24: 695–709. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.11.007.

55. Brown D., Trowsdale J., Allen R. The LILR family: modulators of innate and adaptive immune pathways in health and disease. *Tissue antigens.* 2004; 64: 215–225. DOI: 10.1111/j.0001-2815.2004.00290.x.

56. Sedlacek A.L., Gerber S.A., Randall T.D. et al. Generation of a dual-functioning antitumor immune response in the peritoneal cavity. *Am. J. Pathol.* 2013; 183 (4): 1318–1328. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.06.030.

57. Yokota S.J., Facciponte J.G., Kelleher R.J.Jr. et al. Changes in ovarian tumor cell number, tumor vasculature, and T cell function monitored *in vivo* using a novel xenograft model. *Cancer Immun.* 2013; 13: 11. PMID: 23885217.

58. Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж. и др. Клиническая эффективность внутриволостной биотерапии у больных с опухолевыми серозитами. *Рос. онкол. ж.* 2015; (2): 8–12. [Titov K.S., Demidov L.V., Shubina I.Zh. et al. Clinical efficiency of intra-cavity biotherapy patients with malignant effusions. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. 2015; (2): 8–12. (In Russ.)]

59. Неродо Г.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю. и др. Применение ингарона в комплексе с химиотерапией у больных раком яичников III–IV стадий. *Фундаментал. исслед.* 2015; (1–8): 1649–1654. [Nerodo G.A., Novikova I.A., Zlatnik E.Yu. et al. Application of ingaron in combination with chemotherapy in patients with stage III–IV ovarian cancer. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; (1–8): 1649–1654. (In Russ.)]

60. Kulbe H., Chakravarty P., Leinster D.A. et al. A dynamic inflammatory cytokine network in the human ovarian cancer microenvironment. *Cancer Res.* 2012; 72: 66–75. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2178.