



Иммуноопосредованные побочные реакции на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек

В.Б. Калиберденко, Э.Р. Кулиева, В.С. Бетер, Э.Р. Загидуллина ✉, Т.С. Пронькина, В.А. Кушнер, В.В. Таран

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
✉m.igarasi@yandex.ru

Аннотация

Цель работы – оценка иммуноопосредованных побочных реакций (immune-related adverse events, irAE) на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ). В основе обзора литературы лежит анализ научных публикаций, размещенных в следующих базах данных: «КиберЛенинка», Web of Science, PubMed, Embase, eLIBRARY, CNKI и MEDLINE. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «иммунные контрольные точки», «иммуноопосредованные нежелательные реакции», «противоопухолевая терапия», «иммунная система», «побочные эффекты», «ингибиторы иммунных контрольных точек». Ингибиторы ИКТ стали революционным прорывом в онкологии благодаря их способности блокировать сигнальные пути CTLA-4 и PD-1/PD-L1, активируя лимфоциты и усиливая противоопухолевый иммунитет. Это значительно улучшило прогноз онкологических заболеваний. Однако механизм действия ингибиторов ИКТ может нарушить регуляцию иммунного ответа, приводя к развитию irAE. Гормональные препараты, иммунодепрессанты и антагонисты цитокинов являются основными средствами для лечения irAE, но они могут подавлять противоопухолевый иммунитет. Нерешенными остаются вопросы механизмов их действия, биомаркеров ранней диагностики и индивидуализированного лечения осложнений. Предполагается, что более широкое применение иммунотерапии и углубленное изучение механизмов действия ингибиторов ИКТ, а также связанных с ними irAE позволят решить указанные проблемы и оптимизировать результаты лечения онкологических пациентов. В связи с этим данная тема представляет значительный интерес для практикующих врачей.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, побочные реакции

Для цитирования: Калиберденко В.Б., Кулиева Э.Р., Бетер В.С., Загидуллина Э.Р., Пронькина Т.С., Кушнер В.А., Таран В.В. Иммуноопосредованные побочные реакции на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (7): 25–30. DOI: 10.47407/kr2025.6.7.00641

Immune-mediated adverse events associated with the checkpoint inhibitor therapy

Vitaly B. Kaliberdenko, Elvina R. Kuliyeva, Victoria S. Beter, Emiliya R. Zagidullina ✉, Tatyana S. Pronkina, Valeria A. Kushner, Victoria V. Taran

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
✉m.igarasi@yandex.ru

Abstract

Objective: to evaluate immune-related adverse events (irAE) during therapy with immune checkpoint inhibitors. The literary review is based on the analysis of scientific publications hosted on the following databases: CyberLeninka, Web of Science, PubMed, Embase, eLIBRARY, CNKI and MEDLINE. The search was carried out using the following keywords: “immune checkpoints”, “immune-mediated adverse reactions”, “antitumor therapy”, “immune system”, “side effects”, “immune checkpoint inhibitors”. Immune checkpoint inhibitors (ICTs) have become a revolutionary breakthrough in oncology due to their ability to block CTLA-4 and PD-1/PD-L1 signaling pathways, activating lymphocytes and enhancing antitumor immunity. This significantly improved the prognosis of cancer. However, the mechanism of action of ICT, aimed at inhibiting immune checkpoints, can disrupt the regulation of the immune response, leading to the development of irAE. Hormonal drugs, immunosuppressants, and cytokine antagonists are the main agents for the treatment of irAE, but they can suppress antitumor immunity. The issues of mechanisms, biomarkers of early diagnosis and individualized treatment of complications remain unresolved. It is assumed that the wider use of immunotherapy and an in-depth study of the mechanisms of action of immune checkpoint inhibitors, as well as irAE, will solve these problems and optimize the results of treatment of cancer patients. In this regard, this topic is of considerable interest to practicing physicians.

Keywords: checkpoint inhibitor therapy, adverse events.

For citation: Kaliberdenko V.B., Kuliyeva E.R., Beter V.S., Zagidullina E.R., Pronkina T.S., Kushner V.A., Taran V.V. Immune-mediated adverse events associated with the checkpoint inhibitor therapy. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (7): 25–30 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.7.00641

Введение

Внедрение новых методов иммунотерапии рака для лечения метастатического рака и адъювантной терапии первичного заболевания с высоким риском развития метастазов позволило добиться долгосрочных, потен-

циально излечивающих результатов у некоторых групп онкологических пациентов. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) – это антитела, предназначенные для блокирования ключевых регуляторных сигналов, которые подавляют иммунный ответ, противо-

действуя иммуносупрессии в микроокружении опухоли и тем самым позволяя Т-клеткам, реагирующим на опухоль, оказывать эффективное противораковое воздействие.

Как и любой метод лечения, терапия ингибиторами ИКТ может привести к побочным явлениям. Побочные явления, обусловленные иммунологическим механизмом действия иммунотерапии, обычно называются побочными реакциями, связанными с иммунитетом (immune-related adverse events, irAE). Побочные явления, включая irAE, классифицируются в соответствии со стандартной шкалой тяжести («Общие терминологические критерии для нежелательных явлений»; Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v5.0) [1]. Систематический обзор показал, что у пациентов, получавших ингибиторы PD-L1, частота развития irAE составила 74% (в том числе 14% – с 3-й степенью тяжести и выше), у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4, – 89% (в том числе 34% – с 3-й степенью тяжести и выше), а у пациентов, получавших комбинированные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, – 90% (в том числе 55% – с 3-й степенью тяжести и выше) [2–4]. Важно отметить, что проявления распространенных нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией (например, тиреоидита, дерматита и т. д.), отличаются от нежелательных явлений, связанных с химиотерапией. Кроме того, время возникновения нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией, гораздо менее предсказуемо, они могут возникать и сохраняться в течение длительного времени после прекращения лечения. Разница в ожидаемой частоте нежелательных явлений между иммунотерапией и химиотерапией или другими методами лечения обычно объясняется уникальным механизмом действия ингибиторов ИКТ [4, 5].

Механизмы и типичные лекарственные средства

В большинстве случаев иммунная система уничтожает атипичные клетки на ранних стадиях лечения. Кроме того, атипичные клетки могут избегать воздействия иммунной системы, что в свою очередь приводит к прогрессированию заболевания [5]. ИКТ – это один из механизмов, с помощью которых они маскируются в организме. Это негативный регулятор иммунной системы, обеспечивающий аутоотолерантность, предотвращающий аутоиммунные реакции и защищающий ткани от иммунных атак [6]. Этот механизм часто используется опухолевыми клетками для уклонения от иммунного надзора [7], что также можно рассматривать как ограничительный и подавляющий путь в иммунной системе, который может стимулировать работу регуляторных иммунных клеток и вырабатывать иммуносупрессивные цитокины и хемокины.

Т-лимфоциты (также называемые Т-клетками) являются основой клеточно-опосредованного иммунитета. Активированные Т-клетки могут выделять большое количество цитокинов для усиления ИКТ [8, 9]. Опухо-

левые клетки подавляют активацию Т-клеток, активируя определенные белки ИКТ, что приводит к усилению иммунной резистентности опухолевых клеток [10]. На данный момент выявленные ИКТ в основном включают в себя белок программируемой смерти 1 (PD-1) и его лиганд-1 (лиганд программируемой смерти 1, PD-L1), цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) и ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3). К другим ИКТ относятся Т-клеточный иммуноглобулин и муцин-содержащий белок 3 (TIM-3), CD47, Т-клеточный иммуноглобулин и белок с доменом ITIM (TIGIT), а также V-домен иммуноглобулина, подавляющий активацию Т-клеток (VISTA) [11]. PD-1 относится к семейству CD28 и является коингибирующим трансмембранным белком, экспрессируемым на антиген-стимулированных Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерных клетках (NK) и миелосупрессивных дендритных клетках (MDSC). После связывания с соответствующими лигандами они могут снижать реакцию Т-клеток на сигналы стимуляции Т-клеточных рецепторов и регулировать интенсивность иммунного ответа [12, 13].

Современные исследования лигандов PD-1 в основном сосредоточены на PD-L1, поскольку роль PD-L2 в иммуносупрессии опухолей неоднозначна. PD-L1 может экспрессироваться опухолевыми клетками, эпителиальными клетками, дендритными клетками, макрофагами, фибробластами и истощенными Т-клетками, а на интенсивность его экспрессии влияют цитокины (например, интерферон- γ) и канцерогенные факторы. Когда PD-L1 связывается с PD-1, сигнальные пути PI3K-AKT и Ras-Raf-MEK-ERK подавляются, тем самым препятствуя пролиферации и дифференцировке эффекторных Т-клеток [14–16].

CTLA-4 – это трансмембранный гликопротеин I типа из суперсемейства иммуноглобулинов, который активно экспрессируется в опухолевых тканях, обычно присутствует в цитоплазме CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и считается негативным регулятором противоопухолевого иммунитета. Он может быть индуцирован на поверхности клетки, связываться с CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на поверхности антигенпрезентирующих клеток и обладает более высоким сродством, чем костимулирующая молекула CD28 Т-клеток, тем самым подавляя активность цитотоксических Т-клеток и усиливая иммуносупрессивную активность регуляторных Т-клеток, вызывая иммунную неуязвимость опухолевых клеток [17, 18].

LAG-3 – это трансмембранный белок, который может конститутивно экспрессироваться или индуцироваться в различных иммунных клетках, таких как CD4/CD8 и Т-клетки, естественные киллерные клетки (NK-клетки), инвариантные NK-Т-клетки, плазмоподобные дендритные клетки (pDC) и В-клетки. Он часто экспрессируется совместно с другими ИКТ, такими как PD-1 и CTLA-4. Его внеклеточный домен, состоящий из 4 иммуноглобулинов, на 20% идентичен аминокислотному составу CD4, и только геномные участки, кодирующие внутриклеточные области, различаются [19]. Связывание LAG-3 с его лигандом может препятствовать проти-

воопухоловому клеточному иммунитету, что приводит к уклонению опухоли от иммунного ответа [20].

Молекулы МНС II считаются каноническим лигандом LAG-3 [20–22], но позже были обнаружены и другие лиганды, такие как фибриноген-подобный белок 1 [23], лектин эндотелиальных клеток синусоидов печени [24], галектин-3 [25] и α -синуклеин [26]. Экспрессия LAG-3 положительно коррелировала с экспрессией почти всех генов, связанных с МНС, при различных видах рака.

В настоящее время другие ингибиторы ИКТ (в том числе TIM-3, CD47, TIGIT и VISTA) активно изучаются и разрабатываются для клинических испытаний. Связываясь со своим типичным лигандом галектином-9 (Gal-9), TIM-3 может вызывать дисфункцию и истощение TIM-3+ Т-клеток. Доклинические исследования показали, что терапия против TIM-3 оказывает противоопухолевый эффект на различных моделях мышей [27]. CD47 сверхэкспрессируется во многих типах солидных опухолей и гематологических злокачественных новообразований, ускользя от надзора макрофагов за счет взаимодействия с регуляторным белком α (SIRP α) и подавляя опосредованный макрофагами клиренс опухолевых клеток. В доклинических исследованиях антитела к CD47 продемонстрировали противоопухолевую активность при различных злокачественных новообразованиях. TIGIT в основном экспрессируется в Т-клетках и NK-клетках и подавляет противоопухолевую активность за счет связывания с CD155. VISTA имеет общую гомологию с PD-L1 и PD-L2 и высоко экспрессируется в миелоидных клетках-супрессорах и иммунных клетках. При связывании с V-set и иммуноглобулиновым доменом, содержащим VSIG3, а также с лигандом-1 гликопротеина Р-селектина (PSGL-1) VISTA оказывает ингибирующее действие на Т-клетки.

Блокада ИКТ предназначена для того, чтобы препятствовать ингибирующим механизмам, которые естественным образом ограничивают реактивность Т-клеток, тем самым снимая естественные ограничения на активацию и поддержание эффекторной функции Т-клеток [2]. Благодаря глубокому изучению механизма ИКТ ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, такие как CTLA-4 и PD-1/PD-L1, продемонстрировали хорошую противоопухолевую активность при лечении злокачественных опухолей, таких как уротелиальная карцинома, почечно-клеточная карцинома, меланомы, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак и лимфома Ходжкина, и получили широкое применение в клинической практике [28].

Наиболее часто используемые ингибиторы ИКТ во всем мире делятся на три основные категории: 1) моноклональные антитела против PD-1/PD-L1, такие как ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и цемиплимаб; 2) моноклональные антитела против CTLA-4, такие как ипилимумаб и тремелиумаб; 3) комбинированные ингибиторы PD-1 и CTLA-4, такие как ниволумаб в сочетании с ипилимумабом. Эти препараты широко используются при лечении различных

злокачественных новообразований и стали горячей темой исследований в области иммунотерапии рака.

Механизмы *igAE*, связанные с ингибиторами ИКТ

Очевидно, что у *igAE* есть несколько общих черт с аутоиммунными заболеваниями. В связи с этим множество клинических случаев продемонстрировали, что ингибиторы ИКТ могут вызывать значительные аутоиммунные реакции, сходные с теми, что проявляются при аутоиммунных заболеваниях. Это означает, что *igAE* могут представлять собой субклинические аутоиммунные реакции у части пациентов. Точный патофизиологический механизм *igAE* остается неясным. В настоящее время считается, что иммуноопосредованные аллергические реакции связаны с изменениями в работе иммунной системы организма, в основном с нарушением аутоиммунной толерантности или повышением чувствительности организма к распознаванию антигенов и атакой на собственные ткани [29]. Для объяснения возникновения иммуноопосредованных аллергических реакций было предложено множество механизмов, таких как выработка аутоантител, инфильтрация Т-клетками и опосредование воспалительными цитокинами, такими как интерлейкины (ИЛ).

Аутореактивные Т-клетки

Баланс между иммунной активацией и иммунной толерантностью поддерживает нормальную функцию иммунной регуляции в организме, которая достигается за счет костимулирующего пути реактивных Т-клеток. Иммунная толерантность может подавлять активацию аутоиммунных Т-клеток, играя роль в регулировании силы иммунной системы. Ингибирующие костимулирующие молекулы на наивных Т-клетках могут регулировать баланс между активацией Т-клеток, толерантностью и иммуноопосредованным повреждением тканей, связываясь со своим лигандом.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут способствовать активации и пролиферации Т-клеток и устранять функцию Т-регуляторных клеток, которые играют важнейшую роль в поддержании иммунной толерантности. Количество Т-регуляторных клеток отрицательно коррелирует с возникновением *igAE* [4, 30]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа подавляют молекулы ИКТ, чтобы предотвратить иммунную экспансию опухолевых клеток, и нарушают периферическую толерантность Т-клеток по тому же механизму, что приводит к быстрой диверсификации и клональной экспансии токсичных клеток, а также к высокому уровню воспаления и аутоиммунитета [31].

Таким образом, органы, которые в значительной степени полагаются на периферическую Т-клеточную толерантность для поддержания иммунного гомеостаза (например, кожа и толстая кишка), являются наиболее распространенными местами возникновения *igAE*. Недавно группа ученых под руководством Аарона М. Нью-

мана из Стэнфордского университета и Ааделя А. Чаудхури из Медицинской школы Вашингтонского университета обнаружила корреляцию между высоким уровнем Т-клеток памяти CD4 (ТЕМ) в крови и развитием тяжелых иrAE. Их исследование предполагает, что активированные Т-клетки памяти CD4 могут быть причиной тяжелой токсичности ингибиторов ИКТ. Кроме того, исследователи обнаружили, что у пациентов, у которых наблюдались тяжелые побочные эффекты, клональное разнообразие Т-клеточных рецепторов в активированных CD4-клетках ТЕМ было значительно выше, в то время как в других субпопуляциях Т-клеток эта корреляция была слабой или отсутствовала [32]. Это также связано с типом ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, и ингибиторы CTLA-4 и PD-1 усиливают активацию и пролиферацию Т-клеток и подавляют функцию Т-регуляторных клеток, которые играют важнейшую роль в поддержании иммунной толерантности. Существует отрицательная корреляция между количеством Т-регуляторных клеток и возникновением нежелательных явлений, связанных с иммунотерапией. Нормальные ткани, которые имеют общие антигены с опухолевыми тканями, также подвержены атаке Т-клеток. Ингибирование CTLA-4 приводит к усилению праймирования и активации антиген-специфичных Т-клеток, которые могут атаковать как злокачественные, так и доброкачественные ткани [33]. У пациентов, которые хорошо реагировали на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, отмечалась более высокая доля Т-лимфоцитов памяти CD45RO⁺CD8⁺ и регуляторных Т-лимфоцитов. Увеличение доли Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ во время лечения также было связано с хорошим прогнозом, возможно, потому что доля этих Т-лимфоцитов в крови влияет на противоопухолевый иммунный ответ [34].

Аутореактивные В-клетки

Увеличиваются активация самореактивных В-клеток и выработка собственных антител, которые могут быть вновь сгенерированы или получены из ранее существовавших собственных антител. Эти антитела могут связываться с антигенами-мишенями и вызывать повреждения, такие как запуск классической каскадной реакции комплемента.

Вовлечение В-лимфоцитов было подтверждено другим исследованием, которое показало, что у 19,2% пациентов, у которых были отрицательные множественные антитела до лечения ингибиторами ИКТ, после лечения появились аутоиммунные антитела. Наиболее распространенными были ТРОAb и антитела к тиреоглобулину (TgAb) [35].

Цитокины

Многочисленные цитокины, такие как ИЛ, фактор некроза опухоли и интерфероны, стали неотъемлемой частью иммунологии опухолей. У пациентов с иrAE определенные цитокины претерпевают значительные изменения до и после лечения: они могут быть сигналь-

ными молекулами, частично усиливаемыми иммунной системой, и играть определенную роль у пациентов с побочными явлениями, связанными с иммунитетом.

Высвобождение медиаторов воспаления иммунными клетками может привести к иммуноопосредованному повреждению тканей с анатомической предрасположенностью, что позволяет предположить, что тканеспецифические или общие уровни цитокинов могут играть роль в патогенезе иrAE [36]. Эти цитокины могут связываться с иммунными клетками и активировать внутриклеточные сигнальные пути (такие как JAK-STAT и PI3K-AKT-mTOR), что приводит к нарушению регуляции провоспалительных реакций. Также есть доказательства того, что более низкие исходные уровни ИЛ-6 значительно связаны с развитием иrAE [37]. Кроме того, улучшение состояния пациентов с иrAE, обусловленное применением ингибиторов фактора некроза опухоли, также позволяет предположить, что этот механизм связан с воспалительными факторами [38]. Микробиота играет важную роль в развитии иrAE, способствуя выработке провоспалительных или противовоспалительных цитокинов, которая усиливается после лечения ингибиторами ИКТ [39]. Ингибирование контрольных точек иммунного ответа для высвобождения специфических для симбионтов воспалительных Т-клеточных реакций было продемонстрировано на мышинной модели кожных иrAE, вызванных комменсальными бактериями. Эти аномальные реакции зависят от специфических для симбионтов Т-клеток, которые вырабатывают ИЛ-17 и вызывают патологическое воспаление кожи, наблюдаемое у пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Важно отметить, что аномальные Т-клеточные реакции, вызываемые ингибиторами ИКТ, достаточны для сохранения воспалительной реакции памяти на микробиоту в течение нескольких месяцев после прекращения лечения [40].

Заключение

Использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в клинической практике привело к значительным успехам в лечении онкологических заболеваний, однако для оптимизации этого метода по-прежнему требуются дальнейшие исследования. В частности, необходимо углубленное изучение механизмов резистентности к ингибиторам ИКТ, поиск новых иммунных мишеней, разработка более эффективных препаратов, а также идентификация биомаркеров для прогнозирования реакции на терапию и раннего выявления побочных реакций. Для дальнейшего улучшения клинических результатов требуется междисциплинарный подход, сочетающий фундаментальные исследования с клиническими испытаниями, что позволит совершенствовать управление токсичностью, вызванной ингибиторами ИКТ, и протоколов их диагностики, мониторинга и разрешения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) V5. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol.* 2018;62:29-39. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.001
- Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e192535. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2535
- Arnaud-Coffin P, Maillat D, Gan HK, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer.* 2019;145:639-48. DOI: 10.1002/ijc.32132
- Li B, Chan HL, Chen P. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges. *Curr Med Chem.* 2019;26:3009-25. DOI: 10.2174/0929867324666170804143706
- Wang J, Yang T, Xu J. Therapeutic development of immune checkpoint inhibitors. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1248:619-49. DOI: 10.1007/978-981-15-3266-5_23
- Willsmore ZN, Coumbe B, Crescioli S, et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol.* 2021;51:544-56. DOI: 10.1002/eji.202048747
- Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:275-87. DOI: 10.1038/nrc.2016.36
- Cuyas E, Verdura S, Martin-Castillo B, et al. Tumor cell-intrinsic immunometabolism and precision nutrition in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1757. DOI: 10.3390/cancers12071757
- Lim S, Phillips JB, Madeira DSL, et al. Interplay between immune checkpoint proteins and cellular metabolism. *Cancer Res.* 2017;77:1245-9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1647
- Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J Hematol Oncol.* 2021;14:45. DOI: 10.1186/s13045-021-01056-8
- Barclay J, Creswell J, Leon J. Cancer immunotherapy and the PD-1/PD-L1 checkpoint pathway. *Arch Esp Urol.* 2018;71:393-9.
- Twomey JD, Zhang B. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *AAPS J.* 2021;23:39. DOI: 10.1208/s12248-021-00574-0
- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018;359:1350-5. DOI: 10.1126/science.aar4060
- Jiang X, Wang J, Deng X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer.* 2019;18:10. DOI: 10.1186/s12943-018-0928-4
- Liao D, Wang M, Liao Y, et al. A review of efficacy and safety of checkpoint inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia. *Front Pharmacol.* 2019;10:609. DOI: 10.3389/fphar.2019.00609
- Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. *Cancer Immunol Res.* 2013;1:32-42. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0013
- Waight JD, Chand D, Dietrich S, et al. Selective Fcγ₃ Co-engagement on APCs modulates the activity of therapeutic antibodies targeting T cell antigens. *Cancer Cell.* 2018;33:1033-47. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.05.005
- Qi Y, Chen L, Liu Q, et al. Research progress concerning dual blockade of lymphocyte-activation gene 3 and programmed death-1/programmed death-1 ligand-1 blockade in cancer immunotherapy: preclinical and clinical evidence of this potentially more effective immunotherapy strategy. *Front Immunol.* 2020;11:563258. DOI: 10.3389/fimmu.2020.563258
- Chocarro L, Blanco E, Zuazo M, et al. Understanding LAG-3 signaling. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5282. DOI: 10.3390/ijms22105282
- Hemon P, Jean-Louis F, Ramgolam K, et al. MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis. *J Immunol.* 2011;186:5173-83. DOI: 10.4049/jimmunol.1002050
- Lythgoe MP, Liu D, Anells NE, et al. Gene of the month: lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3). *J Clin Pathol.* 2021;74:543-7. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207517
- Qian W, Zhao M, Wang R, Li H. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target. *J Hematol Oncol.* 2021;14:147. DOI: 10.1186/s13045-021-01161-8
- Xu F, Liu J, Liu D, et al. LSEctin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses. *Cancer Res.* 2014;74:3418-28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2690
- Kouo T, Huang L, Pucsek AB, et al. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8⁺ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol Res.* 2015;3:412-23. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0150
- Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science.* 2016;353(6307):aah3374. DOI: 10.1126/science.aah3374
- Kang CW, Dutta A, Chang LY, et al. Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM-3⁺CD8⁺ T cells in colon cancer. *Sci Rep.* 2015;5:15659. DOI: 10.1038/srep15659
- Rocha M, Correia DSJ, Salgado M, et al. Management of gastrointestinal toxicity from immune checkpoint inhibitor. *GE Port J Gastroenterol.* 2019;26:268-74. DOI: 10.1159/000494569
- Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther.* 2017;6:51-71. DOI: 10.2147/ITT.S141577
- Couey MA, Bell RB, Patel AA, et al. Delayed immune-related events (dire) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer.* 2019;7:165. DOI: 10.1186/s40425-019-0645-6
- Duma N, Lambertini M. It is time to talk about fertility and immunotherapy. *Oncologist.* 2020;25:277-8. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0837
- Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016;19:82-92. DOI: 10.1007/s11102-015-0671-4
- Andrade Vila JH, da Silva JP, Guilhen CJ, et al. Even low dose of mycophenolate mofetil in a mother recipient of heart transplant can seriously damage the fetus. *Transplantation.* 2008;86:369-70. DOI: 10.1097/TP.0bo13e31817cf28a
- Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol.* 2009;28:105-8. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.007
- Burotto M, Gormaz JG, Samtani S, et al. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin Oncol.* 2018;45:164-9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.03.003
- Xu W, Moor RJ, Walpole ET, et al. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res.* 2019;29:333-7. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000586
- Bucheit AD, Hardy JT, Szender JB, et al. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res.* 2020;30:423-5. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000657
- Butterfield LH, Kaufman HL, Johnson DH. SITC's Guide to Managing Immunotherapy Toxicity. 1st ed. New York: Springer Publishing Company, 2019. URL: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=SITC's%20Guide%20to%20Managing%20Immunotherapy%20Toxicity,%201%20edn&publication_year=2019&
- Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of Corticosteroid-Associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther.* 2011;33:1413-32. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.09.009
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:1721-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Кулиева Эльвина Рустамовна – ассистент каф. внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: elvinaemir20@gmail.com; ORCID: 0009-0008-1130-7709

Бетер Виктория Сергеевна – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vfridman926@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9054-7926

Загидулина Эмилия Рафилевна – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Пронькина Татьяна Сергеевна – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

Кушнер Валерия Александровна – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: kushnervaleria22@mail.ru; ORCID: 0009-0000-9635-8960

Таран Виктория Владимировна – студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vi.ku.sha2020@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-4533-326X

Поступила в редакцию: 27.02.2025

Поступила после рецензирования: 17.03.2025

Принята к публикации: 20.03.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Elvina R. Kuliyeva – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: elvinaemir20@gmail.com; ORCID: 0009-0008-1130-7709

Victoria S. Beter – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vfridman926@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9054-7926

Emiliya R. Zagidullina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Tatyana S. Pronkina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

Valeria A. Kushner – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: kushnervaleria22@mail.ru; ORCID: 0009-0000-9635-8960

Victoria V. Taran – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vi.ku.sha2020@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-4533-326X

Received: 27.02.2025

Revised: 17.03.2025

Accepted: 20.03.2025