

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации: Целиакия у детей (МКБ 10 K90.0) / соглас. научн. сов. Мин. Здрав. Рос. Фед. — М.: Мин. здрав. Рос., 2016. — 43 с.
2. Полиморфизм клинических проявлений у больных целиакией в детском возрасте / М. А. Золотарёва [и др.] // Тавр. мед-био. вест. — 2017. — № 2. — С. 49.
3. Целиакия у детей: причины, диагностика, возможности диетотерапии / Т. И. Зубцова [и др.] // Вест. ОрелГИЭТ. — 2015. — № 3. — С. 117.

УДК 612.112.94:[616-006+616-097]-08

**РОЛЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ  
В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА**

*Полянский С. А.*

Научные руководители: к.б.н., доцент *Н. Г. Мальцева*; ассистент *М. В. Мохорева*

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

***Введение***

Онкология забирает жизни миллионов людей ежегодно и является одной из самых серьезных проблем человечества. Разработка различных способов борьбы с раковыми клетками — актуальная задача сегодняшней медицины. Одним из таких методов является стимуляция врожденной способности нашей иммунной системы атаковать опухолевые клетки. В нашем организме существуют многоуровневые возможности увеличения и снижения активности иммунокомпетентных клеток. Это позволяет вовлечь в защиту от различных антигенов весь клеточный потенциал, избегая чрезмерной активации, которая может привести к аутоиммунному разрушению здоровых клеток и тканей. В реализации данных процессов основное место отводится клеточным рецепторам.

***Цель***

Изучить роль белков-рецепторов CTLA-4 и PD-1 Т-лимфоцитов в развитии иммунной реакции. Выявить эффективность применения блокаторов отрицательной иммунной регуляции при раковой терапии.

***Материал и методы исследования***

Анализ клинических случаев и данных зарубежной литературы.

***Результаты исследования и их обсуждение***

Основная роль в клеточном иммунитете отводится Т-киллерам. Развивающаяся иммунная реакция приводит к образованию данных клеток, которые высоко специфичны и способны разрушать антигены, имеющие клеточную оболочку. К таким антигенам относятся как чужеродные клетки, так и видоизмененные свои (поврежденные, зараженные вирусом, раковые клетки). Теоретически защитная реакция должна развиваться на любой клеточный антиген. Практически — клеточный иммунитет не срабатывает более чем на 40 % разновидностей раковых клеток. Почему Т-лимфоциты не чувствительны к некоторым антигенам, на каком уровне происходит блокировка Т-клеточного ответа — до конца не изучено. Исследования в этой области помогут сделать значительный шаг в решении вопроса борьбы с раком.

Наша работа изучает роль мембранных белков-рецепторов CTLA-4 и PD-1 в развитии реакции Т-клеточной дифференцировки.

На начальных этапах иммунной реакции антигенпрезентирующие клетки передают информацию о чужеродном белке (антигенной детерминанте) на рецепторы цитотоксических Т-киллеров. К представлению антигена способны, например дендритные клетки лимфатических узлов. Далее активизируется белок ускоритель (CD28), стимулирую-

ций пролиферацию информированных Т-лимфоцитов. Активированные Т-киллеры распознают раковые клетки по детерминантам и разрушают их. Однако, наряду с антигенной детерминантой, дендритные клетки могут предоставлять лимфоцитам ингибирующий сигнальный белок. Его сигнальные молекулы связываются со специфическим мембранным белком CTLA-4, ассоциированным на поверхности Т-лимфоцита. CTLA-4 срабатывает как тормоз ускорителя и блокирует дальнейшую иммунную реакцию, что позволяет раковым клеткам выживать [1]. Одни исследования показывают, что при биохимической реакции CTLA-4 рекрутирует фосфатазу в Т-клеточный рецептор, тем самым, ослабляя сигнал [2]. Вторая же гипотеза говорит о том, что CTLA-4 может захватывать и удалять CD80 и CD86 из мембран антигенпрезентирующих клеток, что делает их недоступными для запуска CD28, являющегося активатором Т-лимфоцитов [3]. Способностью блокировать Т-клеточный иммунный ответ обладает еще один белок-рецептор PD-1. Его взаимодействие со специфическими лигандами, запрограммированной клеточной гибели (PD-L1 или PD-L2), приводит к инактивации Т-лимфоцитов. Дальнейшее развитие антигензависимой дифференцировки останавливается. В норме этот процесс является одним из способов, позволяющим регулировать иммунную реакцию, предотвращая появление избыточных цитотоксичных лимфоцитов [4]. Но при онкологии многие раковые клетки, защищая себя, сами вырабатывают PD-L1 или PD-L2 и блокируют атакующих их Т-киллеров, останавливая защитную реакцию. Подбор антител, способных связываться с CTL-4 и PD-1 рецепторами и блокировать их функции приведет к активации клеточного иммунитета и высокоэффективному воздействию на раковые клетки. Анализ литературных данных выявил, что в качестве блокираторов возможны к применению в противоопухолевой защите такие антитела как ипилимумаб (блокирует CTL-4) и ниволумаб (блокирует PD-1). Эффективность их воздействия в раковой терапии показала прекрасные результаты как в опытах на экспериментальных животных, так и в лечении людей [4,5]. Исследования выявили, что у пациентов с прогрессирующей меланомой, получавших ипилимумаб, средняя выживаемость увеличилась в 1,5 раза в сравнении с больными, в лечении которых была использована экспериментальная противораковая вакцина (gp100). Ипилимумаб получил одобрение FDA в начале 2011 г. [6]. Клиническое применение повышенных доз ипилимумаба при метастатическом неоперабельном раке предстательной железы (HRPC) позволило остановить рост опухоли и выполнить операцию по ее удалению [7].

Стоит отметить, что наибольшую эффективность ипилимумаб проявляет при совместном использовании с ниволумабом, а в некоторых случаях также в связке с химиотерапией и др. методами лечения [7].

Применение антител к Т-клеточным рецепторам в противоопухолевой терапии достаточно новый и до конца не изученный метод. На сегодняшнем этапе исследования он имеет свои недостатки. Во-первых, не все опухоли чувствительны к блокирующим антителам; во-вторых, не до конца изучены побочные действия данных препаратов; в-третьих, у них высокая себестоимость.

### **Выводы**

Исследование роли Т-клеточных рецепторов в механизме ингибирования иммунной реакции, и подбор к ним антител-блокаторов, поможет значительно расширить способы борьбы с раковыми опухолями, дав шансы на увеличение продолжительности жизни сотням тысяч людей.

### **ЛИТЕРАТУРА**

4. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting / N. L. Syn [et al.] // The Lancet. Oncology. — 2017. — Vol. 18 (12). — P. 731–741.
6. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma / F. S. Hodi [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2010. — Vol. 363(8). — P. 711–723.
2. Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4 / K. M. Lee [et al.] // Science. — 1998. — Vol. 282 (5397). — P. 2263–2266.

7. Novel Insights into Molecular Indicators of Response and Resistance to Modern Androgen-Axis Therapies in Prostate Cancer / J. L. Silberstein [et al.] // *Curr Urol Rep.* — 2016. — Vol. 17(4). — P. 29–73.
5. *Pardoll, D. M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D. M. Pardoll // *Nature Reviews. Cancer.* — 2012. — Vol. 12 (4). — P. 252–264.
6. *Ribas, A.* Tumor immunotherapy directed at PD-1 / A. Ribas // *New England Journal of Medicine.* — 2012. — Vol. 366 (26). — P. 2517–2519.
7. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 / O. S. Qureshi [et al.] // *Science.* — 2011. — Vol. 332 (6029). — P. 600–603.

**УДК 616.71-039.42:[316+33]**

**ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: МАТЕРИАЛЬНЫЕ,  
СОЦИАЛЬНЫЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ**

*Приходько Я. В., Дрик М. А.*

**Научный руководитель: старший преподаватель С. Н. Боброва**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

***Введение***

Впервые термин «орфанные болезни» (редкие заболевания, «болезни-сироты») появился в 1983 г. в США. К редким заболеваниям относят любые заболевания, затрагивающее незначительную часть населения. В большинстве случаев редкие заболевания — это хронические болезни, имеющие тяжелое, прогрессирующее течение. Они сопровождаются формированием дегенеративных изменений в организме, снижающих качество жизни и ее продолжительность, требующих сложного и дорогостоящего лечения. Европейская организация по изучению редких болезней EURORDIS предложила 29 февраля, который бывает раз в четыре года, отмечать как Международный день редких заболеваний (Rare Disease Day). Официально этот день отмечается с 2008 г. и в этом году отмечался четвертый раз. Цель проведения Дня редких заболеваний заключалась в том, чтобы повысить осведомленность людей о редких болезнях [1].

***Цель***

На основе литературных источников изучить положение людей, страдающих орфанными заболеваниями, и выявить проблемы материального, социального и психологического характера.

***Материал и методы исследования***

Аналитический обзор научной литературы, посвященной проблемам орфанных заболеваний.

***Результаты исследования и их обсуждение***

Несмотря на то, что целый ряд заболеваний являются редкими, люди, страдающие орфанными заболеваниями, требуют не меньшей материальной или психологической помощи. Людям с данной группой заболеваний достаточно тяжело, так как они нуждаются в индивидуальном, часто дорогостоящем лечении и реабилитации. Для большинства семей это неподъемно дорого. Помощь со стороны государства не всегда оказывается достаточной. Такие белорусские фонды, как ОБО «Белорусский детский хоспис», «Прикосновение к жизни», Международный благотворительный фонд помощи детям «Шанс» просто физически не могут помочь всем нуждающимся материально. И если детям еще оказывается поддержка, то после достижения 18 лет человек остается практически один на один со своей проблемой.

При достижении совершеннолетия фонды практически прекращают курить людей страдающих орфанными заболеваниями, однако от государства они получают