

#### 4. Загроза розладів кальцієвого балансу

Внаслідок збільшеного вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з кісток існує ризик розладів кальцієвого балансу, таких як гіперкальціємія або гіпокальціємія, які можуть негативно впливати на загоєння перелому та загальний стан пацієнта.

Отже, усвідомлення механізму метаболізму кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) під час періоду остеосинтезу є важливим для розуміння процесу загоєння кісток та для розробки ефективних стратегій лікування.

Д.М.Гасанов, Н.С.Трясак

#### ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ ЧЕКПОІНТІВ PD-1/PD-L1 У ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Дніпровський державний медичний університет,  
кафедри патологічної анатомії, судової медицини та  
патологічної фізіології

**Актуальність.** Питання онкології є найбільш актуальними і викликають беззаперечний інтерес у дослідників із різних країн, в тому числі України, через зростання захворюваності (загальна кількість випадків захворювання в Україні на 2021 рік становить 120055 пацієнтів). Постійне накопичення знань в цій галузі сприяє кращій розробці терапевтичних підходів у хворих зі злоякісними новоутвореннями.

Протягом останніх десятиріч основними методами лікування онкологічних хворих були хіміотерапія та променева терапія. Добре відомо, що ці напрямки мають багато недоліків, основним з яких є неможливість диференціювати нормальні клітини від трансформованих. Саме тому питання вивчення інгібіторів імунних контрольних точок – чекпоінтів PD-1/PD-L1, є крайім важливим для подальшого застосування їх в монотерапії або комплексній терапії разом з хіміо- та променевою терапією.

**Метою роботи** було встановлення доцільності використання інгібіторів чекпоінтів PD-1/PD-L1 у лікуванні онкологічних захворювань.

Наразі великий інтерес викликає дослідження передачі сигналів через рецептор PD-1, який є трансмембранним білком Т-лімфоцитів, і активація сигнального шляху якого спричиняє запрограмовану гибель клітини. У дослідженнях встановлено, що рецептор PD-1 експресується Т-, В-лімфоцитами, клітинами мієлоїдного ряду, а PD-L1 (ліганд PD-1) - антигенпрезентуючими клітинами та клітинами злоякісних пухлин. Доведено, що взаємодія PD-1 та PD-L1 забезпечує пригнічення пізньої фази імунної відповіді, особливо при пухлинному рості. Також відомо про ще один ліганд до рецептора PD-1 - молекулу PD-L2, яка експресується виключно антигенпрезентуючими клітинами - дендритними клітинами.

В нормі тканини організму людини містять незначну кількість молекул цього рецептора або його лігандів. На відміну від здорових тканин, у клітинах багатьох злоякісних новоутворень спостерігається надмірна експресія PD-L1. Наприклад, вона виявлена на клітинах меланоми, лімфоми, раку печінки, легень, нирки, шлунка, шийки матки, молочної залози та колоректального раку. Згідно з сучасними даними гіперекспресія PD-L1 у клітинах злоякісних пухлин забезпечує пригнічення імунної відповіді та захист пухлини від цитотоксичних Т-лімфоцитів. При надмірній експресії PD-L1 у пухлинних клітинах активований рецептор PD-1 викликає інактивацію та загибель Т-лімфоцитів. Блокада експресії PD-1 або PD-L1 може посилювати антибластомний захист.

Часто в механізмі розвитку злоякісних новоутворень велику роль відіграє хронічний запальний процес. Один із шляхів гіперекспресії PD-L1 у клітинах пухлини опосередкований утворенням інтерферону- $\gamma$ , який має прозапальні властивості. Т-лімфоцити, розпізнаючи

пухлинні антигени, виділяють інтерферон- $\gamma$ , який, в свою чергу, викликає підвищену експресію PD-L1 в усіх клітинах пухлини.

PD-L1 взаємодіє з рецептором PD-1 на Т-лімфоцитах, що призводить до фосфорилування імунорецепторів у центральній домені PD-1. Після цього фосфатази SHP-1, SHP-2 взаємодіють із кіназним рецептором Т-лімфоцитів, знижуючи продукцію цитокінів, активацію Т-лімфоцитів, а також таргетний лізис клітин. Цей фізіологічний механізм може бути використаний вірусами або злоякісними клітинами з метою уникнення імунної відповіді, а також пригнічення цього механізму може мати терапевтичний ефект. Після експресії головного комплексу гістосумісності на пухлинній клітині, імунні клітини представляють антиген Т-лімфоцитам. Наступна активація Т-клітинного рецепторного комплексу сприяє експресії PD-1 на поверхні Т-лімфоциту. PD-L1 та PD-L2 пухлинних клітин та антигенпрезентуючих клітин взаємодіють з рецепторами PD-1, що призводить до супресії імунної відповіді. Антитілоопосередкована блокада взаємодії PD-1/PD-L1 може навпаки її посилити.

Сучасний підхід у лікуванні онкологічних захворювань включає вплив на сигнальний шлях PD-1/PD-L1, що призвело до розробки відповідних препаратів - інгібіторів імунних контрольних точок. Інгібітори чекпоінтів PD-1/PD-L1 являють собою моноклональні антитіла, отримані за допомогою біотехнологій. Без лікування PD-1 сприяє пригніченню функції Т-лімфоцитів. Терапія, спрямована на лігандами PD-L1 і PD-L2, але допускає взаємодію ліганду PD-L1 з рецептором B7.1 на поверхні Т-лімфоцитів, тобто залишається доступним один із шляхів уникнення імунної відповіді.

Блокада PD-L1 усуває супресорний вплив пухлинної клітини на Т-лімфоцит, але не перешкоджає взаємодії PD-1 з лігандом PD-L2, необхідним для профілактики автоімунних явищ.

Більшість терапевтичних моноклональних антитіл, які зараз використовуються для таргетної терапії в онкології, містять важкий ланцюг імуноглобуліну G1 ( $\text{IgG}_1$ ) людини. Домени Fc моноклональних антитіл можуть бути вирішальними для ефективності призначення PD-L1/PD-1. Так, на відміну від анти-PD-1-препаратів, серед яких є  $\text{IgG}_4$ -антитіла, моноклональні антитіла  $\text{IgG}_1$ , націлені на трансмембранний білок PD-L1, що експресується на поверхні пухлинних та імунних клітин. Це моноклональне антитіло містить модифікований домен Fc, основне завдання якого – це обмежити антитілозалежну та комплементзалежну цитотоксичність. Спеціально введена в структуру молекули модифікація виключає здатність домену зв'язуватися з людськими Fc $\gamma$ -рецепторами, що дає можливість селективно діяти на пухлинну клітину.

Недоліком у лікуванні може бути те, що у пацієнтів з автоімунними процесами, зростає токсична дія інгібіторів чекпоінтів PD-1/PD-L1. Тому дуже великою перевагою анти-PD-L1-терапії є нижчий ризик автоімунних процесів, оскільки гальмівна ланка PD-1/PD-L2 залишається активною.

Показаннями для призначення монотерапії інгібіторами чекпоінтів PD-1 або PD-L1 є пухлини, які демонструють запальний фенотип і ознаки імунної відповіді, сильну експресію PD-L1 та високе мутаційне навантаження. Пухлини із запальним фенотипом, які використовують інші механізми уникнення імунної відповіді, можуть вимагати комбінованої терапії, наприклад, поєднання інгібіторів PD-L1 або PD-1 з інгібітором індолеамін-2,3-діоксигенази. Пацієнтам із незапальним фенотипом пухлини рекомендовано призначати комбінацію інгібітору PD-L1 або PD-1 з терапією, націленою на інші механізми резистентності (антиангіогенна або хіміотерапія пацієнта).

**Підсумок.** Таким чином, використання інгібіторів чекпоінтів PD-1/PD-L1 відкриває широкі можливості для