

ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2026

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2026

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – профессор Тулаганов А. А.

1. Атабеков Нурмат Сатиниязович – д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
2. Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
3. Аминов Салохиддин Джураевич – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
4. Аминжон Каримов – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
5. Богдасарова Эльмира Сергеевна – д.м.н., проф., ТашФарМИ.
6. Таджиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. Тулаганов Рустам Турсунович – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора) – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. Нарзуллаев Нуриддин Умарович – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. Максудова Лайло Масхутовна (зам. глав. редактора) – д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. Касимов Одилжон Шодиевич – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. Таджиев Мирхотам Мирхашимович – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
14. Облокулов Абдурашид Рахимович – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детских инф. болезней БухГМИ.
15. Ибадова Гулнара Алиевна – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
16. Косимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. Насиров Кабил Эркинович – д.б.н., с.н.с. Заведующий лаборатории электро-физиологии Института биофизики и биохимии Национального университета имени Мирзо Улутбека.
18. Ташмухамедова Шохиста Сабировна – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
19. Кахоров Болта Абдугафарович – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
20. Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь) – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
21. Ражабов Гулом Хурсанович – к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

Зарубежные члены редколлегии:

22. Хамидова Гулзод Махсutowна – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
23. Кравченко Ирина Эдуардовна – д.м.н., проф., кафедры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

Редакционный совет:

акад. Арипова Т.У. (Ташкент)
акад. РАН Кукес В.Г. (Москва)
акад. Тулегенова А.У. (Астана)
акад. Раменская Г.В. (Москва)
акад. Иноятова Ф.И. (Ташкент)

проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)
проф. Нуралиев Н.А. (Бухара)
проф. Туйчиев Л.Н. (Ташкент)

Ташкент – 2026

УДК 616.441-006.6:612.017.1

ИММУННОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

Сулайманов Дилшод Абдирахимович^{1,2} - [ORCID](#)
Сабилов Джахонгир Рузиевич^{2,3} - [ORCID](#)

¹Международный медицинский университет «Central Asian Medical University»,
Фергана, Узбекистан,

²Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан,

³Ташкентский Государственный Медицинский Университет, НМЦ Ташкент,
Республика Узбекистан

dsulaymonov87@gmail.com

Ключевые слова: рак щитовидной железы; опухолевое иммунное микроокружение; цитокины; интерлейкины; PD-1/PD-L1; опухоль-ассоциированные макрофаги; иммунные биомаркеры; прогноз

ВВЕДЕНИЕ. Иммунная система участвует во всех этапах канцерогенеза – от элиминации трансформированных клеток до отбора клонов, способных избежать иммунного надзора. Современная концепция “иммуноредактирования” рассматривает опухоль не как изолированную массу, а как экосистему, в которой опухолевые, иммунные, эндотелиальные и стромальные клетки обмениваются контактными и растворимыми сигналами [1]. Рак щитовидной железы (РЩЖ) представляет особенно важную модель: высокодифференцированные опухоли часто имеют индолентное течение, тогда как низкодифференцированные и анапластические формы демонстрируют быстрое накопление геномных нарушений, дедифференцировку и выраженную перестройку иммунного микроокружения [2–9].

В научной литературе нередко под-

чёркивается диагностический потенциал интерлейкинов, однако сывороточным цитокинам иногда приписывается более высокая клиническая ценность, чем позволяет существующая доказательная база. На сегодняшний день иммунологическая оценка не превосходит стандартизированную клинико-морфологическую стратификацию и не заменяет её. Более корректно рассматривать иммунные показатели как потенциальный дополнительный слой информации, особенно при прогнозировании агрессивности, радиойодной рефрактерности и ответа на системную терапию.

Рост числа одноклеточных, пространственных и мультиомных исследований значительно расширил представление о гетерогенности опухоли-инфильтрирующих клеток. Одновременно клинические испытания ингибиторов PD-1 показали, что биологи-

ческая привлекательность мишени не гарантирует высокой частоты ответа, а экспрессия PD-L1 сама по себе является несовершенным предиктором [10–16]. Это требует строгого разделения гипотез, ассоциаций и валидированных клинических маркеров.

Цель. Критически обобщить современные данные о клеточном и цитокиновом составе иммунного микроокружения РЩЖ, определить потенциальные механизмы прогрессирования и иммунного уклонения, оценить прогностическую ценность иммунных биомаркеров и сформулировать требования к их клинической валидации.

Материал и методы. Выполнен структурированный нарративный поиск публикаций PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и Google Scholar по терминам “thyroid cancer immune microenvironment”, “tumor infiltrating lymphocytes”, “macrophages”, “cytokines”, “interleukins”, “PD-1”, “PD-L1”, “single-cell”, “immunotherapy”, “biomarkers” за период январь 2019 – июнь 2026 года. Дополнительно включены основополагающие более ранние исследования прямой релевантности РЩЖ. При анализе отдельно оценивали: 1) механистические данные клеточных и животных моделей; 2) тканевые ретроспективные когорты; 3) сывороточные исследования; 4) транскриптомные и одноклеточные работы; 5) клинические испытания иммунотерапии. Такой подход позволил избежать переноса результатов, полученных при других опухолях, непосредственно на РЩЖ без соответствующего обоснования.

Иммунное микроокружение как динамическая экосистема. Микроокружение РЩЖ включает опухолевые клетки, фибробласты, сосудистые

и лимфатические эндотелиальные клетки, внеклеточный матрикс, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, NK-клетки, тучные клетки и миелоидные супрессорные клетки. Их функциональное значение определяется не только количеством, но и пространственным расположением, активационным состоянием, метаболизмом и воздействием опухолевых драйверов [4–12].

Папиллярный РЩЖ часто инфильтрирован иммунными клетками, но “иммунно богатая” опухоль не обязательно имеет благоприятный прогноз. Одновременное присутствие цитотоксических CD8+-клеток, регуляторных Т-клеток (Treg), иммуносупрессивных макрофагов и экспрессии контрольных точек может отражать хроническую, но неэффективную иммунную реакцию. Анализ bulk-транскриптомики усредняет сигналы разных клеток, тогда как одноклеточное секвенирование раскрывает истощённые Т-клеточные клоны, макрофагальные состояния, переходы опухолевых клеток и межклеточные лиганд-рецепторные сети [10–14].

В процессе дедифференцировки и анапластической трансформации увеличиваются геномная нестабильность, пролиферативные сигналы, эпителиально-мезенхимальный переход и иммуносупрессивные взаимодействия. Одноклеточные исследования выявили перестройку миелоидного компартмента, появление агрессивных опухолевых состояний и усиление коммуникации между опухолевыми клетками, макрофагами и фибробластами [13, 14]. Эти данные формируют биологическую основу комбинированной терапии, но пока не являются рутинными диагностическими тестами.

Клеточные компоненты иммунного ответа. CD8+-Т-лимфоциты обеспечивают антиген-специфическую цитотоксичность, однако хроническая антигенная стимуляция, гипоксия и иммунные контрольные точки могут приводить к функциональному истощению. Поэтому высокая плотность CD8+-клеток имеет неодинаковое значение в разных исследованиях: защитный эффект зависит от их локализации, коэкспрессии молекул истощения и баланса с Treg. В отдельных когортах сочетание CD8+-инфильтрации с другими маркерами, включая COX-2, ассоциировалось с риском рецидива, но стандартизированного порога для клинической практики нет [17–19].

Treg (обычно FOXP3+) подавляют эффекторные Т-клетки через IL-10, TGF-β, CTLA-4 и метаболические механизмы. Их накопление может поддерживать иммунную толерантность, однако результаты зависят от метода идентификации и морфологического контекста. NK-клетки способны уничтожать клетки с низкой экспрессией МНС-I, но в опухоли их активность ограничивается TGF-β, гипоксией и истощением.

Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) являются одним из наиболее устойчиво связанных с агрессивностью компонентов РЦЖ. Упрощенная дихотомия M1/M2 не отражает полного спектра состояний, но преобладание репаративно-иммуносупрессивных программ сопровождается секрецией IL-10, TGF-β, VEGF, матриксных протеаз, поддержкой ангиогенеза и инвазии. Высокая макрофагальная плотность особенно характерна для низкодифференцированных и анапластических опухолей и в ретроспективных сериях

ассоциировалась с худшими исходами [18, 20].

Дендритные клетки связывают врожденный и адаптивный иммунитет. Их зрелое состояние поддерживает презентацию антигена, тогда как толерогенный фенотип способствует Treg-ответу. Нейтрофилы и миелоидные супрессорные клетки могут продуцировать активные формы кислорода, аргиназу, протеазы и проангиогенные факторы; периферическое отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) отражает системное воспаление, но неспецифично и зависит от инфекции, лекарств, стресса и сопутствующих заболеваний (таблица 1).

Цитокины и хемокины: механизмы и ограничения. Цитокины действуют в сетях, а не изолированно. Концентрация в сыворотке может отражать продукцию опухолью, иммунными клетками, сопутствующий тиреоидит, инфекцию, ожирение или другие воспалительные состояния. Следовательно, статистически значимое различие между группами не означает достаточной диагностической точности для отдельного пациента.

IL-6 через рецептор IL-6R/gp130 и JAK/STAT3 способен поддерживать пролиферацию, выживание, эпителиально-мезенхимальный переход и иммуносупрессию. Повышенные тканевые или сывороточные уровни описаны при активном заболевании, однако небольшие выборки, различия в анализаторах и смешение морфологических типов ограничивают клиническую интерпретацию [22–24]. IL-8/CXCL8 через CXCR1/2 связан с нейтрофильным рекрутированием, ангиогенезом и инвазией. IL-10 подавляет антиген-презентацию и эффекторный ответ; его тка-

невая экспрессия в отдельных когортах коррелировала с агрессивностью и неблагоприятным прогнозом [20].

Роль IL-17 контекст-зависима. Он может усиливать воспаление, ангиогенез и продукцию IL-1 β /TNF- α , но в отдельных моделях также повышает антигенность опухолевых клеток. Тканевая экспрессия IL-17 ассоциировалась с неблагоприятными характеристиками РЩЖ, однако эти результаты не подтверждают применение IL-17 как самостоятельного сывороточного теста [21]. TGF- β способствует Treg-дифференцировке, фиброзу, эпителиально-мезенхимальному переходу и подавлению NK/Т-клеток.

Хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11 рекрутируют CXCR3-положительные лимфоциты и могут отражать IFN-сигналинг. Одновременно хроническая экспрессия CXCL10, индуцируемая онкогенными MAPK-сигналами и воспалительными цитокинами, может сопровождать инвазивный фенотип. CCL2/CCR2 способствует рекрутированию моноцитов и формированию макрофагального компартмента. Поэтому направление эффекта определяется источником сигнала, временной динамикой и клеточным контекстом [4, 5, 23, 24] (таблица 2).

Иммунное уклонение и контрольные точки. PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках связывается с PD-1 на активированных Т-лимфоцитах и снижает их эффекторную функцию. Экспрессия PD-L1 чаще наблюдается при агрессивных молекулярных и морфологических фенотипах, но зависит от антитела, платформы, порогового значения, типа клеток и предшествующей терапии. BRAF V600E и другие онкогенные сигналы могут быть связаны с им-

муносупрессивной транскрипционной программой; сочетание BRAF V600E и TERT-промоторной мутации ассоциировано с более выраженной дисрегуляцией иммунных генов [2, 8, 15, 25].

Опухоль также снижает презентацию антигена, изменяет MHC-I, активирует CTLA-4, LAG-3, TIM-3 и TIGIT, формирует аденозиную и метаболическую супрессию, использует TGF- β и миелоидные клетки. Эти механизмы объясняют, почему блокада одной контрольной точки эффективна не у всех пациентов и почему рациональны комбинации с антиангиогенной, таргетной или локальной терапией.

PD-L1 не должен трактоваться как бинарный универсальный биомаркер. При анапластическом РЩЖ он может поддерживать решение об иммунотерапии в совокупности с клиническим состоянием и молекулярными мишенями, однако отрицательная экспрессия не гарантирует отсутствия ответа, а положительная – не гарантирует его наличия.

Взаимосвязь геномного профиля и иммунного фенотипа. Молекулярный класс опухоли влияет на дифференцировку, антигенность и цитокиновую программу. Папиллярные опухоли BRAF-подобного класса чаще демонстрируют MAPK-активацию, снижение тиреоид-специфических генов и определённые иммуносупрессивные признаки; RAS-подобные опухоли имеют иной транскрипционный ландшафт [2, 3]. При прогрессировании накапливаются нарушения TERT, TP53, PI3K/AKT и генов ремоделирования хроматина, что сопровождается дедифференцировкой и изменением микроокружения [13–15, 31, 32].

Современные работы показывают,

что двойной BRAF V600E/TERT-положительный папиллярный рак имеет не только высокий клинический риск, но и дисрегуляцию иммунных генов [15]. Однако даже статистически устойчивые “иммунные сигнатуры” TCGA часто построены ретроспективно, требуют сложной биоинформатики и не проходят проспективную внешнюю валидацию. Использование таких моделей для решения об иммунотерапии вне исследования преждевременно.

Перспективным является объединение геномного драйвера, мутационной нагрузки, HLA/антиген-презентации, пространственной организации CD8/Treg/TAM и динамических сывороточных показателей. При этом модель должна демонстрировать не только площадь под ROC-кривой, но и добавочную клиническую ценность по сравнению с морфологией, стадией и стандартными маркерами.

Сывороточные маркеры и системное воспаление. Сывороточные цитокины привлекательны доступностью и возможностью динамического измерения. В отдельных работах комбинации интерлейкинов различали активное и неактивное заболевание, а после радикального лечения наблюдалось снижение отдельных медиаторов [22]. Однако концентрации часто близки к пределу обнаружения, зависят от преаналитики, циркадных колебаний, инфекции, аутоиммунного тиреоидита, лекарств и метаболического статуса. Повторяемость между лабораториями ограничена.

NLR, отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), системный иммунно-воспалительный индекс и производные показатели легко рассчитываются из общего анализа крови. Метаана-

литические и когортные данные при разных опухолях подтверждают связь с тяжестью заболевания, но для РЩЖ они не обладают достаточной специфичностью, чтобы определять диагноз или объём операции. Их разумная роль – недорогой дополнительный компонент исследовательской модели с обязательной коррекцией на сопутствующее воспаление.

Не следует использовать сывороточный IL-6, IL-10, IL-17 или любую одиночную молекулу для скрининга РЩЖ, решения о биопсии или исключения рецидива. Для мониторинга дифференцированного РЩЖ валидированными остаются тиреоглобулин/антитела к нему в соответствующем клиническом контексте, а для медулярного рака – кальцитонин и РЭА; иммунные показатели могут изучаться только как дополнение.

Иммунотерапия и трансляционное значение биомаркеров. В исследовании KEYNOTE-028 пембролизумаб продемонстрировал ограниченную, но длительную активность у небольшой части пациентов с PD-L1-положительным папиллярным или фолликулярным раком [26]. Более крупная когорта KEYNOTE-158 также показала невысокую общую частоту ответа при дифференцированном РЩЖ, что подтверждает недостаточность PD-L1 как одиночного селекционного критерия [28].

При анапластическом РЩЖ биологическая и клиническая ситуация иная. Ретроспективно-проспективные данные по спартализумабу выявили ответы у части пациентов, включая длительные, особенно в PD-L1-положительных опухолях, хотя исследование не установило универсального предиктора [27]. Рекомендации АТА

подчёркивают необходимость срочного молекулярного тестирования и мультидисциплинарного выбора таргетной, лучевой, хирургической и иммунной стратегии; для дифференцированного РЩЖ системная терапия также должна быть связана с клинической динамикой и молекулярными мишенями [29, 30].

Комбинация ингибиторов контрольных точек с антиангиогенными мультикиназными препаратами, BRAF/MEK-блокадой или другими модуляторами микроокружения имеет рациональное основание, но повышает токсичность и требует контролируемых исследований. Иммунологический биомаркер клинически значим только тогда, когда его использование улучшает выбор терапии и исходы, а не просто коррелирует с агрессивностью.

Оценка клинической готовности иммунных маркеров (таблица 3).

Предлагаемая модель будущих исследований. Научно обоснованное изучение иммунологических факторов прогрессирования рака щитовидной железы должно проводиться в рамках проспективного, предпочтительно многоцентрового исследования с заранее установленными клиническими конечными точками. К числу наиболее значимых исходов следует отнести структурный рецидив, развитие отдалённых метастазов, формирование радиоiodной рефрактерности, ответ на системную терапию и опухоль-специфическую выживаемость. Забор биологического материала необходимо

осуществлять до начала лечения, при строгой стандартизации сроков, условий транспортировки, обработки и хранения образцов, с параллельным исследованием опухолевой ткани и периферической крови.

Базовая диагностико-прогностическая панель может включать клинико-морфологические характеристики опухоли, мутации BRAF V600E и промотора TERT, другие значимые молекулярные драйверы, количественную оценку CD8, FOXP3, CD68/CD163 и PD-L1 в опухолевой ткани, показатели NLR и PLR, а также ограниченный набор патогенетически обоснованных цитокинов – IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 и TGF- β . Принципиальным условием является разделение выборки на обучающую и независимую валидационную когорты.

Разрабатываемая модель должна оцениваться не только по внутренней статистической значимости, но и по её способности повышать точность прогноза по сравнению с действующей клинико-морфологической стратификацией. Интегрированный иммунно-молекулярный профиль способен обеспечить дополнительную прогностическую ценность по отношению к традиционным клиническим и морфологическим критериям. Такой подход позволяет получить доказательную научную новизну, избежав преждевременного признания отдельных, ещё не валидированных маркеров самостоятельными инструментами клинического решения.

Таблица 1.

Основные клеточные компоненты иммунного микроокружения РЦЖ

Компонент	Противоопухолевые функции	Проопухолевые/иммуносупрессивные функции	Клиническая готовность
CD8+ Т-клетки	Цитотоксичность, IFN- γ , иммунная память	Истощение, PD-1/TIM-3/LAG-3, потеря функции	Тканевой маркер исследовательского уровня; универсального порога нет
Treg (FOXP3+)	Ограничение повреждающего воспаления	IL-10/TGF- β , CTLA-4, подавление эффекторных клеток	Ассоциативный прогностический маркер; методики неоднородны
TAM	Фагоцитоз и презентация антигена в активированных состояниях	Ангиогенез, ремоделирование матрикса, T-cell suppression	Перспективный тканевой маркер и терапевтическая мишень; не стандартизирован
NK-клетки	Уничтожение MHC-I-low клеток	Функциональное подавление TGF- β и гипоксией	Исследовательский маркер
Дендритные клетки	Кросс-презентация и активация Т-клеток	Толерогенный фенотип, поддержка Treg	Исследовательский маркер
Нейтрофилы/MDSC	Острый врождённый ответ	ROS, аргиназа, NETs, ангиогенез, подавление Т-клеток	NLR доступен, но не специфичен; тканевые состояния не стандартизированы

Примечание: MDSC – миелоидные супрессорные клетки; NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки; TAM – опухоль-ассоциированные макрофаги.

Таблица 2.

Цитокиновые и хемокиновые оси при РЦЖ

Маркер/ось	Основной механизм	Наблюдаемая связь с РЦЖ	Уровень доказательности и ограничение
IL-6-JAK/STAT3	Пролиферация, выживание, ЕМТ, иммуносупрессия	Активное/агрессивное заболевание в отдельных тканевых и сывороточных работах	Малые и неоднородные когорты; не валидирован как самостоятельный тест
IL-8/CXCL8-CXCR1/2	Нейтрофильное рекрутирование, ангиогенез, инвазия	Связь с воспалительным и инвазивным фенотипом	Преимущественно механистические и ассоциативные данные
IL-10	Подавление презентации антигена и Т-клеточного ответа	Тканевая экспрессия связана с агрессивностью и худшим прогнозом	Ретроспективные когорты; сывороточная специфичность низкая
IL-17	Воспаление, ангиогенез; контекст-зависимая иммуномодуляция	Высокая тканевая экспрессия ассоциировалась с неблагоприятными признаками	Противоречивые механизмы; нет клинического порога

Маркер/ось	Основной механизм	Наблюдаемая связь с РЦЖ	Уровень доказательности и ограничение
TGF- β	Treg, EMT, фиброз, подавление NK/T-клеток	Иммуносупрессивное и проинвазивное микроокружение	Широкая биологическая роль снижает опухолевую специфичность
CXCL9/10/11–CXCR3	Рекрутирование лимфоцитов, IFN-ответ	Может отражать иммунную активацию и MAPK-связанное воспаление	Направление эффекта зависит от клеточного источника и времени
CCL2–CCR2	Рекрутирование моноцитов/TAM	Макрофагальная инфильтрация и прогрессирование	Перспективная мишень; клиническая валидация ограничена

Примечание: EMT – эпителиально-мезенхимальный переход. Ассоциация не означает доказанную причинность или готовность маркера к рутинному применению.

Таблица 3.

Трансляционная готовность иммунологических биомаркеров РЦЖ

Подход	Преимущество	Главное ограничение	Текущий статус
Иммуногистохимия PD-L1	Доступна, пространственно привязана к ткани	Разные клоны/пороги; гетерогенность; слабая отрицательная прогностическая ценность	Дополнительный, но не самостоятельный предиктор
CD8/FOXP3/TAM-профиль	Отражает клеточную архитектуру	Нет унифицированного подсчёта и порогов	Исследовательский прогностический инструмент
Сывороточные цитокины	Минимально инвазивны, возможна динамика	Низкая специфичность и межлабораторная воспроизводимость	Не рекомендованы как самостоятельный тест
NLR/PLR/SII	Дёшево и доступно	Сильно зависят от сопутствующих состояний	Дополнительные исследовательские показатели
Bulk-генные сигнатуры	Интегрируют множество путей	Усредняют клетки, риск переобучения	Требуют внешней проспективной валидации
Одноклеточная/пространственная транскриптомика	Высокое клеточное и пространственное разрешение	Стоимость, сложность, отсутствие стандарта	Механистическое исследование; не рутинно
Интегрированная мультимодальная панель	Потенциально наибольшая добавочная ценность	Нужны большие когорты, стандартизация и независимая валидация	Наиболее перспективное направление

Примечание: SII – системный иммунно-воспалительный индекс. “Исследовательский” статус означает отсутствие достаточных оснований для самостоятельного клинического решения.

Заключение. Иммунное микроокружение рака щитовидной железы представляет собой динамическую и неоднородную систему, в которой противоопухолевые механизмы сочетаются с процессами иммунной супрессии и уклонения опухоли от иммунного надзора. С агрессивным течением заболевания наиболее последовательно ассоциируются перестройка макрофагального компартмента, накопление регуляторных и функционально истощённых Т-лимфоцитов, активация оси PD-1/PD-L1 и дисбаланс провоспалительных и иммуносупрессивных цитокинов.

Вместе с тем ни один отдельный тканевой или сывороточный показатель в настоящее время не обладает достаточной клинической валидностью для самостоятельной диагностики, прогнозирования рецидива или выбора лечения. Перспективное направление состоит не в поиске универсального маркера, а в создании воспроизводимых мультимодальных моделей, объединяющих иммунологические параметры с морфологией, стадией, молекулярно-генетическим профилем и динамикой заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014; 159(3):676–690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050.
3. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:102. doi:10.3389/fendo.2020.00102.
4. Yin H, Tang Y, Guo Y, Wen S. Immune microenvironment of thyroid cancer. *J Cancer.* 2020;11(16):4884–4896. doi:10.7150/jca.44506.
5. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, et al. Immune and inflammatory cells in thyroid cancer microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4413. doi:10.3390/ijms20184413.
6. Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, Moretti S, Puxeddu E. Immune landscape of thyroid cancers: new insights. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:637826. doi:10.3389/fendo.2020.637826.
7. Shin E, Koo JS. Cell component and function of tumor microenvironment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(20):12578. doi:10.3390/ijms232012578.
8. Varricchi G, Loffredo S, Marone G, et al. The immune landscape of thyroid cancer in the context of immune checkpoint inhibition. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3934. doi:10.3390/ijms20163934.
9. Jaume JC. Thyroid cancer—the tumor immune microenvironment (TIME) over time and space. *Cancers (Basel).* 2025; 17(5):794. doi: 10.3390/cancers17050794.
10. Zheng X, et al. Immune microenvironment in papillary thyroid carcinoma: roles of immune cells and checkpoints in disease progression and treatment. *Front Immunol.* 2024;15:1438235. doi:10.3389/fimmu.2024.1438235.
11. Turner N, et al. Emerging therapeutic options for follicular-derived thyroid cancer in the era of immunotherapy. *Front Immunol.* 2024;15:1369780. doi:10.3389/fimmu.2024.1369780.
12. Du JJ, et al. New insights into the tu-

mor immune microenvironment and immunotherapy of thyroid cancer. *Front Immunol.* 2026;17:1699500. doi:10.3389/fimmu.2026.1699500.

13. Pu W, Shi X, Yu P, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the tumor ecosystems underlying initiation and progression of papillary thyroid carcinoma. *Nat Commun.* 2021;12:6058. doi:10.1038/s41467-021-26343-3.

14. Lu L, et al. Anaplastic transformation in thyroid cancer revealed by single-cell transcriptomics. *J Clin Invest.* 2023;133(11):e169653. doi:10.1172/JCI169653.

15. Chindris AMS, et al. BRAFV600E/pTERT double-mutated papillary thyroid cancer is associated with immune gene dysregulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1440722. doi:10.3389/fendo.2024.1440722.

16. Mohanty A, Afkhami M, Reyes A, et al. Exploring markers of immunoresponsiveness in papillary thyroid carcinoma and future treatment strategies. *J Immunother Cancer.* 2024;12(7):e008505. doi:10.1136/jitc-2023-008505.

17. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, et al. The immune landscape of cancer. *Immunity.* 2018;48(4):812–830.e14. doi:10.1016/j.immuni.2018.03.023.

18. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Knauf JA, Fagin JA. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(4):1069–1074. doi:10.1677/ERC-08-0036.

19. Cunha LL, Marcello MA, Nonogaki S, et al. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(2):246–253.

20. Cunha LL, Morari EC, Nonogaki S,

et al. Interleukin 10 expression is related to aggressiveness and poor prognosis of patients with thyroid cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(2):141–148. doi:10.1007/s00262-016-1924-4.

21. Carvalho DFG, Zanetti BR, Miranda L, et al. High IL-17 expression is associated with an unfavorable prognosis in thyroid cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(3):1925–1931.

22. Martins MB, Marcello MA, Batista FA, et al. Serum interleukin measurement may help identify thyroid cancer patients with active disease. *Clin Biochem.* 2018;52:1–7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.10.003.

23. Fallahi P, Ferrari SM, Piaggi S, et al. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: a review and experimental results. *Immunol Res.* 2018;66(6):710–722.

24. Xi C, Zhang G, Sun Y, et al. Interleukins in thyroid cancer: from basic research to applications in clinical practice. *Front Immunol.* 2020;11:1124. doi:10.3389/fimmu.2020.01124.

25. Angell TE, Lechner MG, Jang JK, et al. BRAF V600E in papillary thyroid carcinoma is associated with increased programmed death ligand 1 expression and suppressive immune cell infiltration. *Thyroid.* 2014;24(9):1385–1393.

26. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2019;19:196. doi:10.1186/s12885-019-5380-3.

27. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2620–2627. doi:10.1200/JCO.19.02727.

28. Oh DY, et al. Efficacy and safety

of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer*. 2023; 129(8):1195–1204. doi:10.1002/cncr.34657.

29. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337–386. doi:10.1089/thy.2020.0944.

30. Ringel MD, Sosa JA, et al. 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with

differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2025; 35(8): 841–985. doi: 10.1177/10507256251363120.

31. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052–1066. doi:10.1172/JCI85271.

32. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059–3068. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.

REZUME

QALQONSIMON BEZ SARATONI PROGRESSIYASIDA IMMUN MIKROMUHIT VA IMMUNOLOGIK BIOMARKERLAR

**Sulaymonov Dilshod
Abdurahimovich^{1,2}, Sabirov Jahongir
Ruzievich^{2,3}**

¹ «Central Asian Medical University»
xalqaro tibbiyot universiteti, Farg'ona,
O'zbekiston.

² O'zbekiston Respublikasi Fanlar
akademiyasi Inson immunologiyasi va
genomikasi instituti.

³ Toshkent davlat tibbiyot universiteti,
NMTS Toshkent, O'zbekiston Respublikasi.
dsulaymonov87@gmail.com

Kalit so'zlar: qalqonsimon bez saratoni; o'sma immun mikromuhiti; sitokinlar; interleykinlar; PD-1/PD-L1; o'sma bilan bog'liq makrofaglar; immun biomarkerlar; prognoz

Immunologik ko'rsatkichlar klinik-morfologik va molekulyar stratifikatsiyani to'ldirishi, ammo uning o'rnini bosmasligi kerak. To'qimaviy immun arxitektura, periferik yallig'lanish, genomik profil va kasallik dinamikasini birlashtiruvchi panel eng istiqbolli yondashuvdir.

SUMMARY

IMMUNE MICROENVIRONMENT AND IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS OF THYROID CANCER PROGRESSION

**Sulaymanov Dilshod
Abdurakhimovich^{1,2}, Sabirov
Dzhakhongir Ruzievich^{2,3}**

¹ International Medical University
"Central Asian Medical University",
Fergana, Uzbekistan.

² Institute of Human Immunology and
Genomics of the Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan,

³ Tashkent State Medical University, RMC
Tashkent, Republic of Uzbekistan.
dsulaymonov87@gmail.com

Keywords: thyroid cancer; tumor immune microenvironment; cytokines; interleukins; PD-1/PD-L1; tumor-associated macrophages; immune biomarkers; prognosis

Immunological biomarkers should complement rather than replace clinicopathologic and molecular risk stratification. The most credible translational strategy is an externally validated multimodal panel integrating tissue immune architecture, peripheral inflammation, genomic profile and disease dynamics.