

РОЛЬ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА В ПОДАВЛЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.М. НУРГАЛИЕВА^{1,2}, С.А. КАН¹⁻³, А.М. ТОЛЕНДИЕВА¹, Н.А. ОМАРБАЕВА⁴, Е.О. ОСТАПЧУК^{1,3,5}

¹РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

³Филиал ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

⁴АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

⁵ТОО «ЭКО Консалтинг», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – один из самых агрессивных и смертельно опасных типов злокачественных новообразований, который характеризуется сложностью в лечении и высокой устойчивостью к иммунотерапии. Альфа-фетопротейн (АФП) традиционно используется в качестве маркера для диагностики ГЦК. Кроме этого последние исследования показывают, что он также играет важную роль в канцерогенезе и в формировании толерогенного микроокружения, подавляющего противоопухолевый иммунный ответ. Несмотря на значительное число публикаций, остаются противоречия в оценке функций и прогностической ценности АФП, что обуславливает необходимость проведения аналитического обзора.

Цель исследования – обобщить современные данные о роли АФП в механизмах уклонения опухоли от иммунного ответа и оценить потенциал АФП как мишени для разработки новых иммунотерапевтических подходов лечения ГЦК.

Методы: Проведен систематический поиск и анализ публикаций по теме α-фетопротейна и ГЦК в базах данных PubMed и Google Scholar, а также в ряде профильных медицинских и научных журналов (в том числе Cancer Research) за период с 2017 по 2025 год. Для поиска использовались ключевые слова: «альфа-фетопротейн», «гепатоцеллюлярная карцинома», «иммуносупрессия», «иммунное уклонение опухоли», «иммунотерапия АФП», «иммунный ответ при ГЦК». Отобранные статьи соответствовали критериям релевантности и новизны.

Результаты: Обзор показал, что АФП играет центральную роль в прогрессировании ГЦК за счёт иммуносупрессивных эффектов и активации механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора. Кроме того, выявлены противоречия в данных о его прогностическом значении, что отражает сложность и многоуровневость биологических функций АФП.

Заключение: АФП является не только ключевым диагностическим маркером ГЦК, но и активным участником формирования иммунной толерантности. Его способность подавлять противоопухолевый иммунный ответ делает АФП перспективной терапевтической мишенью, особенно в контексте комбинированных иммунотерапевтических подходов, направленных на повышение эффективности лечения.

Ключевые слова: альфа-фетопротейн (АФП), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), иммуносупрессия, АФП-опосредованная иммуномодуляция, иммунный ответ.

Введение: Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из наиболее распространённых и агрессивных злокачественных новообразований печени, чаще всего развивающихся на фоне цирроза и хронических вирусных гепатитов. Для ГЦК характерны высокая смертность, поздняя диагностика и ограниченные возможности терапии, что делает данную патологию одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2020 год, ГЦК занимала седьмое место по распространённости и третье по уровню смертности среди онкологических заболеваний в мире [1]. Согласно официальным данным онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год [2], смертность от злокачественных новообразований печени составила 4,2% в структуре общей онкологической смертности, что обеспечило переход данной патологии с 10-го на 9-е место. При этом отмечается значительная региональная вариабельность: наибольший уровень смертности зафиксирован в Восточно-Казахстанской области (7,0 на

100 тыс.), а наименьший – в Жетысуской области (1,3 на 100 тыс.). На рисунке 1 представлены данные по смертности от злокачественных новообразований печени на 100 тыс. населения в регионах Республики Казахстан за 2023 год. Данные были составлены на основе данных официальной статистики онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год. Эти данные указывают на выраженные различия в уровне доступности медицинской помощи, своевременности диагностики и распространённости факторов риска, требующих дальнейшего изучения.

Несмотря на значительное число исследований, направленных на диагностику и терапию ГЦК, эффективность существующих подходов остаётся ограниченной. Особое внимание уделяется поиску молекулярных маркеров, которые могут играть двойную роль – как диагностических инструментов и как терапевтических мишеней. Одним из таких факторов является альфа-фетопротейн (АФП). Традиционно АФП используется для диагностики и мониторинга ГЦК, однако на-

копленные данные свидетельствуют, что он не только отражает опухолевый процесс, но и активно участвует в патогенезе, включая подавление антигенпрезентирующих клеток, угнетение цитотоксических Т-лимфоцитов и стимуляцию сигнальных путей, способствующих росту опухоли [3]. Хотя число исследований, посвящённых роли АФП в иммуномодуляции при ГЦК, постоянно

растёт, существующие данные остаются неоднозначными. В то время как одни исследования подчёркивают его важность в создании иммуносупрессивного микроокружения, другие указывают на ограниченное влияние АФП на прогрессирование опухоли. Это подчёркивает необходимость проведения систематического и критического обзора литературы.

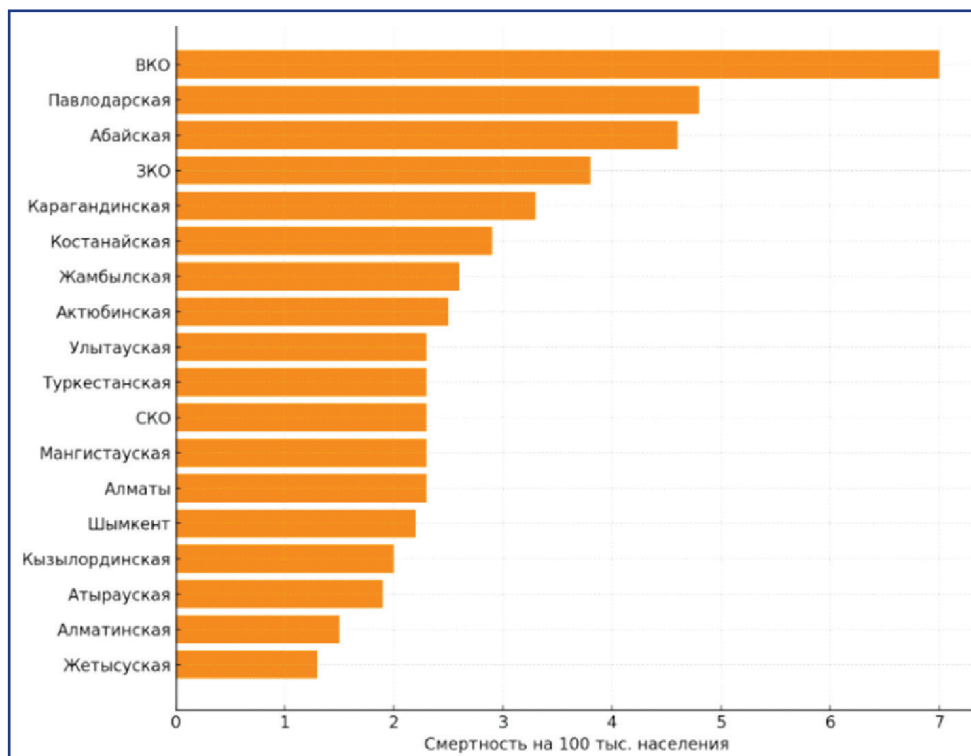


Рисунок 1 – Смертность от злокачественных новообразований печени в Казахстане, 2023 [2]

Цель исследования – обобщить современные данные о роли АФП в механизмах уклонения опухоли от иммунного ответа и оценить потенциал АФП как мишени для разработки новых иммунотерапевтических подходов лечения ГЦК.

Материалы и методы: Для поиска имеющихся в литературе данных по теме исследования были проанализированы научные труды в базах данных Medline (PubMed) и Google Scholar. При поиске использовались соответствующие термины: «альфа-фетопротейн» и/или «гепатоцеллюлярная карцинома» и/или «иммуносупрессия» и/или «иммунное уклонение опухоли» и/или «иммуномодуляция АФП» и/или «иммунный ответ при ГЦК». В результате было выявлено порядка 148 потенциально релевантных источников (статей и обзоров) по теме. После удаления дублей и оценки содержания были отобраны наиболее значимые и информативные работы (включая обзоры и описания оригинальных исследований). Критерии отбора: новизна, полнота представленных данных и наличие уникальной информации (исключались работы низкого качества или повторяющие данные ранее опубликованных исследований). В итоговый анализ включено 50 источников, в том числе содержащих подробные данные о механизмах иммунного ответа, ангиогенеза и сигнальных путях, опосредованных АФП, а также 2 источника, содержащих статистические данные по рас-

пространённости заболевания в Казахстане. Поиск охватил исследования, опубликованные до апреля 2025 года включительно (рисунок 2).

Результаты:

1. Альфа-фетопротейн (АФП).

АФП – это гликопротеин из семейства альбуминоидных белков, который играет ключевую роль в эмбриональном развитии [5]. Его структура включает три домена, каждый из которых участвует в регуляции различных сигнальных путей [6]. Особое значение имеет взаимодействие домена III с PTEN, что приводит к активации PI3K/AKT-сигнального каскада, способствующего росту и прогрессированию ГЦК. В норме уровень АФП после рождения резко снижается, однако при злокачественных процессах печени, особенно при ГЦК, наблюдается его повторное повышение [7]. Для более широкого понимания доменная структура и функциональная характеристика АФП приведены в таблице 1.

АФП синтезируется в печени плода и желточном мешке, достигая максимума на 12-16-й неделе гестации [8]. У взрослых его уровень минимален. Повышение концентрации наблюдается как при злокачественных заболеваниях (в первую очередь ГЦК, герминогенные опухоли), так и при ряде доброкачественных состояний (беременность, хронические гепатиты, цирроз). В клинической практике АФП является ключевым маркером ранней диагностики ГЦК,

оценки эффективности лечения и мониторинга рецидивов [9]. Далее в таблице 2 описаны состояния, ко-

торые сопровождаются повышенным уровнем АФП, а также их клиническое значение.

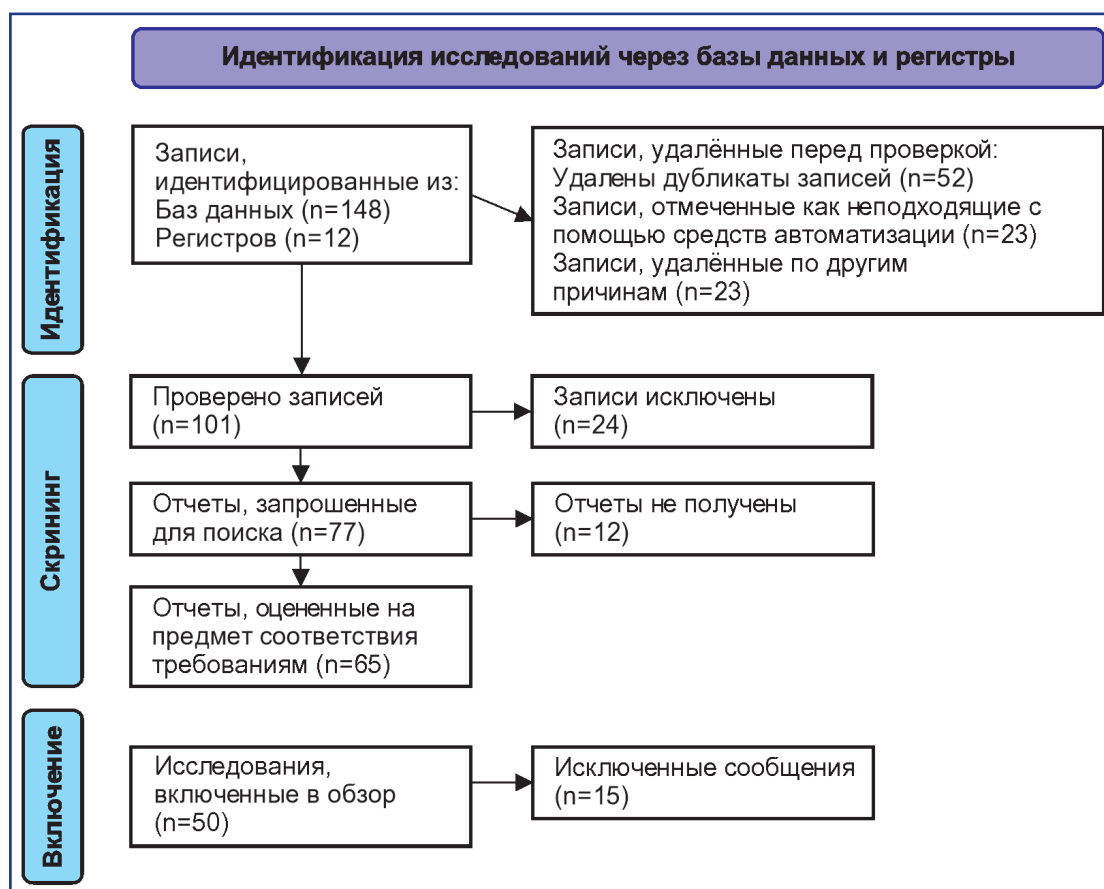


Рисунок 2 – Схема отбора источников для исследования PRISMA [4]

Таблица 1 – Доменная структура и функции АФП

Домен	Особенности	Основные функции
I (N-концевой)	1-210 а.о.	Взаимодействие с РТЕН
II (центральный)	211-402 а.о.	Гибкость, расщепление ферментом протеазой
III (С-концевой)	403-609 а.о.	Стабильность, активация PI3K/AKT

Примечание: а.о. – аминокислотные остатки

Таблица 2 – Состояния, сопровождающиеся повышением уровня АФП, и их диагностическое значение

Состояние / заболевание	Уровень АФП (нг/мл)	Клиническое значение	Источник
Норма у взрослых	<10	Физиологический уровень	Качанов Д.Ю и др. [10]
Беременность (II триместр)	100–500 (может быть выше)	Физиологическое повышение	Захаров В.В и др. [11]
Хронический гепатит / цирроз	10-200	Умеренное повышение, требует дифференциальной диагностики	Glowska-Ciemny J. и др. [12]
Гепатоцеллюлярная карцинома	>400 (часто >1000)	Наиболее специфично, используется для диагностики и прогноза	Kong F. и др. [13]
Герминогенные опухоли (яичек, яичников)	100-10 000	Диагностика, мониторинг терапии	Sharma A. и др. [14]
Гепатобластома (у детей)	>1000	Высокий диагностический маркер	Sharma A. и др. [14]
Метастатические опухоли печени	50-500	Дополнительный маркер, менее специфичен	Sharma A. и др. [14]

2. Механизмы подавления иммунного ответа клетками гепатоцеллюлярной карциномы.

Опухолевые клетки ГЦК используют различные механизмы для уклонения от иммунного ответа [15]. К основным из них относятся снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I), нарушение антигенной презентации и активация неklas-

сических иммуносупрессивных молекул [16]. В таблице 3 и на рисунке 3 представлены ключевые сигнальные пути, обеспечивающие иммунное уклонение при ГЦК.

3. Роль АФП в развитии рака печени.

За последние десятилетия показано, что АФП не только является диагностическим маркером, но и активно участвует в прогрессии рака печени. Повышен-

ные уровни АФП (>400 нг/мл) часто ассоциируются с агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом. При этом динамика его изменения во время лечения позволяет отслеживать эффективность терапии: снижение уровня связано с положительным ответом, а повторное повышение может сигнализировать о рецидиве даже при отсутствии признаков на КТ или МРТ. Важно отметить, что АФП влияет не только на прогноз,

но и на иммунное микроокружение опухоли. Он подавляет активность ключевых клеток иммунитета – макрофагов, дендритных клеток, НК-клеток и Т-лимфоцитов. В результате формируется так называемая «иммуносупрессивная ниша», которая помогает опухоли скрываться от иммунного надзора [29]. Таким образом, влияние АФП на иммунное микроокружение ГЦК систематизировано в таблице 4.

Таблица 3 – Основные механизмы снижения антигенной презентации при ГЦК

Механизм	Частота встречаемости	Последствия для иммунного ответа	Источник
Снижение экспрессии МНС-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C)	≈78% случаев	Уменьшение распознавания CD8+ Т-клетками	Камилова Т.А. и др. [17]
Гиперметилирование промоторов HLA	Часто	Подавление транскрипции генов МНС-I	Liu H. и др. [18]
Регуляция miRNA (miR-148a, miR-152)	Описано в клинических выборках	Ингибирование трансляции HLA	Bird T.G. и др. [19]
Мутации TAP1/TAP2	30-40%	Срыв транспортировки антигенов в ЭПР	Bird T.G. и др. [19]
Мутации B2M	25-30%	Нестабильность МНС-I на мембране	Galle P.R. и др. [20]
Снижение PSMB8/PSMB9 (протеасомы)	–	Дефект процессинга антигенов	Yang Z. и др. [21]
Повышение HLA-E, HLA-G	Часто	Подавление NK и Т-клеток через ингибиторные рецепторы	Zhu M. и др. [22], Hong G.Q. и др. [23]

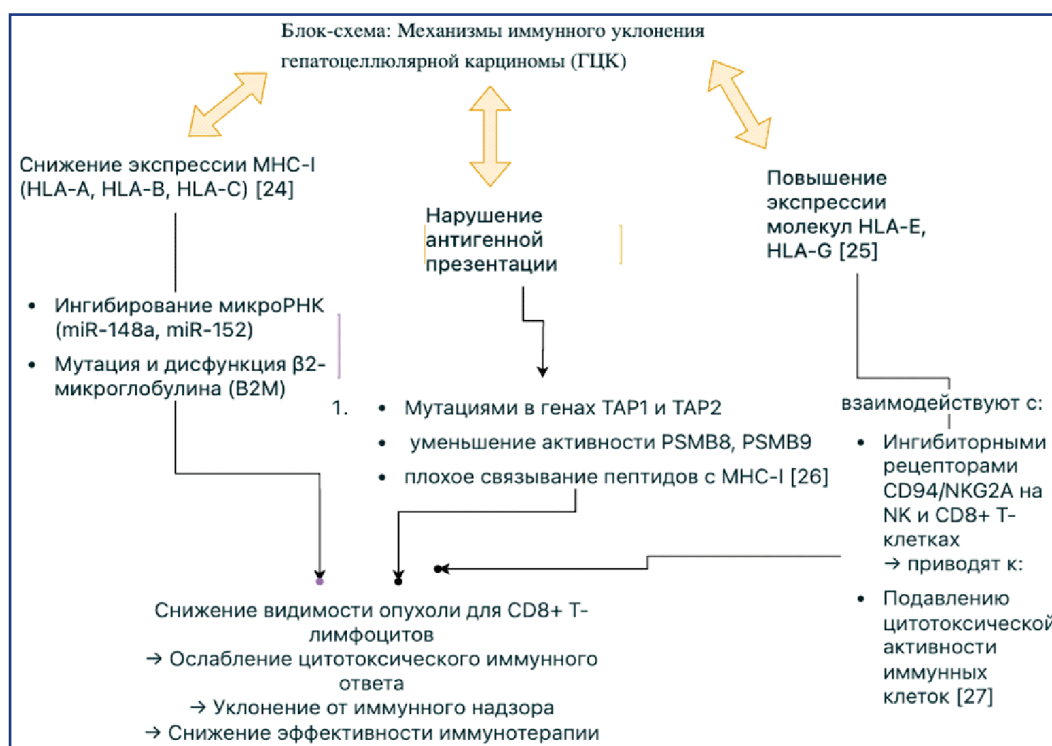


Рисунок 3 – Механизмы иммунного уклонения ГЦК [24-28]

Таблица 4 – Механизмы действия АФП на клетки мишени

Клетка-мишень	Механизм воздействия	Последствия для иммунитета	Источник
Макрофаги	Стимулирует переход в M2-фенотип, активируя путь PI3K/Akt	Подавление противоопухолевого ответа, поддержка роста опухоли	Wu S. и др. [30]
Дендритные клетки	Индукцирует апоптоз, снижает экспрессию CD80/CD86	Нарушение презентации антигенов и активации Т-лимфоцитов	Palucka K. & Banchereau J. [31]
НК-клетки	Косвенное снижение активности через уменьшение IL-12	Снижение цитотоксической активности	Zhou Y. и др. [32]
CD8+ Т-лимфоциты	Ингибирование сигнального пути IL-2R	Потеря пролиферации и цитотоксичности	Shang N. и др. [33]

CD4 ⁺ Т-лимфоциты	Снижение продукции IL-2 и IFN-γ	Ослабление координации иммунного ответа	Исянгулова А.З. [34]
Регуляторные Т-клетки	Стимулирует дифференцировку через TGF-β/Smad3	Формирование толерогенной среды	Tian L.Y. и др. [35]
Миелоидные супрессорные клетки (MDSC)	Усиление иммуносупрессорной активности	Подавление NK- и Т-клеток	Mishra R. и др. [36]
Опухолевые клетки	Активация NF-κB → ↑PD-L1	Блокада Т-клеточной активности	Ebrahimi N. и др. [37]

Кроме влияния на иммунитет, АФП способствует поддержанию стволовых клеток рака печени (liver cancer stem cells, LCSC) [38]. Эти клетки обладают способностью к самовосстановлению и связаны с рецидивами и лекарственной устойчивостью. Исследования показали, что АФП стимулирует экспрессию маркеров LCSC (CD44, CD133, EpCAM) и активирует PI3K/Akt-сигнальный путь, что усиливает злокачественный потенциал опухоли [39].

Так как АФП активно участвует в формировании иммуносупрессии при ГЦК, он рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень. Основные направления исследований можно разделить на несколько групп. Таким образом, учитывая ключевую роль АФП в прогрессии и иммуносупрессии при ГЦК, он стал объектом для разработки новых методов лечения. Их основные направления представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Потенциальные терапевтические стратегии, нацеленные на АФП

Подход	Примеры	Результаты	Ограничения	Источник
Восстановление антигенной презентации	IFN-γ, децитабин	Повышение экспрессии HLA-I, усиление распознавания опухоли	Пока доклинический этап	Son C.H. и др. [40]
CAR-T-клетки против АФП	AFP-специфические CAR-T	Высокая эффективность в мышиных моделях	Риск офф-таргет токсичности, иммуносупрессия в опухоли	Ершов А.В. и др. [41], Гаврилина О.А. и др. [42]
Дендритные вакцины	ДК, нагруженные АФП	Фаза I/II: безопасность подтверждена, 20% объективных ответов	Низкая иммуногенность АФП, требуется комбинация с другими антигенами	Чехонин И.В. и др. [43], Шардина К.Ю. и др. [44]
Ингибиторы сигнальных путей	Алпелисиб (PI3Kα)	Снижение роста опухоли на моделях HepG2/Huh7	Только доклинические данные, нужна оптимизация комбинаций	Семиглазов В.Ф. и др. [45]
Комбинированные подходы	TACE+ иммунотерапия	Усиление локального иммунного ответа	Ограниченные клинические данные	Phillips C. [46]

Обсуждение: ГЦК остаётся одной из наиболее сложных онкологических проблем из-за высокой смертности и ограниченной эффективности существующих терапевтических подходов [47]. Представленные данные подтверждают ключевую роль АФП не только как диагностического маркера, но и как активного участника патогенеза ГЦК. АФП формирует иммуносупрессивное микроокружение, воздействуя на макрофаги, дендритные клетки, NK- и Т-лимфоциты. Подобная перестройка иммунной ниши снижает эффективность противоопухолевого ответа и способствует прогрессии опухоли. Важным аспектом является влияние АФП на популяцию стволовых клеток рака печени (LCSC), которые ассоциированы с рецидивами и лекарственной резистентностью. Таким образом, АФП выполняет двойную роль: с одной стороны, он подавляет иммунный надзор, с другой – поддерживает LCSC, усиливая агрессивность опухоли. Несмотря на накопленные данные, остаются противоречия: у части пациентов с низким уровнем АФП наблюдается агрессивное течение болезни, а механизмы его влияния на иммунные клетки до конца не подтверждены клиническими исследованиями. Это подчёркивает необходимость дальнейших работ, направленных на уточнение прогностической ценности АФП и его роли

как терапевтической мишени. С терапевтической точки зрения наиболее перспективными представляются комбинированные подходы, где АФП рассматривается не как единственная мишень, а как часть мульти-антигенной стратегии. Современные направления включают CAR-T-клетки, нацеленные на АФП, дендритные вакцины и ингибиторы PI3K/Akt-каскада [48]. Однако большинство этих методов пока ограничены доклиническими моделями или ранними клиническими испытаниями, а переход в широкую практику сдерживается риском офф-таргет-токсичности и иммуносупрессивным микроокружением опухоли. В целом, перспективным направлением видится интеграция таргетных и иммунотерапевтических подходов с локальными методами (например, TACE), а также мониторинг динамики АФП как биомаркера эффективности терапии.

Ограничения исследования: Учитывая, что исследование имеет ретроспективный дизайн и не содержит данных о клинических исходах, данное исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. В первую очередь, в исследовании не анализировались показатели безрецидивного периода и выживаемости, благодаря чему нельзя напрямую установить связь между АФП,

иммунологическими изменениями и реальными клиническими исходами. Также не учитывался эффект сопутствующих заболеваний и проводимой терапии (таргетной, противовирусной), что также может влиять на уровень АФП и параметры иммунного ответа. Регенерация печени после хирургического вмешательства также способна вносить изменения в динамику АФП. Наряду с этим стоит иметь в виду, что ограниченный размер выборки и ее гетерогенность по стадиям ГЦК, наличию цирроза и вирусной нагрузки может снижать статистическую мощность анализа и усложнять выявление.

На сегодняшний день АФП сохраняет важное клиническое значение как диагностический маркер, тем не менее его роль не ограничивается только функцией биомаркера. К примеру, уровень АФП имеет прогностическую значимость, так как в большинстве случаев повышенный АФП ассоциируется с более агрессивным течением заболевания. Динамика АФП в период лечения используется в качестве суррогат-ответа, т.к. именно снижение уровня АФП после терапии чаще коррелирует с клиническим ответом, в то время как повторный рост предвещает рецидив. Современные доклинические и клинические исследования также указывают, что АФП может выступать в качестве активного иммуномодулятора в опухолевом микроокружении благодаря наблюдаемому влиянию АФП на созревание и функцию дендритных клеток, подавлению активности NK и CD8⁺ Т-лимфоцитов, стимуляцию дифференцировки регуляторных Т-клеток и усиление экспрессии молекул контрольных точек.

Проведенный литературный обзор не ограничивается перечислением известных связей АФП с молекулярными феноменами ГЦК. В ходе настоящего исследования существующие данные были синтезированы в единую функционально ориентированную модель, где АФП рассматривается в качестве активного иммуномодулятора, который формирует толерогенное микроокружение и способствует опухолевому уклонению от иммунного надзора. На основании сопоставления доклинических и клинических работ, были выделены конкретные механизмы, такие как влияние на дендритные клетки, NK- и Т-лимфоциты, стимулирование Treg, активация PI3K/AKT и NF-κB-опосредованных путей, сопряжённое увеличение экспрессии PD-L1, а также роль АФП в поддержке популяции LCSC – всё это представлено не как разрозненные наблюдения, а как взаимосвязанная патофизиологическая сеть, способствующая прогрессии ГЦК. Данная интеграция данных позволяет показать, что АФП – это не просто маркер опухолевой массы, но и также биологически активный фактор, который способен изменять состав иммунных клеточных популяций и снижать клиническую эффективность иммунотерапий.

Заключение: АФП играет центральную роль в развитии и прогрессии ГЦК. Его способность подавлять антигенную презентацию, изменять активность иммунных клеток и поддерживать стволовые свойства LCSC делает АФП не только биомаркером, но и важной терапевтической мишенью [49]. Современные исследования показывают перспективность направлений, связанных с CAR-T-клетками, дендритными вакцинами и ингибированием сигнальных путей PI3K/Akt и NF-κB [50]. Однако их клиническая эффективность пока огра-

ничена, что подчёркивает необходимость дальнейших доклинических и клинических испытаний. АФП остаётся индикатором как диагностики и прогноза, так и мониторинга эффективности лечения. В будущем именно комплексный подход – сочетание иммунотерапии, таргетных препаратов и локальных методов лечения с учётом динамики АФП – может стать основой для персонализированных стратегий терапии ГЦК.

Список использованных источников:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries* // *Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71 (3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. «Қазақстан Республикасы онкологиялық қызметінің 2023 жылдық көрсеткіштері» (статистикалық және сараптамалық мәліметтер) / «Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год» (статистические и аналитические материалы) / «Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2023» (statistical and analytical materials) (in Kaz/Russ/En.) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОуП, 2024. – 414 с. – URL: https://onco.kz/wp-content/uploads/2024/10/pokazateli_2023.pdf (156-167)
3. Kim H., Jang M., Kim E. Exploring the Multifunctional Role of Alpha-Fetoprotein in Cancer Progression: Implications for Targeted Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Beyond // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – Vol. 26 (10). – Art. no. 4863. – <https://doi.org/10.3390/ijms26104863>
4. PRISMA Group. PRISMA 2020 Flow Diagram [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram/> (дата обращения: 29.07.2025).
5. Трещалина Е.М., Смирнова Г.Б., Цуркан С.А., Черкасова Ж.Р., Лесная Н.А. Роль рецептора альфа-фетопротеина в разработке таргетных препаратов в онкологии // *Росс. Онкол. Журн.* – 2017. – Т. 22, №1. – С. 4-14 [Treshhalina E.M., Smirnova G.B., Curkan S.A., Cherkasova Zh.R., Lesnaya N.A. Rol' receptora al'fa-fetoproteina v razrabotke targetnykh preparatov v onkologii // *Ross. Onkol. Zhurn.* – 2017. – Т. 22, №1. – С. 4-14 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-4-14>
6. Ищенко Р.В., Андреева М.А., Яковлева Е.В., Ищенко К.Б. Иммуногистохимический анализ первичного рака печени // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – № 3. – С. 44-53 [Ishhenko R.V., Andreeva M.A., Yakovleva E.V., Ishhenko K.B. Immunogistokhimicheskij analiz pervichnogo рака печени // *Zlokachestvennye opuxoli.* – 2016. – № 3. – С. 44-53 (in Russ.)]. <https://www.malignanttumors.org/jour/article/download/260/232>
7. Lin B., Wang Q., Liu K., Dong X., Zhu M., Li M. Alpha-Fetoprotein Binding Mucin and Scavenger Receptors: An Available Bio-Target for Treating Cancer // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 625936. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.625936/full>
8. Zhang X., Liu Y., Wu H., Wang J., Li Q., Chen Y. The role of alpha-fetoprotein in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma // *Front. Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – Art. no. 1363695. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1363695/full>
9. Ульрих Е.А., Чекина Ю.А., Сафронова К.В., Телетаева Г.М., Джарбаева А.Д., Урманчиева А.Ф. Клинический случай распространенной, резистентной к лечению, герминогенной опухоли яичника (опухоли желточного мешка) с успешно реализованной фертильностью через 20 лет после комбинированного лечения // *Сиб. Онкол. Журн.* – 2024. – Т. 23, №5. – С. 176-184 [Ul'rix E.A., Chekina Yu.A., Safronova K.V., Teletaeva G.M., Dzhharbaeva A.D., Urmancheeva A.F. Klinicheskij sluchaj rasprostranennoj, rezistentnoj k lecheniyu, germinogennoj opuxoli yaichnika (opuxoli zheltocnogo meshka) s uspešno realizovannoj fertil'nost'yu cherez 20 let posle kombinirovannogo lecheniya // *Sib. Onkol. Zhurn.* – 2024. Т. 23, №5. – С. 176-184 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-176-184>
10. Качанов Д.Ю., Алиев Т.З., Моисеенко Р.А., Роцин В.Ю., Метелин А.В., Ускова Н.Г., Шаманская Т.В., Филин А.В., Варфоломеева С.Р. Рецидивы гепатобластомы с нормальным

уровнем альфа-фетопротеина // *Вопр. Гематол. Онкол. Иммунопатол. Педиатр.* – 2019. – Т. 18, №4. – С. 58-65 [Kachanov D.Yu., Aliev T.Z., Moiseenko R.A., Roshhin V.Yu., Metelin A.V., Uskova N.G., Shamanskaya T.V., Filin A.V., Varfolomeeva S.R. Recidivnyy gepatoblastomy s normal'nyy urovnem al'fa-fetoproteina // *Vopr. Gematol. Onkol. Immunopatol. Peditr.* – 2019. – Т. 18, №4. – С. 58-65 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65>

11. Захаров В.В., Петрова Е.И., Иванов С.А. Применение альфа-фетопротеина в иммунофармакологии: обзор // *Биология.* – 2023. – № 2 (48). – С. 45-56 [Zaxarov V.V., Petrova E.I., Ivanov S.A. Primenenie al'fa-fetoproteina v immunofarmakologii: obzor // *Biologiya.* – 2023. – № 2 (48). – С. 45-56. (in Russ.)]. <https://press.psu.ru/index.php/bio/article/view/3866/2864>

12. Glowska-Ciemny J., Pankiewicz J., Malewski Z., von Kaisenberg C., Kocylowski R. Alpha-fetoprotein (AFP) – new aspects of a wellknown marker in perinatology // *Ginekol. Polska.* – 2022. – Vol. 93, No. 1. – P. 70-75. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0226>

13. Kong F., Dong R., Chen G., Sun S., Yang Y., Jiang J., Meng L., Chen H., Zhu J., Zheng S. Progress in Biomarkers Related to Biliary Atresia // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2024. – Vol. 12(3). – P. 305-315. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2023.00260>

14. Sharma A., Schwartz S.M., Méndez E. Hospital volume is associated with survival but not multimodality therapy in Medicare patients with advanced head and neck cancer // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119, № 10. – P. 1845-1852. <https://doi.org/10.1002/cncr.27991>

15. Cornel AM, Mimpfen IL, Nierkens S. MHC Class I Downregulation in Cancer: Underlying Mechanisms and Potential Targets for Cancer Immunotherapy // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12(7). – P. 1760. <https://doi.org/10.3390/cancers12071760>

16. Терещенко В.П., Сенников С.В. Опухолевые ксенотрансплантаты как модель для доклинических испытаний генетически модифицированных клеточных препаратов // *Иммунология.* – 2021. – Т. 42, №6. – С. 730-741 [Tereshhenko V.P., Sennikov S.V. Opusholevy ksenotransplantaty kak model' dlya doklinicheskix ispytaniy geneticheskii modifitsirovannykh kletochnykh preparatov // *Immunologiya.* – 2021. – Т. 42, №6. – С. 730-741 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-730-741>

17. Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Система HLA и рак // *Физ. Реабилитат. Мед., Мед. Реабилит.* – 2021. – Т. 3, №4. – С. 348-392 [Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A., Shneider O.V., Shherbak S.G. Sistema HLA i rak // *Fiz. Reabilitac. Med., Med. Reabilit.* – 2021. – Т. 3, №4. – С. 348-392 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.36425/rehab79387>

18. Liu H., Xu Y., Xiang J., Long L., Green S., Yang Z., Zimdahl B., Lu J., Cheng N., Horan L.H., Liu B., Yan S., Wang P., Diaz J., Jin L., Nakano Y., Morales J.F., Zhang P., Liu L.X., Staley B.K., ... Liu C. Targeting Alpha-Fetoprotein (AFP)-MHC Complex with CAR T-Cell Therapy for Liver Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23(2). – P. 478-488. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1203>

19. Bird T.G., Dimitropoulou P., Turner R.M., Jenks S.J., Cusack P., Hey S., Blunsum A., Kelly S., Sturgeon C.M., Hayes P.C. Alpha-fetoprotein detection of hepatocellular carcinoma leads to a standardized analysis of dynamic AFP to improve screening-based detection // *PLOS ONE.* – 2016. – Vol. 11, no. 6. – Art. no. e0156801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156801>

20. Galle P.R., Foerster F., Kudo M., Chan S.L., Llovet J.M., Qin S., Schelman W.R., Chintharlapalli S., Abada P.B., Sherman M., Zhu A.X. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39, no. 8. – P. 1609-1621. <https://doi.org/10.1111/liv.14223>

21. Yang Z., Fu Y., Wang Q., Pan Y., Wang J., Chen J., Hu D., Zhou Z., Chen M., Zhang Y. Dynamic changes of serum α-fetoprotein predict the prognosis of bevacizumab plus immunotherapy in hepatocellular carcinoma // *Int. J. Surg.* – 2025. – Vol. 111, no. 1. – P. 751-760. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001860>

22. Zhu M., Li W., Lu Y., Dong X., Lin B., Chen Y., Zhang X., Guo J., Li M. HBx drives alpha fetoprotein expression to promote initiation of liver cancer stem cells through activating PI3K/AKT signal pathway // *Int. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 140, no. 6. – P. 1346-1355. <https://doi.org/10.1002/ijc.30553>

23. Hong G.Q., Cai D., Gong J.P., Lai X. Innate immune cells and their interaction with T cells in hepatocellular carcinoma // *Oncol.*

Let. – 2021. – Vol. 21, no. 1. – Art. no. 57. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12319>

24. Wang X., Wang Q. Alpha-Fetoprotein and Hepatocellular Carcinoma Immunity // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Art. no. 9049252. <https://doi.org/10.1155/2018/9049252>

25. Li Q.T., Qiu M.J., Yang S.L., Fang X., He X.X., Wang M.M., Li Y.N., Xiong Z.F., Huang S. Alpha-Fetoprotein Regulates the Expression of Immune-Related Proteins through the NF-κB (P65) Pathway in Hepatocellular Carcinoma Cells // *J. Oncol.* – 2020. – Art. no. 9327512. <https://doi.org/10.1155/2020/9327512>

26. Wang S., Zhu M., Wang Q., Hou Y., Li L., Weng H., Zhao Y., Chen D., Ding H., Guo J., Li M. Alpha-fetoprotein inhibits autophagy to promote malignant behaviour in hepatocellular carcinoma cells by activating PI3K/AKT/mTOR signalling // *Cell Death Dis.* – 2018. – Vol. 9, no. 10. – Art. no. 1027. – Erratum in: *Cell Death Dis.* 2019, Vol. 10, no. 2, Art. no. 83; Erratum in: *Cell Death Dis.* 2019, Vol. 10, no. 3, Art. no. 214. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1036-5>

27. Seyhan D., Allaire M., Fu Y., Conti F., Wang X.W., Gao B., Lafdil F. Immune microenvironment in hepatocellular carcinoma: from pathogenesis to immunotherapy // *Cell Mol Immunol.* – 2025. – <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01308-4>

28. Koch C., Bette T., Waidmann O., Filmann N., Schrecker C., Trojan J., Weiler N., Vermehren J., Schnitzbauer A.A., Bechstein W.O., Zeuzem S., Herrmann E., Welker M.W. AFP ratio predicts HCC recurrence after liver transplantation // *PLOS ONE.* – 2020. – Vol. 15, no. 7. – Art. no. e0235576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235576>

29. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H. Rd, Meyer T., Kang Y.K., Yeo W., Chopra A., Anderson J., Dela Cruz C., Lang L., Neely J., Tang H., Dastani H.B., Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, no. 10088. – P. 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)

30. Wu S., Gan X., Huang S., Zhong Y., Wu J., Yang H., Xiang B. Application and prospect analysis of chimeric antigen receptor T-cell therapy in hepatocellular carcinoma treatment: a systematic review and meta-analysis // *Front. Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – Art. no. 1566976. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1566976>

31. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12, no. 4. – P. 265-277. <https://doi.org/10.1038/nrc3258>

32. Zhou Y., Wei S., Xu M., Wu X., Dou W., Li H., Zhang Z., Zhang S. CAR-T cell therapy for hepatocellular carcinoma: current trends and challenges // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – Article 1489649. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1489649>. – PMID: 39569202; PMCID: PMC11576447.

33. Shang N., Figini M., Shangguan J., Wang B., Sun C., Pan L., Ma Q., Zhang Z. Dendritic cells based immunotherapy // *American Journal of Cancer Research.* – 2017. – Vol. 7, no. 10. – P. 2091-2102. – PMID: 29119057; PMCID: PMC5665855.

34. Исянгулова А.З. Новые возможности иммунотерапии в лечении гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы // *Поволжский онкологический вестник.* – 2025. – Т. 16, № 1. – С. 5-15 [Isyangulova A.Z. Novye vozmozhnosti immunoterapii v lechenii gepatocellyulyarnoj karcinomy: obzor literatury // *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* – 2025. – Т. 16, № 1. – С. 5-15 (in Russ.)]. <https://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2025-god/tom-16-nomer-1-2025-g/novye-vozmozhnosti-immunoterapii-v-lechenii-hepatocellyulyarnoj-karcinomy-obzor-literatury/>

35. Tian L.Y., Smit D.J., Jücker M. The Role of PI3K/AKT/mTOR Signaling in Hepatocellular Carcinoma Metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, no. 3. – Art. no. 2652. <https://doi.org/10.3390/ijms24032652>

36. Mishra R., Patel H., Alanazi S., Kilroy M.K., Garrett J.T. PI3K Inhibitors in Cancer: Clinical Implications and Adverse Effects // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, no. 7. – Art. no. 3464. <https://doi.org/10.3390/ijms22073464>

37. Ebrahimi N., Abdulwahid A.R.R., Mansouri A., Karimi N., Bostani R.J., Beiranvand S., Adelian S., Khorram R., Vafadar R., Hamblin M.R., Aref A.R. Targeting the NF-κB pathway as a potential regulator of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Cell Mol Life Sci.* – 2024. – Vol. 81, No. 1. – Art. no. 106. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-05098-8>

38. Yamashita T., Kaneko S. Liver cancer stem cells: Recent progress in basic and clinical research // *Regenerative Ther.* – 2021. – Vol. 17. – P. 34-37. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.03.002>
39. Алифанов В.В., Третьякова М.С., Григорьева Е.С., Булдаков М.А., Таширева Л.А., Колегова Е.С., Андриухова Е.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М. Характеристика стволовых признаков EpCAM-негативных и EpCAM-позитивных опухолевых клеток в первичной опухоли, 2D- и 3D-культурах при раке молочной железы // *Сибирский онкологический журнал.* – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 59-72 [Alifanov V.V., Tret'yakova M.S., Grigor'eva E.S., Buldakov M.A., Tashireva L.A., Kolegova E.S., Andryukhova E.S., Zav'yalova M.V., Denisov E.V., Cherdynceva N.V., Perel'muter V.M. *Kharakteristika stvolovykh priznakov EpCAM-negativnykh i EpCAM-pozitivnykh opuxolevykh kletok v pervichnoy opuxoli, 2D- i 3D-kul'turax pri rake molochnoy zhelezy* // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* – 2024. – T. 23, № 5. – S. 59-72 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-59-72>
40. Son C.H., Lee H.R., Koh E.K., Shin D.Y., Bae J.H., Yang K., Park Y.S. Combination treatment with decitabine and ionizing radiation enhances tumor cells susceptibility of T cells // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – Art. no. 32470. – <https://doi.org/10.1038/srep32470>
41. Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А., Радкевич Е.Р., Долгих В.Т., Сидорова Н.В., Валиев Т.Т., Ефимова М.М., Мачнева Е.Б., Курзизов К.И., Киселевский М.В., Манасова З.Ш. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2021. – № 2. – С. 84-95 [Ershov A.V., Dem'yanov G.V., Nasrullaeva D.A., Radkevich E.R., Dolgix V.T., Sidorova N.V., Valiev T.T., Efimova M.M., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Kiselevskiy M.V., Manasova Z.Sh. *Noveyshie tendencii v sovershenstvovanii CAR-T-kletочноy terapii: ot lejkozov k solidnym zlokachestvennym novoobrazovaniyam* // *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* – 2021. – № 2. – S. 84-95 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/noveyshie-tendencii-v-sovershenstvovanii-car-t-kletочноy-terapii-ot-lejkozov-k-solidnym-zlokachestvennym-novoobrazovaniyam>
42. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Шекина А.Е., Котова Е.С., Масчан М.А., Троицкая В.В., Королева Д.А., Звонков Е.Е., Фидарова З.Т., Васильева В.А., Паровичникова Е.Н. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями // *Гематология и трансфузиология.* – 2022. – Т. 67, № 1. – С. 8-28 [Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shhekina A.E., Kotova E.S., Maschan M.A., Troickaya V.V., Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Fidarova Z.T., Vasil'eva V.A., Parovichnikova E.N. *Terapiya T-kletkami s ximernym antigennym receptorom vzroslykh bol'nykh V-kletочными limfoproliferativnymi zabolevaniyami* // *Gematologiya i transfuziologiya.* – 2022. – T. 67, № 1. – S. 8-28 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28>
43. Чехонин И.В., Кобыakov Г.Л., Гурина О.И. Дендритно-клеточные вакцины в нейроонкологии // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* – 2020. – Т. 84, № 1. – С. 76-85 [Chexonin I.V., Kobayakov G.L., Gurina O.I. *Dendritno-kletochnye vakciny v nejroonkologii* // *Voprosy nejroxirurgii imeni N.N. Burdenko.* – 2020. – T. 84, № 1. – S. 76-85 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20208401176>
44. Шардина К.Ю., Заморина С.А., Раев М.Б., Черешнев В.А. Применение альфа-фетопротейна в иммунофармакологии – история вопроса // *Вестник Пермского университета. Серия: Биология.* – 2020. – № 2. – С. 145-153 [Shardina K.Yu., Zamorina S.A., Raev M.B., Chereshev V.A. *Primenenie al'fa-fetoproteina v immunofarmakologii – istoriya voprosa* // *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya.* – 2020. – № 2. – S. 145-153 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-alfa-fetoproteina-v-immunofarmakologii-istoriya-voprosa>
45. Семизлазов В.Ф., Криворотко П.В., Комяхов А.В., Семизлазова Т.Ю., Гиголаева Л.П., Табагуа Т.Т., Казанцева М.Д., Тергоева А.П., Ульрих Д.Г., Червяк М.В., Клименко В.В., Амиров Н.С., Жильцова Е.К., Семизлазов В.В. Роль аллелисуба в лечении PIK3CA – мутированного рака молочной железы // *Фарматека.* – 2022. – № 11-12. – С. 106-110 [Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Komayakhov A.V., Semiglazova T.Yu., Gigolaeva L.P., Tabagua T.T., Kazanceva M.D., Tergoeva A.P., Ul'rix D.G., Chervyak M.V., Klimenko V.V., Amirov N.S., Zhil'cova E.K., Semiglazov V.V. *Rol' alpelisiba v lechenii PIK3CA – mutirovannogo raka molochnoy zhelezy* // *Farmateka.* – 2022. – № 11-12. – S. 106-110 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.11-12.106-110>
46. Phillips C. TACE plus drug combination effective in liver cancer [Электронный ресурс] // *National Cancer Institute.* – 2025. – March 7. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2025/liver-cancer-tace-plus-targeted-and-immunotherapy>
47. Samban S.S., Hari A., Nair B., Kumar A.R., Meyer B.S., Valsan A., Vijayakurup V., Nath L.R. An Insight Into the Role of Alpha-Fetoprotein (AFP) in the Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma // *Molecular Biotechnology.* – 2024. – Vol. 66, No. 10. – P. 2697-2709. <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00890-0>
48. Li M., Chen T., Huang R., Cen Y., Zhao F., Fan R., He G. Chimeric antigen receptor-T cells targeting AFP-GPC3 mediate increased antitumor efficacy in hepatocellular carcinoma // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2025. – Vol. 26, No. 1. – P. 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2024.12.002>
49. Zhang C., Zhang J., Wang J., Yan Y., Zhang C. Alpha-fetoprotein accelerates the progression of hepatocellular carcinoma by promoting Bcl-2 gene expression through an RA-RAR signalling pathway // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24, No. 20. – P. 12001-12012. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15962>
50. Кызыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Назмиева К.А., Ганцев Ш.Х. Обзор низкомолекулярных противоопухолевых NF-κB-ингибиторов // *Креативная хирургия и онкология.* – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 143-150 [Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Nazmieva K.A., Gancev Sh.X. *Obzor nizkomolekulyarnyx protivopuxolevykh NF-κB-ingibitorov* // *Kreativnaya xirurgiya i onkologiya.* – 2023. – T. 13, № 2. – S. 143-150 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-143-150>

АНДАТПА

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫ КАРЦИНОМА КЕЗІНДЕ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИННІҢ ІСІККЕ ҚАРСЫ ИММУНДЫҚ ЖАУАПТЫ БАСУДАҒЫ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.М. Нурғалиева^{1,2}, С.А. Кан^{1,3}, А.М. Толендиева¹, Н.А. Омарбаева⁴, Е.О. Остапчук^{1,3,5}

¹«М.А. Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институты» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС Алматы қаласындағы филиалы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵«ЭКО Консалтинг» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) – емдеуде күрделі және иммунотерапияға жоғары төзімділігімен ерекшеленетін ең агрессивті әрі өлімге әкелетін қатерлі ісіктердің бірі. Альфа-фетопротейн (АФП) әдетте ГЦК диагнозында маркер ретінде қолданылады. Соңғы зерттеулер оның канцерогенезде және қарсы ісікке иммундық жауапты басатын төзімді микробейтарап ортаны қалыптастыруда маңызды рөл атқаратынын көрсетті. Көптеген жарияланымдарға қарамастан, АФП функциялары мен болжамдық мәнін бағалауда қайшылықтар сақталады, бұл аналитикалық шолу қажеттігін туындатады.

Зерттеу мақсаты – АФП-ның ісік иммундық жауаптан қашу механизміндегі ролін жинақтап, ГЦК-ны емдеуге арналған жаңа иммунотерапиялық тәсілдерді әзірлеуде АФП-ның әлеуетін бағалау.

Әдістері: PubMed және Google Scholar мәліметтер базаларында, сондай-ақ профильді медициналық және ғылыми журналдарда (оның ішінде Cancer Research) 2017-2025 жылдар аралығында АФП және ГЦК тақырыбындағы жарияланымдар жүйелі түрде ізделіп, талданды. Іздеу кілт сөздері: «альфа-фетопротеин», «гепатоцеллюлярлық карцинома», «иммуносупрессия», «ісік иммундық жасауынан қашу», «АФП иммундық модуляциясы», «ГЦК иммундық жасауы». Таңдалған мақалалар өзектілік пен жаңалық талаптарына сай болды.

Нәтижелері: Шолу барысында АФП иммуносупрессивті әсерлері және ісіктің иммундық бақылаудан қашу механизмдерін белсендіріп, ГЦК прогрессиясында орталық рөл атқаратыны анықталды. Болжамдық мәліметтердегі қайшылықтар АФП-ның көпқырлы биологиялық қызметінің күрделілігін көрсетеді.

Қорытынды: АФП тек ГЦК-ның маңызды диагностикалық маркері ғана емес, сонымен қатар иммундық төзімділіктің қалыптасуында белсенді қатысушы. Оның қарсы ісік иммундық жасауына басу қабілеті емдеу тиімділігін арттыруға арналған кешенді иммунотерапиялық тәсілдерде перспективалы терапевтік мақсат болып табылады.

Түйінді сөздер: альфа-фетопротеин (АФП), гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК), иммуносупрессия, АФП-бақыланатын иммундық модуляция, иммундық жасау.

ABSTRACT

THE ROLE OF ALPHA-FETOPROTEIN IN SUPPRESSING ANTITUMOR IMMUNE RESPONSE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A LITERATURE REVIEW

N.M. Nurgaliyeva^{1,2}, S.A. Kan^{1,3}, A.M. Tolendiyeva¹, N.A. Omarbayeva⁴, Y.O. Ostapchuk^{1,3,5}

¹M.A. Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Almaty Branch of the National Center for Biotechnology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Kazakh Institute of oncology and radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁵ECO Consulting LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most aggressive and deadly malignant tumors, characterized by treatment complexity and high resistance to immunotherapy. Alpha-fetoprotein (AFP) is traditionally used as a diagnostic marker for HCC. Recent studies reveal its key role in carcinogenesis and in forming a tolerogenic microenvironment that suppresses the antitumor immune response. Despite numerous publications, contradictions remain in assessing AFP's functions and prognostic value, necessitating an analytical review.

This study aimed to summarize modern data on AFP's role in tumor immune evasion mechanisms and evaluate AFP's potential as a target for novel immunotherapeutic approaches for HCC treatment.

Methods: A systematic search and analysis of publications on AFP and HCC were conducted in PubMed and Google Scholar, and several specialized medical and scientific journals (including Cancer Research) from 2017 to 2025. Keywords included: "alpha-fetoprotein", "hepatocellular carcinoma", "immunosuppression", "tumor immune evasion", "AFP immunomodulation", "immune response in HCC". Selected articles met relevance and novelty criteria.

Results: The review revealed that AFP plays a central role in HCC progression through its immunosuppressive effects and activation of tumor immune evasion mechanisms. Contradictions in prognostic data reflect the complexity and multilayered biological functions of AFP.

Conclusion: AFP is not only a key diagnostic marker for HCC but also plays an active role in establishing immune tolerance. Its ability to suppress antitumor immune response makes AFP a promising therapeutic target, especially in combined immunotherapeutic approaches aiming to improve treatment efficacy.

Keywords: alpha-fetoprotein (AFP), hepatocellular carcinoma (HCC), immunosuppression, AFP-mediated immunomodulation, immune response.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках проекта BR27195585 «Создание новых отечественных тест-систем и поиск потенциальных биомаркеров для диагностики социально-значимых заболеваний», финансируемого Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Нурғалиева Н.М., Остапчук Е.О.; научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования – Нурғалиева Н.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Остапчук Е.О., Омарбаева Н.А., Толендиева А.М.; создание научной статьи – Нурғалиева Н.М., Кан С.А.

Сведения об авторах:

Нурғалиева Н.М. – бакалавр, лаборант Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; студент магистратуры 1-го курса, НАО «Казакхский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77780284621, e-mail: nagiranurgaliyeva@gmail.com, ORCID: 0009-0009-2945-1896;

Кан С.А. – младший научный сотрудник Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; PhD-докторант 3-го курса, НАО «Казакхский национальный университет им. аль-Фараби»; младший научный сотрудник Лаборатории иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: kan_sofiya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1876-6878;

Толендиева А.М. – бакалавр, лаборант Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77053337020, e-mail: amina.tolendiyeva@mail.ru, ORCID: 0009-0009-9898-2367;

Омарбаева Н.А. – врач-онколог Центра опухолей молочной железы, сотрудник Отдела науки АО «Казакхский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051307339, e-mail: nazgulek87@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5500-1495;

Остапчук Е.О. (корреспондирующий автор) – PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; заведующая Лабораторией иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г. Алматы; специалист ТОО «Эко Консалтинг», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: kastyostapchuk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3771-423X.

Адрес для корреспонденции: Остапчук Е.О., Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина, ул. Досмухамедова 86, Алматы 050012, Республика Казахстан.