УДК 571.27:616.006.04 DOI: 10.18699/SSMJ20230202
Обзор литературы / Review article

Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований

В.Л. Рыбкина, Г.В. Адамова, Д.С. Ослина

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России
456780, г. Озерск, Озерское шоссе, 19

Резюме

В работе проведен анализ литературных данных о роли цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований (ЗНО). Цитокины – биологически активные гормоноподобные белки, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме. Цитокины определяют тип и длительность иммунного ответа, стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку, функциональную активность. Комплекс цитокинов, продуцируемых в микроокружении опухоли, играет важную роль в патогенезе ЗНО. Спектры биологических активностей цитокинов в большинстве случаев перекрываются. Один и тот же процесс в клетке может стимулироваться более чем одним цитокином, создавать благоприятную среду для инициации и прогрессирования ЗНО. Иммунная система может распознавать трансформированные клетки. Различные цитокины соответствуют специфическим путям, активируемым рецепторами на поверхности клетки, которые в свою очередь активируют внутриклеточные сигнальные каскады, влияющие на целевые клеточные функции. Гены цитокинов взаимно связаны с онкогенами. Цитокины, которые высвобождаются в ответ на инфекцию, воспаление или в ходе иммунного ответа на антиген, могут подавлять развитие опухоли. В свою очередь цитокины, которые ослабляют апоптоз и способствуют инвазии и метастазированию, усиливают рост опухоли. Цитокины участвуют в инициации, развитии и метастазировании злокачественных новообразований посредством различных механизмов.

Ключевые слова: цитокины, злокачественные новообразования, антиген, пролиферация опухолевых клеток, инициация, метастазирование, прогрессирование, инвазия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Рыбкина В.Л., e-mail: clinic@subi.su
Для цитирования: Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):15–28. doi: 10.18699/SSMJ20230202

The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms

V.L. Rybkina, G.V. Adamova, D.S. Oslina

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency
456780, Ozersk, Ozerskoe highway, 19

Abstract

The paper analyzes the literature data on the role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms (MN). Cytokines are biologically active, hormone-like proteins that regulate a wide range of processes occurring in the body. Cytokines determine the type and duration of the immune response, stimulation or suppression of cell growth, their differentiation, and functional activity. The complex of cytokines produced in the tumor microenvironment plays an important role in the pathogenesis of MN. The spectra of biological activities of cytokines overlap in most cases. The same process in a cell can be stimulated by more than one cytokine, creating a favorable environment for the initiation and progression of MN. The immune system can recognize transformed cells. Various cytokines correspond to specific pathways activated by receptors on the cell surface, which in turn cause intracellular signaling cascades that affect target cellular functions. Cytokine genes are mutually related to oncogenes. Cytokines, which are released in response to

infection, inflammation, or during an immune response to an antigen, can inhibit tumor development. In turn, cytokines, which weaken apoptosis and promote invasion and metastasis, promote tumor growth. Cytokines are involved in the initiation, development and metastasis of malignant neoplasms through various mechanisms.

Key words: cytokines, malignant neoplasms, antigen, tumor cell proliferation, initiation, metastasis, progression, invasion.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Rybkina V.L., e-mail: clinic@subi.su
Citation: Rybkina V.L., Adamova G.V., Oslina D.S. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):15–28. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230202

Введение

Иммунная система может распознавать трансформированные клетки. Давно описаны как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции на антигены злокачественных новообразований. Микроокружение злокачественных новообразований (ЗНО) содержит макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения, дендритные клетки (ДК), естественные киллеры (NK) и Т- и В-лимфоциты. [1]. Изучены ассоциированные с опухолью антигены и Т-лимфоциты, способные распознавать опухолеспецифические антигены [2–5]. Активированные иммунные эффекторные клетки, такие как NK, цитотоксические Т-клетки и макрофаги, присутствуют как в месте опухоли, так и в кровотоке пациентов с ЗНО, но иммунный ответ против ЗНО, по-видимому, не эффективен, они прогрессируют несмотря на наличие таких клеток [5, 6]. В ряде работ подробно исследована возможность ускользания опухоли от иммунного ответа или даже подавления иммунитета, вызванного опухолью [6–9]. Кроме того, иммунная система осуществляет «иммунноредактирование» – отбор резистентных клеток опухоли путем элиминации иммуночувствительных злокачественных клеток [10, 11]. Развивающееся позднее ускользание от иммунного надзора определено как отличительный признак ЗНО [12].

Воспалительная микросреда, по-видимому, является постоянным компонентом ЗНО, что свидетельствует о наличии связанной с ними иммунной реакции [1, 13]. Появляется все больше доказательств того, что воспаление способствует развитию ЗНО, а также, что ЗНО создает воспалительную микросреду [14]. Установлено, что клетки ЗНО взаимодействуют с иммунной системой пациента. Цитокины принимают участие во всех иммунных реакциях. Хотя соответствующая стимуляция воспаления может вызвать усиление иммунного ответа против ЗНО, исследования показали, что воспалительные факторы вовлечены в онкогенные процессы. Цитокины вносят вклад в инициацию, развитие и метастазирование ЗНО посредством различных механизмов [15].

Инициация ЗНО

Для инициации и прогрессирования ЗНО требуется активация онкогенных путей и, наоборот, инактивация путей, осуществляющих прекращение развития ЗНО. Их изменение в основном связано с накоплением генетических мутаций и/или эпигенетических воздействий, которые активируют или ингибируют гены, связанные с онкогенными или противоопухолевыми путями соответственно. Хорошо известно, что эти мутации и эпигенетические изменения могут быть результатом врожденной генетической предрасположенности или воздействия внешних мутагенов, таких как канцерогены и ионизирующее излучение. Однако все больше данных свидетельствует о том, что локальное хроническое воспаление само по себе является мощным индуктором мутаций и эпигенетических модификаций без наличия генетической предрасположенности или внешних мутагенов [15]. Воспалительная реакция в тканях предрасполагает к возникновению и прогрессированию в них ЗНО. В экспериментах на мышах установлено, что в воспалительной микросреде макрофаги и нейтрофилы являются продуцентами активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), которые могут вызывать повреждение ДНК, тесно связанное с инициацией процесса онкогенеза [16]. В эксперименте на клетках человека, выделенных из сетчатки глаза, показано, что цитокины, продуцируемые в локальном очаге воспаления, также способны стимулировать выработку АФК и АФА, которые, в свою очередь, повреждают ДНК и способствуют развитию мутаций ДНК [17].

K. Gronke et al. в эксперименте на мышах C57BL/6N обнаружили, что IL-22 может активировать ответ на повреждение ДНК, регулируя экспрессию ряда генов [18]. Мышиные модели позволили обнаружить тот факт, что экспрессия

онкогенов или подавление экспрессии генов-супрессоров опухолей управляются воспалительными цитокинами [19]. На культуре клеток сетчатки человека показано, что они могут напрямую изменять эпигеном клеток, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и экспрессию регуляторных РНК, которые, в свою очередь, активируют онкогенные пути и инактивируют пути подавления опухолей. [20]. С другой стороны, исследования различных типов рака человека показали, что сами воспалительные цитокины подвержены эпигенетическим изменениям при ЗНО [21, 22]. J.L. Langowski et al. продемонстрировали, что мыши с дефицитом IL-23p19 устойчивы к развитию папиллом кожи, индуцированным DMBA/TPA. Сообщалось, что экспрессии одного IL-23 у мышей было достаточно, чтобы вызвать быстрое (3–4 недели) развитие аденомы кишечника *de novo* с 100 % частотой [23]. В клетках яичников человека длительное воздействие TNF *in vitro* способствовало высокой экспрессии маркеров ЗНО [24].

Хроническая активность IL-17 приводит к возникновению микроокружения, благоприятного для роста опухоли. Этот эффект зависит от его способности индуцировать продукцию медиаторов воспаления, мобилизующих миелоидные клетки [25] и изменение фенотипа стромальных клеток путем усиления пролиферации ассоциированных с ЗНО фибробластов у мышей. Кроме того, литературные данные указывают на то, что стимуляция IL-17 способна напрямую вызывать пролиферацию клеток (например, кератиноцитов и эпителиальных клеток кишечника) посредством активации митогенных сигнальных путей. IL-17 индуцирует появление популяции клеток-предшественников с высоким пролиферативным потенциалом при воспалении кишечника. Передача сигналов IL-17 в трансформированных энтероцитах способствует образованию аденомы у мышей [26–29]. Таким образом, провоспалительные цитокины могут создать благоприятную среду для инициации ЗНО.

Прогрессирование злокачественных новообразований

Воспаление участвует в прогрессировании ЗНО. Исследования свидетельствуют о том, что в клеточных или молекулярных процессах участвуют различные воспалительные факторы, которые способствуют росту и прогрессированию опухоли [15]. В частности, как показано на мышиных моделях опухолей, NF-κB играет важную роль в регуляции микроокружения опухоли (ОМО). Он контролирует экспрессию цитокинов, которые регулируют рост и миграцию клеток [30, 31]. Взаимодействуя с цитокинами, факторы транскрипции, такие как NF-κB, создают сложную систему, которая обеспечивает существенное увеличение размеров опухолей. Цитокины способствуют ангиогенезу, ингибированию иммунного ответа, регуляции метаболизма, что приводит к развитию ЗНО [1, 32, 33].

Внутри ОМО цитокины опосредуют межклеточные взаимодействия, способствуя росту опухоли. В настоящее время известно, что индуцированная опухолью продукция цитокинов и воспаление в ОМО ускоряют развитие ЗНО [15, 34]. Доказательства роли цитокинов в росте опухоли получены в экспериментах с использованием мышиной модели ЗНО, ассоциированного с колитом, в которых инактивация NF-κB в миелоидных клетках снижала экспрессию цитокинов и уменьшала размер опухоли [35]. Как показано в многочисленных исследованиях на животных, NF-κB является регулятором многих цитокинов, участвующих в индукции клеточного роста, пролиферации и рекрутировании клеток, которые формируют ОМО [36]. Изучение опухолей животных и человека свидетельствует о том, что передача сигналов воспалительными цитокинами, индуцированными NF-κB, включая IL-1, IL-6, TNF, IL-8, IL-17, IFNγ, CCL-5 [37], способствует росту опухоли за счет индукции клеточной пролиферации [38] как аутокринным, так и паракринным образом [39, 40].

Участие цитокинов в росте опухоли также проявляется в активации KRAS – наиболее часто мутирующей изоформы онкогена RAS, встречающейся примерно в 20–25 % всех случаев ЗНО человека [41]. KRAS конститутивно активирует NF-κB и регулирует экспрессию цитокинов, при этом наиболее активным секретируемым цитокином является IL-6, что подтверждено исследованиями на кератиноцитах, меланоцитах, моноцитах, фибробластах и эпителиальных клетках человека и мыши [42]. IL-6 играет важную роль в индуцировании роста опухоли, поскольку он взаимодействует с рецептором JAK, вызывая активацию STAT-3. Затем STAT-3 активирует онкогены, такие как MCL-1, что установлено на клетках лейкоза человека [43], и гены, участвующие в пролиферации, такие как Cyclin-D1, как показано на мышиных эмбриональных фибробластах и эмбриональных клетках почки человека [44]. Эти события приводят к индукции пролиферации клеток ЗНО. IL-6 способствует пролиферации опухолевых клеток при многих видах ЗНО, включая плоскоклеточный рак полости рта человека [45], рак предстательной железы человека [46] и рак толстой кишки человека [47]. Сывороточная концентрация IL-6 повышена при различных

типах ЗНО человека (рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта [48], рак яичников [49]) и связана со стадией опухоли и прогнозом [50–53].

Ген-супрессор опухоли p53 играет центральную роль в индукции апоптоза. Несколько исследований, проведенных на мышах, показали, что мутанты p53 могут пролонгировать TNF-индуцированную активацию NF-κB и способствовать выживанию и пролиферации опухолевых клеток [54, 55]. Кроме того, TNF напрямую стимулирует пролиферацию клеток рака молочной железы человека через петлю положительной обратной связи TNFR-1/NF-κB/STAT-3 [56], а также участвует в развитии индуцированного катепсином С гепатоцеллюлярного ЗНО человека [57]. На мышиной модели рака яичников установлено, что в ОМО TNF может стимулировать секрецию IL-17 [58] и IL-11 клетками MDA-MB-231 рака молочной железы человека [59], это указывает на непрямое действие TNF на усиление роста опухоли. Злокачественные клетки саркомы и рака легкого мышей конститутивно продуцируют небольшое количество TNF, который способствует повышению проницаемости сосудов и развитию плеврального выпота на модели рака легкого [60, 61].

Показано увеличение содержания TNF в сыворотке крови больных различными типами рака: рак легкого [62], колоректальный рак [63] и рак желудка [64]. Таким образом, TNF является мощным иммуностимулирующим цитокином, обладающим как локальным действием в микроокружении опухоли, так и потенциальными системными эффектами. В сформировавшихся опухолях TNF способствует поддержанию провоспалительной среды.

Клетки различных ЗНО человека часто секретируют большое количество TGFβ, который подавляет иммунный ответ [65]. Повышенная концентрация TGFβ обнаружена в сыворотке крови пациентов с глиобластомой [66].

В эксперименте на дендритных клетках человека установлено, что противовоспалительный цитокин IL-10 может активировать STAT-3 [67], что приводит к пролиферации клеток рака желудка человека *in vitro* [68]. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что IL-10 вызывает опухолевую прогрессию благодаря своей способности подавлять иммунный ответ [68]. Исследование ткани рака желудка человека показало, что уровень IL-10 повышен по сравнению с нормальной тканью и что цитокин стимулирует пролиферацию опухоли и миграцию ее клеток и ингибирует апоптоз. Кроме того, уровень IL-10 в сыворотке пациентов с раком желудка [68], шейки матки [69] и молочной железы [70] был выше, чем у здоровых лиц [68]. Метаанализ 1788 пациентов с ЗНО показал, что увеличение содержания IL-10 в сыворотке крови коррелирует со снижением выживаемости как при солидных раках, так и при злокачественных заболеваниях крови [71]. Повышение концентрации IL-10 в сыворотке, приводящее к иммуносупрессии, по-видимому, является общим признаком прогрессирующего рака.

Экспрессия IL-23 повышена при многих ЗНО человека [72]. Показано, что наличие дефицита у мышей IL-23p19 или лечение антителами против IL-23p19 увеличивает инфильтрацию Т-клеток CD8+ в кожу, обработанную DMBA/TPA [23]. Культивирование клеток плоскоклеточной карциномы полости рта человека с IL-23 способствовало их пролиферации [73].

Основная роль IL-12 заключается в содействии дифференцировке клеток Th1 и индукции продукции IFNγ. У мышей с дефицитом IL-12/23p40 или IFNγ после введения химического канцерогена метилхолантрена-А увеличивалась скорость роста и частота возникновения опухоли по сравнению с контрольной группой дикого типа [74]. IL-12 и IFNγ могут модулировать микроокружение опухоли, чтобы оно в большей степени способствовало противоопухолевому иммунитету, ингибируя ангиогенез и стимулируя размножение внутриопухолевых Treg, что показано на модели рака молочной железы у мышей [75]. Экспрессия IL-12, по-видимому, снижена при некоторых типах рака человека, в том числе при раке молочной железы [76], колоректальном раке [77]. Следовательно, связанное с ЗНО подавление IL-12 может нарушать функции эффекторных клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, создавая таким образом среду иммунной толерантности.

Роль IFNγ в канцерогенезе неоднозначна. IFN-γ индуцировал апоптоз клеток A549 и H460 немелкоклеточного рака легкого [78], уменьшал количество эндотелиальных клеток и вызывал деструкцию кровеносных сосудов, а затем способствовал некрозу опухолевой ткани при трансплантационной плазмоцитоме J558L у мышей BALB/c и NOD/SCID [79]. Цитокин индуцировал экспрессию белка II класса системы гистосовместимости, HLA-DR, который необходим для распознавания антигена CD4+ Т-клетками, повышал экспрессию белков I класса системы гистосовместимости и генов, необходимых для процессинга антигена [80]. Следовательно, уменьшение концентрации IFNγ у пациентов с раком оказывает негативное влияние на экспрессию главного комплекса гистосовместимости. Снижение экс-

прессии антигенов главного комплекса гистосовместимости класса I и II ухудшает иммунное распознавание опухоли.

Установлено, что концентрация IFNγ в ОМО определяет, будет ли функция данного цитокина про- или противоопухолевой. Клетки немелкоклеточного рака легкого A549 и H460 после введения низких доз IFNγ в культуральную среду приобретали метастатические свойства, а введение высоких доз цитокина приводило к гибели клеток [78]. При сравнении нескольких моделей опухолей мышей обнаружено, что в присутствии цитотоксических лимфоцитов, продуцирующих IFNγ, в раковых клетках развивается генетическая нестабильность [81]. На мышиных моделях выявлено, что IFNγ способствует ускользанию ЗНО от иммунного ответа, ослабляет иммунный ответ Т-клеток [82]. Следовательно, интерферон II типа влияет на рост опухоли не только прямо, но и опосредованно, модулируя NK- и Т-клеточный иммунный ответ в ОМО. В качестве теоретически ожидаемого последствия вышеупомянутого снижения IL-12 уменьшение продукции IFNγ в лимфоцитах, NK или мононуклеарных клетках периферической крови пациентов описано при уротелиальном раке [83], раке легкого [84]. Таким образом, уменьшение выработки IFNγ представляет собой распространенную иммунную дисфункцию, связанную с ЗНО.

IL-18 был обнаружен как фактор, индуцирующий IFNγ, который играет критическую роль в воспалительном и иммунном ответе. Как установлено в эксперименте на мышах, он стимулирует NK и Т-клетки и усиливает иммунный ответ Th1. Эти активированные иммуноциты эффективно уничтожают раковые клетки [85]. Однако показано, что IL-18 способствует прогрессированию опухоли. В раковых клетках (лимфома Беркитта, В-лимфобластома, острый В-клеточный лейкоз, плоскоклеточный рак кожи, меланомные клеточные линии) выявляется более высокая экспрессия IL-18 [86] по сравнению с неопухолевыми клетками *in vitro*. На клеточной линии рака желудка SNU-60 установлено, что IL-18 способен индуцировать ангиогенез [87]; на клеточной линии рака шейки матки C33A IL-18 усиливал пролиферацию и способствовал ускользанию опухоли от иммунного надзора [88]. В супернатанте культуры клеток рака молочной железы выявлен повышенный уровень IL-18 по сравнению с супернатантом культуры здоровых эпителиальных клеток молочной железы [89].

MIF способствует онкогенезу, ингибируя классический ген-супрессор опухоли *p53*, что показано на мышиных эмбриональных фибробластах [90]. На клеточных линиях установлено, что MIF стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов TNF, IFNγ, IL-1β, IL-6 и IL-8 по цепи положительной обратной связи [91]. Гиперэкспрессия MIF обнаружена у больных раком яичников [92], предстательной железы [93]. MIF является провоспалительным цитокином, играющим решающую роль во врожденном иммунитете. Повышение его экспрессии при ЗНО является еще одним фактором, указывающим на то, что в микроокружении рака формируется устойчивое воспаление.

При исследовании прогностического значения уровня IL-2 в сыворотке крови пациентов с запущенным немелкоклеточным раком легкого показано, что у всех больных он выше, чем у здоровых доноров. Однако прогрессирование заболевания было связано со снижением содержания IL-2 [94]. Иммуногенность ЗНО может быть усилена местным введением IL-2, что показано при лимфоме и раке легкого у мышей [95], а спонтанно регрессирующие опухоли связаны с увеличением синтеза мРНК IL-2 у пациентов с меланомой [96].

В экспериментах на мышах установлено, что стимулирующее действие хемокина IL-8 на опухолевую прогрессию реализуется через иммунные (рекрутирование нейтрофилов) и неиммунные (ангиогенез, пролиферация опухолевых клеток) механизмы [97]. Уровень IL-8 повышен у пациентов с различными видами рака, в частности толстой кишки [98]; более высокое содержание циркулирующего IL-8, по-видимому, коррелирует с более поздней стадией и опухолевой массой [99, 100].

Сообщалось, что IL-17 обладает функцией подавления опухолей в некоторых моделях рака на мышах и при некоторых видах рака у человека [101]. Однако показано, что IL-17, мощный провоспалительный цитокин, способствует образованию, росту и метастазированию опухолей. Ингибирование IL-17 ослабляет онкогенез на моделях ЗНО у мышей [102]. В подтверждение этих доклинических данных более высокий уровень сывороточного IL-17 связан с плохим прогнозом для различных солидных опухолей у онкологических больных [103]; несколько полиморфизмов IL-17A ассоциированы с предрасположенностью к раку у людей [104].

Индукция иммуносупрессивных миелоидных клеток связана с прогрессией опухоли в моделях IL-17-зависимого рака у мышей, включая рак легкого [102] и молочной железы [105]. Предложено два основных механизма, лежащих в основе опухолевой прогрессии, опосредованной миелоидными клетками, мобилизованными IL-17. Во-первых, несколько исследований *in vivo* на мыши-

ной модели рака молочной железы подтверждает идею о том, что IL-17-зависимые миелоидные клетки способствуют прогрессированию опухоли посредством ингибирования противоопухолевого иммунитета [105]. Во-вторых, показано, что миелоидные клетки, мобилизованные IL-17, экспрессируют ангиогенные факторы, включая Bv8 и MMP-9, и стимулируют ангиогенез в некоторых типах опухолей у мышей [106], способствуя их прогрессированию за счет усиления васкуляризации. Росту опухоли способствует IL-22. Он усиливает пролиферацию опухолевых клеток, защищает их от апоптоза и способствует привлечению иммуносупрессивных иммуноцитов и освобождению про- и противовоспалительных цитокинов клетками рака легкого и плоскоклеточного рака полости рта человека [107].

Цитокины при метастазировании и инвазии злокачественных новообразований

На модели рака легкого мышей C57BL/6J установлено, что воспаление является одной из причин метастатического процесса [108]. Метастазирование опухоли сопровождается миграцией и посевом раковых клеток, выживанием ранней метастатической колонии и создания нового ОМО [109]. Клеточные программы, такие как эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), также оказывают положительное влияние на подвижность раковых клеток, способствуя тем самым инвазии и метастазированию, что показано в многочисленных экспериментах на животных. Воспалительные цитокины играют важную роль в развитии ЗНО и воспаления, влияя на многие аспекты метастазирования рака [110].

Процесс метастазирования в окружающие ткани и далее происходит по лимфатическим или кровеносным сосудам. Медиатором воспаления, который способствует ЭМП, является TGFβ, он индуцирует ЭМП в различных культурах эпителиальных клеток [111]. Цитокины IL-1β, TNF и IL-6 могут также усиливать ЭМП. Показано, что IL-6 способствует ЭМП при раке головы и шеи у мышей SCID [112], TGFβ – при раке легкого, что продемонстрировано на клеточной линии рака легкого человека A549 [113]. На клеточных линиях рака груди человека MCF-7, HCC-1954 и MDA-MB-231 установлено, что как TNF, так и IL-6 активируют NF-κB, который непосредственно способствуют ЭМП [114]. На модели клеточной линии A549 установлено, что IL-1β способствует ЭМП посредством эпигенетических модификаций при немелкоклеточном раке легкого [115].

Ангиогенез имеет решающее значение для выживания опухолевой колонии, поскольку сформированные кровеносные сосуды обеспечивают раковые клетки питательными веществами и кислородом и создают условия для их метастазирования. На моделях кроликов и мышей показано, что ангиогенез индуцируется несколькими факторами, включая VEGF, FGF [116], IL-8 [117] и TGFβ [118], в основном секретируемыми клетками ЗНО, но также и ассоциированными с опухолью макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ОМО. На модели мышей BALB/c nu/nu продемонстрировано, что IL-6 является мощным индуктором секреции факторов ангиогенеза клетками ОМО [119]. С помощью мышиных моделей установлено, что TNF способствует дифференцировке миелоидных клеток в эндотелиальные, необходимые для ангиогенеза [120]. Лимфангиогенез может быть вызван раковыми клетками за счет секреции VEGF-C, что показано посредством многочисленных экспериментов на животных [121]. После образования кровеносных и лимфатических сосудов может происходить метастатическое распространение раковых клеток, которое усиливают циркулирующие цитокины – например, IL-17, высвобождаемый Th17-клетками, что установлено на модели рака молочной железы у мышей K14cre;CdhF/F;Trp53F/F (KEP) [105]. На культурах клеток плоскоклеточного рака головы и шеи CAL27CAL27 показано, что и IL-6, и TNF, продуцируемые миелоидными клетками в ОМО, могут напрямую стимулировать метастазирование и инвазию [112].

IL-11 может усиливать рост наиболее инвазивной подгруппы клеток рака молочной железы *in vitro* [122]. Кроме того, TNF способен активировать экспрессию транскрипционного фактора, тем самым индуцируя ЭМП, что показано на моделях клеточных культур гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, папиллярного рака щитовидной железы, рака молочной железы [123]. На мышиных моделях рака молочной железы, легких, печени и других CXCR4-позитивных видов ЗНО установлена возможность их метастазирования органоспецифическим и CXCL12-зависимым образом, при этом в метастазировании участвуют CXCR4 и лиганд CXCL12 [124].

В эксперименте по исследованию метастазирования меланомы B16F10 на мышах дикого типа в сравнении с мышами IL-23p19$^{-/-}$, IL-12p40$^{-/-}$, IL-12p35$^{-/-}$ и IL-17A$^{-/-}$ установлено подавление IL-23 антиметастатической функции NK-клеток, возможно, опосредованно продуцируемым ими IFNγ [125]. На модели меланомы мышей Ncr1+/gfp и Ncr1gfp/gfp IFNγ, продуцируемый NK-клетками, уменьшал количество метастазов [126]. Однако резецированные опухоли пациентов с немелкоклеточным раком легкого, поме-

щеннные в культуральную среду, после введения в среду низких доз IFNγ приобретали метастатические свойства [127]. Как показано на мышах BALB/c и дефицитных по Т-клеткам BALB/c nude с раком толстого кишечника, низкие дозы IFNγ, генерируемые в опухоли, могут повышать выживаемость опухолевых клеток и усиливать их метастатический потенциал [128]. Кроме того, выполнение экспериментов по ксенотрансплантации стволовых клеток рака человека мышам NOD/SCID позволило установить, что IFNγ способствует формированию метастатической ниши путем трансформации раковых стволовых клеток в метастатические посредством индукции хемокинового рецептора, а именно CXCR4, тем самым усиливая их миграционный и инвазивный потенциал [129]. Опосредованная через другие механизмы прометастатическая активность IFNγ наблюдалась в клетках рака предстательной железы, где он способствовал ЭМП у мышей SCID [130]. Предполагается, что избирательная активация рецепторов IFNγ на отдельных клетках кровеносных сосудов определяет роль цитокина в опухолевой прогрессии. Нейтрофилы также способны стимулировать метастазирование; в модели спонтанного рака молочной железы на мышах устранение индуцированных опухолью нейтрофилов Ly6G+ приводило к значительному уменьшению метастазов в легкие и лимфатические узлы [105].

Также показано, что ингибирование IL-17 подавляет метастазирование в моделях меланомы у мышей C57BL/6 и Il17$^{-/-}$ [131]. Ключевой функцией IL-23, по-видимому, является его способность стимулировать метастазирование опухоли посредством активирования проангиогенных факторов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия IL-23 может вызывать метастазирование рака пищевода у пациентов [132]. IL-23 непосредственно повышал экспрессию MMP-9 и сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-C в клеточных линиях рака пищевода человека, чтобы облегчить ЭМП и миграционную способность *in vitro* [132]. IL-18 способен усиливать метастазирование, что установлено в эксперименте на мышах B16F10 и B16F10/IL-18 с антисмысловым трансфектантом [133].

Заключение

Иммунные реакции у больных раком изучались при разных типах ЗНО. Хотя иммуностимулирующие цитокины участвуют в локальном воспалении, связанном с ЗНО, раковые клетки, по-видимому, защищены от эрадикации за счет опосредованной цитокинами локальной иммуносупрессии. Цитокины, продуцируемые опухолями, могут играть ключевую роль в этом дефекте. Выявленный клинический цитокиновый паттерн свидетельствует об одновременной иммуностимуляции и иммуносупрессии у онкологических больных с повышением концентрации MIF, TNFα, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 и TGFβ. Функциональным следствием этого цитокинового паттерна является индуцированная опухолью иммунная стимуляция, опосредующая иммунноредактирование, с одновременной первоначально местной, а на более поздних стадиях – генерализованной иммуносупрессией, которая защищает раковые клетки.

Воспалительный процесс, по-видимому, поддерживается стимулирующими цитокинами и клетками Th17, в то время как центральный дефект экспрессии IL-12, IFNγ, HLA-DR предотвращает уничтожение раковых клеток, поскольку приводит к нарушению распознавания антигена и дисфункции эффекторных клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Конечным результатом формирования этого цитокинового паттерна является угнетение врожденных эффекторных клеток, в частности, ингибирование NK-клеток, опосредованное через IL-12, и подавление специфического иммунного распознавания и ответа из-за снижения экспрессии HLA-DR, несмотря на рекрутирование неэффективных иммунных клеток за счет IL-6 и IL-8. Описанная модель цитокиновой реакции теоретически может привести к нарушению активации макрофагов и связанных с ними функциональных цепей [14, 134].

Кроме того, теория иммунноредактирования описывает процесс отбора, который берет начало в функционирующей иммунной системе и, в конечном итоге, приводит к образованию опухолевых клеток, устойчивых к потенциальным иммунным атакам. Гипотеза о том, что паранеопластическая иммунная реакция является индуцированной ЗНО, однородной и независимой от типа ЗНО, основана на данных множества клинических исследований, которые сообщают о последовательной и общей картине цитокиновых реакций при различных типах ЗНО.

Обзор литературных данных свидетельствует о том, что цитокины влияют на инициацию, развитие и метастазирование ЗНО через сложную систему взаимодействий. Широкий спектр цитокинов, транскрипционных факторов, иммунных

и стромальных клеток является фундаментальным компонентом этой системы.

Список литературы / References

1. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883–899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025

2. Knuth A., Danowski B., Oettgen H.F., Old L.J. T-cell-mediated cytotoxicity against autologous malignant melanoma: analysis with interleukin 2-dependent T-cell cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984;81:3511–3515. doi: 10.1073/pnas.81.11.3511

3. van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., de Plaen E., van den Eynde B., Knuth A., Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* 1991;254:1643–1647. doi:10.1126/science.1840703

4. Sahin U., Tureci O., Pfreundschuh M. Serological identification of human tumor antigens. *Curr. Opin. Immunol.* 1997;9:709–716. doi: 10.1016/s0952-7915(97)80053-2

5. Lee P.P., Yee C., Savage P.A., Fong L., Brockstedt D., Weber Y.S., Johnson D., Swetter S., Thompson J., Greenberg P.D., Roederer M., Davis M.M. Characterization of circulating T cells specifi c for tumor-associated antigens in melanoma patients. *Nat. Med.* 1999;5:677–685. doi: 10.1038/9525

6. Whiteside T.L. Inhibiting the inhibitors: evaluating agents targeting cancer immunosuppression. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2010;10:1019–1035. doi: 10.1517/14712598.2010.482207

7. Frey A.B., Monu N. Effector-phase tolerance: another mechanism of how cancer escapes antitumor immune response. *J. Leukoc. Biol.* 2006;79:652–662. doi: 10.1189/jlb.1105628

8. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat. Rev. Cancer.* 2005;5:263–274. doi: 10.1038/nrc1586

9. Горелов А.И., Симбирцев А.С., Журавский Д.А., Горелова А.А. Ингибиторы PD-1/PD-L1 в лечении рака мочевого пузыря: от медиатора иммунного ответа к таргетной терапии. *Урол. ведомости.* 2018;8(2):64–72. doi: 10.17816/uroved8264-72

Gorelov A.I., Simbirtsev A.S., Zhuravskij D.A., Gorelova A.A. PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of bladder cancer: from immune response mediator to targeted therapy. *Urologicheskie vedomosti = Urology Reports.* 2018;8(2):64–72. [In Russian]. doi: 10.17816/uroved8264-72

10. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6:836–848. doi: 10.1038/nri1961

11. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004;21:137–148. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017

12. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013

13. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. *Сиб. онкол. ж.* 2017;16(3):65–78. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78

Savel'eva O.E., Perel'muter V.M., Tashireva L.A., Denisov E.V., Isaeva A.V. Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2017;16(3):65–78. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78

14. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454:436–444. doi: 10.1038/nature07205

15. Greten F.R., Grivennikov S.I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019;51(1):27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025

16. Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C. Radical causes of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3:276–285. doi: 10.1038/nrc1046

17. Dongli Y., Elnera S.G., Biana Z.M., Tillb G.O., Pettya H.R., Elner V.M. Proinflammatory cytokines increase reactive oxygen species through mitochondria and NADPH oxidase in cultured RPE cells. *Exp. Eye Res.* 2007;85(4):462–472. doi: 10.1016/j.exer.2007.06.013

18. Gronke K., Hernández P.P., Zimmermann J., Klose C.S.N., Kofoed-Branzk M., Guendel F., Witkowski M., Tizian C., Amann L., Schumacher F., … Diefenbach A. Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress. *Nature.* 2019;566:249–253. doi: 10.1038/s41586-019-0899-7

19. Grivennikov S.I. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin. Immunopathol.* 2013;35:229–244. doi: 10.1007/s00281-012-0352-6

20. Yang Z.H., Dang Y.-Q., Ji G. Role of epigenetics in transformation of inflammation into colorectal cancer. *World J. Gastroenterol*. 2019;25(23):2863–2877. doi: 10.3748/wjg.v25.i23.2863

21. Yasmin R., Siraj S., Hassan A., Khan A.R., Abbasi R., Ahmad N. Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and associated genes in human malignancies. *Mediat. Inflammation.* 2015;2015:201703. doi:10.1155/2015/201703

22. Louis I.V.S., Bohjanen P.R. Post-transcriptional regulation of cytokine and growth factor signaling in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;33:83–93. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.11.004

23. Langowski J.L., Zhang X., Wu L., Mattson J.D., Chen T., Smith K., Basham B., McClanahan T., Kastelein R.A., Oft M. IL-23 promotes tumour incidence

and growth. *Nature*. 2006;442:461–465. doi: 10.1038/nature04808

24. Kwong J., Chan F.L., Wong K., Birrer M.J., Archibald K.M., Balkwill F.R., Berkowitz R.S., Mok S.C. Inflammatory cytokine tumor necrosis factor a confers precancerous phenotype in an organoid model of normal human ovarian surface epithelial cells. *Neoplasia.* 2009;11(6):529–541. doi: 10.1593/neo.09112

25. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat. Immunol.* 2017;18:612–621. doi: 10.1038/ni.3742

26. Qian Y., Liu C., Hartupee J., Altuntas C.Z., Gulen M.F., Jane-Wit D., Xiao J., Lu Y., Giltiay N., Liu J., … Li X. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat. Immunol.* 2007;8:247–256. doi: 10.1038/ni1439

27. Göktuna S.I., Shostak K., Chau T.L., Heukamp L.C., Hennuy B., Duong H.Q., Ladang A., Close P., Klevernic I., Olivier F., … Chariot A. The prosurvival IKK-related kinase IKKε integrates LPS and IL17A signaling cascades to promote Wnt-dependent tumor development in the intestine. *Cancer Res.* 2016;76:2587–2599. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1473

28. Zepp J.A., Zhao J., Liu C., Bulek K., Wu L., Chen X., Hao Y., Wang Z., Wang X., Ouyang W., … Li X. IL-17A-induced PLET1 expression contributes to tissue repair and colon tumorigenesis. *J. Immunol.* 2017;199:3849–3857. doi: 10.4049/jimmunol.1601540

29. Wang K., Kim M.K., Caro G., Wong J., Shalapour S., Wan J., Zhang W., Zhong Z., Sanchez-Lopez E., Wu L.W., … Karin M. Interleukin-17 receptor a signaling in transformed enterocytes promotes early colorectal tumorigenesis. *Immunity*. 2014;41:1052–1063. doi: 10.1016/j.immuni.2014.11.009

30. Geismann C., Schäfer H., Gundlach J.P., Hauser C., Egberts J.H., Schneider G., Arlt A. NF-B dependent chemokine signaling in pancreatic cancer. *Cancers.* 2019;11:1445. doi: 10.3390/cancers11101445

31. Putoczki T.L., Thiem S., Loving A., Busuttil R.A., Wilson N.J., Ziegler P.K., Nguyen P.M., Preaudet A., Farid R., Edwards K.M., … Ernst M. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell.* 2013;24:257–271. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.017

32. Galdiero M.R., Marone G., Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(8):a028662. doi: 10.1101/cshperspect.a028662

33. Zaalberg A., Moradi Tuchayi S., Ameri A.H., Ngo K.H., Cunningham T.J., Eliane J.P., Livneh M., Horn T.D., Rosman I.S., Musiek A., … Demehri S. Chronic inflammation promotes skin carcinogenesis in cancer-prone discoid lupus erythematosus. *J. Investig. Derm*. 2019;139:62–70. doi: 10.1016/j.jid.2018.06.185

34. Quinn K.M., Kartikasari A.E., Cooke R.E., Koldej R.M., Ritchie D.S., Plebanski M. Impact of age-, cancer- and treatment-driven inflammation on T cell function and immunotherapy. *J. Leukocyte Biol.* 2020;953–965. doi: 10.1002/JLB.5MR0520-466R

35. Greten F.R., Eckmann L., Greten T.F., Park J.M., Li Z.W., Egan L.J. IKKb links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell.* 2004;118(3):285–296. doi: 10.1016/j.cell.2004.07.013

36. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New Engl. J. Med.* 1997;336(15):1066–1071. doi: 10.1056/NEJM199704103361506

37. Mussbacher M., Salzmann M., Brostjan C., Hoesel B., Schoergenhofer C., Datler H., Hohensinner P., Basílio J., Petzelbauer P., Assinger A., Schmid J.A. Cell type-specific roles of NF-kb linking inflammation and thrombosis. *Front. Immunol.* 2019;10:85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085

38. Xia Y., Shen S., Verma I.M. NF-kb, an active player in human cancers. *Cancer Immunol. Res.* 2014;2(9):823–830. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0112

39. Kaltschmidt C., Banz-Jansen C., Benhidjeb T., Beshay M., Förster C., Greiner J., Hamelmann E., Jorch N., Mertzlufft F., Pfitzenmaier J., … Kaltschmidt B. A role for NF-kb in organ specific cancer and cancer stem cells. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):655. doi: 10.3390/cancers11050655

40. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.* 2018;32(19-20):1267–1284. doi: 10.1101/gad.314617.118

41. Liu P., Wang Y., Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm. Sin. B.* 2019;9(5):871–879. doi: 10.1016/j.apsb.2019.03.002

42. Davalos A.R., Coppe J.-P., Campisi J., Desprez P.Y. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(2):273–283. doi: 10.1007/s10555-010-9220-9

43. Epling-Burnette P., Liu J.H., Catlett-Falcone R., Turkson J., Oshiro M., Kothapalli R., Li Y., Wang J.M., Yang-Yen H.F., Karras J., Jove R., Loughran T.P.Jr. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 Expression. *J. Clin. Invest.* 2001;107(3):351–362. doi: 10.1172/JCI9940

44. Leslie K., Lang C., Devgan G., Azare J., Berishaj M., Gerald W., Kim Y.B., Paz K., Darnell J.E., Albanese C., … Bromberg J. Cyclin D1 is transcriptionally regulated by and required for transformation by activated signal transducer and activator of transcription 3. *Cancer Res*. 2006;66(5):2544–2552. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2203

45. Gasche J.A., Hoffmann J., Boland C.R., Goel A. Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering

DNA methylation in oral cancer cells. *Int. J. Cancer.* 2011;129(5):1053–1063. doi: 10.1002/ijc.25764

46. Malinowska K., Neuwirt H., Cavarretta I.T., Bektic J., Steiner H., Dietrich H., Moser P.L., Fuchs D., Hobisch A., Culig Z. Interleukin-6 stimulation of growth of prostate cancer in vitro and in vivo through activation of the androgen receptor. *Endocr. Relat. Cancer.* 2009;16(1):155–169. doi: 10.1677/ERC-08-0174

47. Corvinus F.M., Orth C., Moriggl R., Tsareva S.A., Wagner S., Pfitzner E.B., Baus D., Kaufmann R., Huber L.A., Zatloukal K., … Friedrich K. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia*. 2005;7(6):545–555. doi: 10.1593/neo.04571

48. Аутеншлюс А.И., Соснина А.В., Михайлова Е.С., Морозов Д.В., Вараксин Н.А., Рукавишников М.Ю., Козлова Ю.Н., Каньшина А.В. Цитокины и патогистологическая картина злокачественных новообразований при раке желудочно-кишечного тракта. *Мед. иммунология.* 2009;11(1):29–34.

Autenshlyus A.I., Sosnina A.V., Mikhajlova E.S., Morozov D.V., Varaksin N.A., Rukavishnikov M.Yu., Kozlova Yu.N., Kan'shina A.V. Cytokines and pathohistological picture of malignant neoplasms in cancer of the gastrointestinal tract. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2009;11(1):29–34. [In Russian].

49. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н. Дисбаланс в системе цитокинов у больных раком яичников. *Ж. теор. и клин. мед*. 2018;(4):88–90.

Kamyshov S.V., Tillyashajkhov M.N. Imbalance in the cytokine system in patients with ovarian cancer. *Zhurnal teoreticheskoj i klinicheskoj meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* 2018;(4):88–90. [In Russian].

50. Silva E.M., Mariano V.S., Pastrez P.R.A., Pinto M.C., Castro A.G., Syrjanen K.J., Longatto-Filho A. High systemic IL-6 is associated with worse prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181125. doi: 10.1371/journal.pone.0181125

51. Masjedi A., Hashemid V., Hojjat-Farsangie M., Ghalamfarsag G., Azizih G., Yousefi M., Jadidi-Niaragh F. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2018;108:1415–1424. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.177

52. Turano M., Cammarota F., Duraturo F., Izzo P., de Rosa M. A potential role of IL-6/IL-6R in the development and management of colon cancer. *Membranes (Basel).* 2021;11:312. doi: 10.3390/membranes11050312

53. Зейдлиц А.А., Наров Ю.Э. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов при раке легкого. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2013;6:124–125.

Zejdlits A.A., Narov Yu.E. Features of the content of cytokines in the blood serum of patients with lung cancer. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2013;6:124–125. [In Russian].

54. Cooks T., Pateras I.S., Tarcic O., Solomon H., Schetter A.J., Wilder S., Lozano G., Pikarsky E., Forshew T., Rosenfeld N., … Oren M. Mutant P53 Prolongs NF-kB activation and promotes chronic inflammation and inflammation-associated colorectal cancer. *Cancer Cell*. 2013;24(2):272. doi: 10.1016/j.ccr.2013.03.022

55. Schneider G., Henrich A., Greiner G., Wolf V., Lovas A., Wieczorek M., Wagner T., Reichardt S., von Werder A., Schmid R.M., … Krämer O.H. Cross talk between stimulated NF-kb and the tumor suppressor P53. *Oncogene.* 2010;29(19):2795–2806. doi: 10.1038/onc.2010.46

56. Cai X., Cao C., Li J., Chen F., Zhang S., Liu B., Zhang W., Zhang X., Ye L. Inflammatory factor TNF-a promotes the growth of breast cancer via the positive feedback loop of TNFR1/NF-kb (and/or P38)/P-STAT3/HBXIP/ TNFR1. *Oncotarget.* 2017;8(35):58338. doi: 10.18632/oncotarget.16873

57. Zhang G.-P., Yue X., Li S.-Q. Cathepsin C interacts with TNF-a/P38 MAPK signaling pathway to promote proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res. Treatment.* 2020;52(1):10–23. doi: 10.4143/crt.2019.145

58. Charles K.A., Kulbe H., Soper R., Escorcio-Correia M., Lawrence T., Schultheis A., Chakravarty P., Thompson R.G., Kollias G., … Hagemann T. The tumor-promoting actions of TNF-a involve TNFR1 and IL-17 in ovarian cancer in mice and humans. *J. Clin. Invest*. 2009;119(10):3011–3023. doi: 10.1172/JCI39065

59. Suarez-Cuervo C., Harris K.W., Kallman L., Väänänen H.K., Selander K.S. Tumor necrosis factor-a induces Interleukin-6 production via extracellular-regulated kinase 1 activation in breast cancer cells. *Breast. Cancer Res. Treat*. 2003;80(1):1–8. doi: 10.1023/A:1024443303436

60. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2009;9:361–371. doi: 10.1038/nrc2628

61. Stathopoulos G.T., Kollintza A., Moschos C., Psallidas I., Sherrill T.P., Pitsinos E.N., Vassiliou S., Karatza M., Papiris S.A., Graf D., … Kalomenidis I. Tumor necrosis factor-alpha promotes malignant pleural effusion. *Cancer Res.* 2007;67:9825–9834. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1064

62. Shang G.S., Liu L., Qin Y.W. IL-6 and TNF-α promote metastasis of lung cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Oncol. Lett.* 2017;13:4657–4660. doi: 10.3892/ol.2017.6048

63. Warsinggih, Limanu F., Labeda I., Lusikooy R.E., Mappincara, Faruk M. The relationship of tumor necrosis factor alpha levels in plasma toward

the stage and differentiation degree in colorectal cancer. *Medicina. Clínica. Práctica.* 2021;4:100224. doi: 10.1016/j.mcpsp.2021.100224

64. Cui X., Zhang H., Cao A., Cao L., Hu X. Cytokine TNF-α promotes invasion and metastasis of gastric cancer by down-regulating Pentraxin3. *Journal of Cancer.* 2020;1111(7):1800–1807. doi: 10.7150/jca.39562

65. Teicher B.A. Transforming growth factor-beta and the immune response to malignant disease. *Clin. Cancer Res.* 2007;13:6247–6251. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1654

66. Nie E., Jin X., Miao F., Yu T., Zhi T., Shi Z., Wang Y., Zhang J., Xie M., You Y. TGF-β1 modulates temozolomide resistance in glioblastoma via altered microRNA processing and elevated MGMT. *Neuro-Oncology.* 2021;23(3):435–446. doi:10.1093/neuonc/noaa198

67. Braun D.A., Fribourg M., Sealfon S.C. Cytokine response is determined by duration of receptor and signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation. *J. Biol. Chem.* 2013;288(5):2986–2993. doi: 10.1074/jbc.M112.386573

68. Chen L., Shi Y., Zhu X., Guo W., Zhang M., Che Y., Tang L., Yang X., You Q., Liu Z. IL-10 secreted by cancer−associated macrophages regulates proliferation and invasion in gastric cancer cells via C−Met/STAT3 signaling. *Oncol. Rep.* 2019;42(2):595–604. doi: 10.3892/or.2019.7206

69. Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Генинг С.О., Воронова О.С., Волгина И.В. Функциональное состояние микрофагоцитов периферической крови и спектр продуцируемых ими цитокинов при раке шейки матки. *Ульян. мед.-биол. ж.* 2013;(3):57–64.

Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Gening T.P., Dolgova D.R., Gening S.O., Voronova O.S., Volgina I.V. The functional state of peripheral blood microphagocytes and the spectrum of cytokines produced by them in cervical cancer. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Biomedical Journal*. 2013;(3):57–64. [In Russian].

70. Алимходжаева Л.Т. Диагностическое значение изучения уровней про- и противовоспалительных цитокинов иммунной системы у больных раком молочной железы. *Опухоли жен. репродуктивной сист.* 2009;3:49–52. [In Russian].

Alimkhodzhaeva L.T. Diagnostic value of studying the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of the immune system in patients with breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Woman Reproductive System Tumors.* 2009;3:49–52. [In Russian].

71. Zhao S., Wu D., Wu P., Wang Z., Huang J. Serum IL-10 PredictsWorse Outcome in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0139598. doi: 10.1371/journal.pone.0139598

72. Cam C., Karagoz B., Muftuoglu T., Bigi O., Emirzeoglu L., Celik S., Ozgun A., Tuncel T., Top C. The inflammatory cytokine interleukin-23 is elevated in lung cancer, particularly small cell type. *Contemp. Oncol. (Pozn).* 2016;20:215–219. doi: 10.5114/wo.2016.61562

73. Fukuda M., Ehara M., Suzuki S., Sakashita H. Expression of interleukin-23 and its receptors in human squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Mol. Med. Rep.* 2010;3:89–93. doi: 10.3892/mmr_00000223

74. Smyth M.J., Thia K.Y., Street S̄.E., Cretney E., Trapani J.A., Taniguchi M., Kawano T., Pelikan S.B., Crowe N.Y., Godfrey D.I. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J. Exp. Med.* 2000;191:661–668. doi: 10.1084/jem.191.4.661

75. Tugues S., Burkhard S.H., Ohs I., Vrohlings M., Nussbaum K., vom Berg J., Kulig P., Becher B. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death. Differ*. 2015;22:237–246. doi: 10.1038/cdd.2014.134

76. Youssef S.S., Mohammad M.M., Ezz-El-Arab L.R. Clinical significance of serum IL-12 level in patients with early breast carcinoma and its correlation with other tumor markers. *OA Maced. J. Med. Sci.* 2015;3(4):640–644. doi: 10.3889/oamjms.2015.106

77. O'Hara R.J., Greenman J., MacDonald A.W., Gaskell K.M., Topping K.P., Duthie G.S., Kerin M.J., Lee P.W., Monson J.R. Advanced colorectal cancer is associated with impaired interleukin 12 and enhanced interleukin 10 production. *Clin. Cancer Res.* 1998;4(8):1943–1948.

78. Song M., Ping Y., Zhang K., Yang L., Li F., Zhang C., Cheng S., Yue D., Maimela N.R., Qu J., … Zhang Y. Low-dose IFN-γ induces tumor cell stemness in tumor microenvironment of non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2019;79(14):3737–3748. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0596

79. Kammertoens T., Sommermeyer D., Loddenkemper C., Loew R., Uckert W., Blankenstein T., Kammertoens T. Tumor rejection by local interferon gamma induction in established tumors is associated with blood vessel destruction and necrosis. *Int. J. Cancer.* 2011;128:371–378. doi: 10.1002/ijc.25350

80. Lippitz B.E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013;14:218–228. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70582-X

81. Takeda K., Nakayama M., Hayakawa Y., Kojima Y., Ikeda H., Imai N., Ogasawara K., Okumura K., Thomas D.M., Smyth M.J. IFN-g is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoediting. *Nat. Commun*. 2017;8(14607):1–12. doi: 10.1038/ncomms14607

82. Lane R.S., Femel J., Breazeale A.P., Loo C.P., Thibault G., Kaempf A., Mori M., Tsujikawa T., Chang Y.H., Lund A.W. IFNγ activated dermal lymphatic vessels inhibit cytotoxic T cells in melanoma and inflamed skin. *J. Exp. Med.* 2018;215(12):3057–3074. doi: 10.1084/jem.20180654

83. Sakatani T., Kita Y., Fujimoto M., Sano T., Hamada A., Nakamura K., Takada H., Goto T., Sawada A., Akamatsu S., Kobayashi T. IFN-gamma expres-

sion in the tumor microenvironment and CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes as prognostic markers in urothelial cancer patients receiving pembrolizumab. *Cancers.* 2022;14:263. doi: 10.3390/cancers14020263

84. Hirashima T., Kanai T., Suzuki H., Yoshida H., Matsushita A., Kawasumi H., Samejima Y., Noda Y., Nasu S., Tanaka A., … Tanaka T. The levels of interferon-gamma release as a biomarker for non-small-cell lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Anticancer Res.* 2019;39:6231–6240. doi:10.21873/anticanres.13832

85. Okamura H., Tsutsi H., Komatsu T., Yutsudo M., Hakura A., Tanimoto T., Torigoe K., Okura T., Nukada Y., Hattori K. Cloning of a new cytokine that induces IFN-γ production by T cells. *Nature.* 1995;378:88–91. doi: 10.1038/378088a0

86. Park H., Byun D., Kim T.S., Kim Y.I., Kang J.S., Hahm E.S., Kim S.H., Lee W.J., Song H.K., Yoon D.Y., … Cho D.H. Enhanced IL-18 expression in common skin tumors. *Immunol. Lett.* 2001;79:215–219. doi: 10.1016/s0165-2478(01)00278-4

87. Kim J., Kim C., Kim T.S., Bang S., Yang Y., Park H., Cho D. IL-18 enhances thrombospondin-1production in human gastric cancer via JNK pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2006;344:1284–1289. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.04.016

88. Yoon D.Y., Cho Y.S., Park J.W., Kim S.H., Kim J.W. Up-regulation of reactive oxygen species (ROS) and resistance to Fas-mediated apoptosis in the C33A cervical cancer cell line transfected with IL-18 receptor. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004;42:499–506. doi: 10.1515/CCLM.2004.085

89. Аутеншлюс А.И., Студеникина А.А., Вараксин Н.А. Продукция цитокинов биоптатом опухоли на разных патологических прогностических стадиях при раке молочной железы. *Докл. РАН. Науки о жизни*. 2021;497(1):180–184. doi: 10.31857/S2686738921020037

Autenshlyus A.I., Studenikina A.A., Varaksin N.A. Cytokine production by tumor bioptate at different pathological prognostic stages in breast cancer. *Dokl. Biochem. Biophys*. 2021;497(1):86–89. doi: 10.1134/S1607672921020010

90. Conroy H., Mawhinney L., Donnelly S.C. Inflammation and cancer: macrophage migration inhibitory factor (MIF) – the potential missing link. *QJM.* 2010;103:831–836. doi: 10.1093/qjmed/hcq148

91. Calandra T., Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3:791–800. doi: 10.1038/nri1200

92. Tas F., Karabulut S., Serilmez M., Ciftci R., Duranyildiz D. Serum levels of macrophage migration-inhibitory factor (MIF) have diagnostic, predictive and prognostic roles in epithelial ovarian cancer patients. *Tumour. Biol.* 2014;35(4):3327–3331. doi: 10.1007/s13277-013-1438-z

93. Meyer-Siegler K.L., Iczkowski K.A., Vera P.L. Further evidence for increased macrophage migration inhibitory factor expression in prostate cancer. *BMC Cancer.* 2005;5:73. doi: 10.1186/1471-2407-5-73

94. Orditura M., Romano C., de Vita F., Galizia G., Lieto E., Infusino S., de Cataldis G., Catalano G. Behaviour of interleukin-2 serum levels in advanced non-small-cell lung cancer patients: relationship with response to therapy and survival. *Cancer Immunol. Immunother*. 2000;49:530–536. doi: 10.1007/s002620000150

95. Fiszer-Maliszewska L., den Otter W., Mordarski M. Effect of local interleukin-2 treatment on spontaneous tumours of different immunogenic strength. *Cancer Immunol. Immunother.* 1999;47(6):307–314. doi: 10.1007/s002620050535

96. Lowes M.A., Bishop G.A., Crotty K., Barnetson R.S., Halliday G.M. T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneously regressing primarymelanomas. *J. Invest. Dermatol.* 1997;108:914–919. doi: 10.1111/1523-1747.ep12292705

97. Bakouny Z., Choueiri T.K. IL-8 and cancer prognosis on immunotherapy. *Nature Medicine.* 2020;26(5):650–651. doi: 10.1038/s41591-020-0873-9

98. Аверкин М.А., Златник Е.Ю., Шапошников А.В., Никипелова Е.А., Геворкян Ю.А. Изучение локального уровня цитокинов при раке толстой и прямой кишки. *Сиб. онкол. ж.* 2011;S1:7–8.

Averkin M.A., Zlatnik E.Yu., Shaposhnikov A.V., Nikipelova E.A., Gevorkyan Yu.A. The study of the local level of cytokines in cancer of the colon and rectum. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2011;S1:7–8. [In Russian].

99. Ha H., Debnath B., Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics.* 2017;7:1543–1588. doi: 10.7150/thno.15625

100. Alfaro C., Sanmamed M.F., Rodríguez-Ruiz M.E., Teijeira Á., Oñate C., González Á., Ponz M., Schalper K.A., Pérez-Gracia J.L., Melero I. Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up. *Cancer Treat. Rev.* 2017;60:24–31. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.004

101. Wilke C.M., Kryczek I., Wei S., Zhao E., Wu K., Wang G., Zou W. Th17 cells in cancer: help or hindrance? *Carcinogenesis*. 2011;32:643–649. doi: 10.1093/carcin/bgr019

102. Jin C., Lagoudas G.K., Zhao C., Bullman S., Bhutkar A., Hu B., Ameh S., Sandel D., Liang X.S., Mazzilli S., … Jacks T. Commensal microbiota promote lung cancer development via γδ T cells. *Cell.* 2019;176:998–1013. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.040

103. Punt S., Langenhoff J.M., Putter H., Fleuren G.J., Gorter A., Jordanova E.S. The correlations between IL-17 vs. Th17 cells and cancer patient survival: a systematic review. *Oncoimmunology*. 2015;4:e984547. doi: 10.4161/2162402X.2014.984547

104. Bedoui S.A., Barbirou M., Stayoussef M., Dallel M., Mokrani A., Makni L., Mezlini A., Bouhaouala B., Yacoubi-Loueslati B., Almawi W.Y. Asso-

ciation of interleukin-17A polymorphisms with the risk of colorectal cancer: A case-control study. *Cytokine*. 2018;110:18–23. doi: 10.1016/j.cyto.2018.04.017

105. Coffelt S.B., Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hau C.-S., Verstegen N.J.M., Ciampricotti M., Hawinkels L.J.A.C., Jonkers J., de Visser K.E. IL-17-producing gdT cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2015;522(7556):345–348. doi: 10.1038/nature14282

106. Chang S.H., Mirabolfathinejad S.G., Katta H., Cumpian A.M., Gong L., Caetano M.S., Moghaddam S.J., Dong C. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111:5664–5669. doi: 10.1073/pnas.1319051111

107. Lim C., Savan R. The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25:257–271. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.04.005

108. Panigrahy D., Gartung A., Yang J., Yang H., Gilligan M.M., Sulciner M.L., Bhasin S.S., Bielenberg D.R., Chang J., Schmidt B.A., … Sukhatme V.P. Preoperative stimulation of resolution and inflammation blockade eradicates micrometastases. *J. Clin. Invest*. 2019;129(7):2964–2979. doi: 10.1172/JCI127282

109. Alizadeh A.M., Shiri S., Farsinejad S. Metastasis review: From bench to bedside. *Tumor Biol.* 2014;35:8483–8523. doi: 10.1007/s13277-014-2421-z

110. Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis. *Annu. Rev. Pathol*. 2018;13:395–412. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854

111. Xu J., Lamouille S., Derynck R. TGF-β-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res.* 2009;19:156–172. doi: 10.3390/ijms20112767

112. Yadav A., Kumar B., Datta J., Teknos T.N., Kumar P. IL-6 promotes head and neck tumor metastasis by inducing epithelial–mesenchymal transition via the JAK-STAT3-SNAIL signaling pathway. *Mol. Cancer Res*. 2011;9(12):1658–1667. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0271

113. Liu R.-Y., Zeng Y., Lei Z., Wang L., Yang H., Liu Z., Zhao J., Zhang H.T. JAK/STAT3 Signaling is required for TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2014;44(5):1643–1651. doi: 10.3892/ijo.2014.2310

114. Pires B.R., Mencalha A.L., Ferreira G.M., de Souza W.F., Morgado-Díaz J.A., Maia A.M., Corrêa S., Abdelhay E.S. NF-kappa B is involved in the regulation of EMT genes in breast cancer cells. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169622. doi: 10.1371/journal.pone.0169622.

115. Li R., Ong S.L., Tran L.M., Jing Z., Liu B., Park S.J., Huang Z.L., Walser T.C., Heinrich E.L., Lee G., … Dubinett S. Chronic IL-1β-induced inflammation regulates epithelial-to-mesenchymal transition memory phenotypes via epigenetic modifications in non-small cell lung cancer. *Sci. Rep*. 2020;10(1):1–15. doi: 10.1038/s41598-020-61341-3

116. Lieu C., Heymach J., Overman M., Tran H., Kopetz S. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(19):6130–6139. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0659

117. Waugh D.J., Wilson C. The Interleukin-8 pathway in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(21):6735–6741. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4843

118. Levy L., Hill C.S. Alterations in components of the TGF-b superfamily signaling pathways in human cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(1-2):41–58. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.009

119. Gopinathan G., Milagre C., Pearce O.M., Reynolds L.E., Hodivala-Dilke K., Leinster D.A., Zhong H., Hollingsworth R.E., Thompson R., Whiteford J.R., Balkwill F. Interleukin-6 stimulates defective angiogenesis. *Cancer Res*. 2015;75(15):3098–30107. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1227

120. Li B., Vincent A., Cates J., Brantley-Sieders D.M., Polk D.B., Young P.P. Low levels of tumor necrosis factor-a increase tumor growth by inducing an endothelial phenotype of monocytes recruited to the tumor site. *Cancer Res.* 2009;69(1):338–348. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1565

121. Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol. (Dordr).* 2016;39(5):397–410. doi: 10.1007/s13402-016-0281-9

122. Johnstone C.N., Chand A., Putoczki T.L., Ernst M. Emerging roles for IL-11 signaling in cancer development and progression: Focus on breast cancer. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2015;26(5):489–498. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.015

123. Suarez-Carmona M., Lesage J., Cataldo D., Gilles C. EMT and inflammation: Inseparable actors of cancer progression. *Mol. Oncol.* 2017;11:805–823. doi: 10.1002/1878-0261.12095

124. Ben-Baruch A. Organ selectivity in metastasis: regulation by chemokines and their receptors. *Clin. Exp. Metastasis*. 2008;25:345–356. doi: 10.1007/s10585-007-9097-3

125. Teng M.W., Andrews D.M., McLaughlin N., von Scheidt B., Ngiow S.F., Moller A., Hill G.R., Iwakura Y., Oft M., Smyth M.J. IL-23 suppresses innate immune response in- dependently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010;107:8328–8333. doi: 10.1073/pnas.1003251107

126. Glasner A., Levi A., Enk J., Isaacson B., Viukov S., Orlanski S., Scope A., Neuman T., Enk C.D., Hanna J.H., … Mandelboim O. NKp46 receptor-mediated interferon-g production by natural killer cells increases fibronectin 1 to alter tumor architecture and control metastasis. *Immunity.* 2018;48(1):107–119. doi: 10.1016/j.immuni.2017.12.007

127. Song M., Ping Y., Zhang K., Yang L., Li F., Zhang C., Cheng S., Yue D., Maimela N.R., Qu J., … Zhang Y. Low-dose IFN-γ induces tumor cell stemness in tumor microenvironment of non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2019;79(14):3737–3748. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0596

128. Kelly S.A., Gschmeissner S., East N., Balkwill F.R. Enhancement of metastatic potential by gamma-interferon. *Cancer Res.* 1991;51(15):4020–4027.

129. Chen H., Chou A.S., Liu Y., Hsieh C., Kang C., Pang S.T., Yeh C.T., Liu H.P., Liao S.K. Induction of metastatic cancer stem cells from the NK/LAK-resistant floating, but not adherent, subset of the UPLN1 carcinoma cell line by IFN-γ. *Lab. Investig*. 2011;91(10):1502–1513. doi: 10.1038/labinvest.2011.91

130. Lo U.G., Pong R.C., Yang D., Gandee L., Hernandez E., Dang A., Lin C.J., Santoyo J., Ma S., Sonavane R., … Hsieh J.T. IFNγ-induced IFIT5 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer via microRNA processing. *Cancer Res.* 2019;79(6):1098–1112. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2207

131. Kulig P., Burkhard S., Mikita-Geoffroy J., Croxford A.L., Hovelmeyer N., Gyulveszi G., Gorzelanny C., Waisman A., Borsig L., Becher B. IL17A-mediated endothelial breach promotes metastasis formation. *Cancer Immunol. Res*. 2016;4(1):26–32. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0154

132. Chen D., Li W., Liu S., Su Y., Han G., Xu C., Liu H., Zheng T., Zhou Y., Mao C. Interleukin-23 promotes the epithelial-mesenchymal transition of oesophageal carcinoma cells via the Wnt/b-catenin pathway. *Sci. Rep*. 2015;5:8604. doi: 10.1038/srep08604

133. Jung M.K., Song H.K., Kim K.E., Hur D.Y., Kim T., Bang S., Park H., Cho D.H. IL-18 enhances the migration ability of murine melanoma cells through the generation of ROI and the MAPK pathway. *Immunol. Lett.* 2006;107:125–130. doi: 10.1016/j.imlet.2006.08.004

134. Чердынцева Н.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А., Стахеева М.Н., Патышева М.Р., Завьялова М.В., Кжышковска Ю.Г. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии. *Бюл. сиб. мед*. 2017;16(4):61–74. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74

Cherdyntseva N.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A., Stakheeva M.N., Patysheva M.R., Zav'yalova M.V., Kzhyshkovska Yu.G. Macrophages and tumor progression: on the way to macrophage-specific therapy. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):61–74. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74

Сведения об авторах:

Рыбкина Валентина Львовна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5096-9774, e-mail: clinic@subi.su
Адамова Галина Владимировна, ORCID: 0000-0002-8776-4104, e-mail: clinic@subi.su
Ослина Дарья Сергеевна, ORCID: 0000-0003-4757-7969, e-mail: clinic@subi.su

Information about the authors:

Valentina L. Rybkina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5096-9774, e-mail: clinic@subi.su
Galina V. Adamova, ORCID: 0000-0002-8776-4104, e-mail: clinic@subi.su
Dar'ya S. Oslina, ORCID: 0000-0003-4757-7969, e-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 20.07.2022
После доработки 11.01.2023
Принята к публикации 25.01.2023

Received 20.07.2022
Revision received 11.01.2023
Accepted 25.01.2023