

5. Bauer, V.P. The evidence against prophylactic nasogastric intubation and oral restriction / V.P. Bauer // Clin. Colon Rectal.Surg. – 2013. – Vol. 3. – P. 182–185. DOI: 10.1055/s-0033-1351136.
6. Bhayani, N.H. Endoscopic therapies for leaks and fistulas after bariatric surgery / N.H. Bhayani, L.L. Swanström // Surg. Innov. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 90–97. DOI: 10.1177/1553350613497270.
7. Clinical nutrition in oncology / Klek S. [et al.] // Oncol. Clin.Pract. – 2015. – Vol. 11. – P. 172–188.
8. Covered metal stents in endoscopic therapy of biliary complications after liver transplantation / Cantù P. [et al.] // Dig. Liver.Dis. – 2016. – Vol. 48, № 8. – P. 836–842. DOI: 10.1016/j.dld.2016.04.007.
9. Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectalanastomosis / Wu Z. [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2014. – Vol. 3. – P. 635–642. DOI: 10.1002/jbm.b.33039.
10. Dray, X. Endoscopic management of complications in digestive surgery / X. Dray, M. Camus, U. Chaput // J. Vis.c Surg. – 2013. – №3. – P. 3–9. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2013.04.005.
11. Dray, X. Endoscopic management of complications in digestive surgery / X. Dray, M. Camus, U. Chaput // J. Visc. Surg. – 2013. – Suppl. 3. – P. 3–9. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2013.04.005.
12. Early and late outcome after supersonic excision of infected mesh implants after hernioplasty / Pantelev V.S. [et al.] // Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. - 2018. - Vol. 19, № 3. - P. 205–210. DOI: 10.2478/SJECR2018-0054.
13. Effect of human amniotic membrane on prevention of colorectal anastomosis leakage in cases with neoadjuvant radiotherapy: an experimental animal study / Moslemi S. [et al.] // Iran. J. ed.Sci. – 2016. – Vol. 6. – P. 501–506.
14. Efficacy of transanal tube placement after anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / Wang S. [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 14. – P. 92. DOI: 10.1186/s12957-016-0854-0.
15. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage / Chadi S.A. [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 12. – P. 2035–2051. DOI: 10.1007/s11605-016-3255-3.
16. Endoscopic closure for full-thickness gastrointestinal defects: available applications and emerging innovations / N. Takeshita, K.Y. Ho // Clin. Endosc. – 2016. – Vol. 49, № 5. – P. 438–443. DOI: 10.5946/ce.2016.104.
17. Fibrin glue does not improve healing of gastrointestinal anastomoses: a systematic review / Nordentoft T. [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 1–13. DOI: 10.1159/000366418.
18. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations / Gustafsson U.O. [et al.] // World J. Surg. – 2013. – Vol. 37. – P. 259–305. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0.
19. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study / Buchs N.C. [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2008. – Vol. 23. – P. 265–270. DOI 10.1007/s00384-007-0399-3.
20. Kingham, T.P. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment / T.P. Kingham, H.L. Pachter // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – Vol. 208, № 2. – P. 269–278. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015.
21. Minimally invasive management of anastomotic leaks in colorectal surgery / Sevim Y. [et al.] // World J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 8, № 9. – P. 621–626. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i9.621.
22. Poon, R.T. Decreasing the pancreatic leak rate after pancreaticoduodenectomy / R.T. Poon, S.T. Fan // Adv. Surg. – 2008. – Vol. 42. – P. 33–48. DOI: 10.1016/j.yasu.2008.03.013.
23. Prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery based on a new prognostic index PROCOLE (prognostic colorectal leakage) developed from the meta-analysis of observational studies of risk factors / Rojas-Machado S.A. [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 197–210. DOI: 10.1007/s00384-015-2422-4.
24. Preoperative hypoalbuminemia associated with worse outcomes in colon cancer patients / Haskins I.N. [et al.] // Clin. Nutr. - 2016. – S. 0261–5614. – P. 30222–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.023.
25. Reducing anastomotic leakage by reinforcement of colorectal anastomosis with cyanoacrylate glue / Wu Z. [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2013. – Vol. 50. – P. 255–261. DOI: 10.1159/000350383.
26. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer / Migita K. [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2012. – Vol. 16. – P. 1659–1665. DOI 10.1007/s11605-012-1932-4.
27. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer / Jannasch O. [et al.] // Oncotarget. - 2015. – Vol. 6, № 34. – P. 36884–36893. DOI: 10.18632/oncotarget.5170.
28. Risk factors and consequences of anastomotic leakage after Ivor-Lewis esophagectomy / van Daele E. [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2016, Vol. 22, № 1. – P. 32–37. DOI: 10.1093/icvts/ivv276.
29. Successful closure of defects in the upper gastrointestinal tract by endoscopic vacuum therapy (EVT): a prospective cohort study / Laukoetter M.G. [et al.] // Surg. Endosc. – 2016. – Vol. 5. – P. 65–71. DOI: 10.1007/s00464-016-5265-3.
30. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review / Vakalopoulos K.A. [et al.] // J. Surg. Res. – 2013. – Vol. 180, № 2. – P. 290–300. DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.043.
31. Wu, S.W. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis / S.W. Wu, C.C. Ma, Y. Yang // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 47. – P. 18031–18037. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18031.

УДК 616-006

© Коллектив авторов, 2020

Е.Р. Якупова¹, Г.М. Тугузбаева¹, И.Р. Кабиров^{1,2}, М.Ф. Урманцев^{1,2},
И.М. Насибуллин¹, Э.Г. Усманов¹, О.А. Заболотный¹

РОЛЬ ОПУХОЛЬ АССОЦИИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАКА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

Строма новообразования играет важную роль в патогенезе злокачественных опухолей. Одними из главных элементов опухолевой стромы являются макрофаги, ассоциированные с опухолью (МАО), которые могут стимулировать неконтролируемую пролиферацию клеток и разрастание сосудистой сети, а также ингибировать противоопухолевый иммунитет, что ведет к прогрессии опухоли [1]. Злокачественный потенциал МАО выражается в секреции факторов роста, соединений внеклеточного матрикса, индукции синтеза определенных цитокинов [8]. Количественный учет МАО активно используется в качестве прогностического маркера, однако проведение исследования с помощью различных маркеров М1- и М2-

макрофагов позволят более уверенно определить концепцию терапии, направленную на ингибирование проонкогенной активности МАО [1]. Целью нашего исследования является изучение новейших маркеров МАО, которые будут полезны в качестве как прогностических, так и диагностических маркеров новообразований или будут применимы в области создания новых таргетных противоопухолевых препаратов [8].

Ключевые слова: макрофаги, ассоциированные с опухолью, строма новообразования, рак простаты, рак почки, колоректальный рак, рак молочной железы.

E.R. Yakupova, G.M. Tuguzbaeva, I.R. Kabirov, M.F. Urmantsev,
I.M. Nasibullin, E.G. Usmanov, O.A. Zabolotnyi
**ROLE OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES
IN THE PATHOGENESIS OF VARIOUS CANCER SPECIES**

The stroma of the neoplasm plays an important role in the pathogenesis of malignant tumors. One of the main elements of the tumor stroma are tumor associated macrophages (TAMs), which can stimulate uncontrolled cell proliferation and vascular network growth, as well as inhibit antitumor immunity, which leads to tumor progression [1]. The malignant potential of TAMs is expressed in the secretion of growth factors, extracellular matrix compounds, and the induction of the synthesis of certain cytokines [8]. Quantitative accounting of TAMs is actively used as a prognostic marker, however, the study using various markers of M1 and M2 macrophages will more confidently determine the concept of therapy aimed at inhibiting the pro-oncogenic activity of TAMs [1]. The aim of the work is to study the latest markers of TAMs, which will be useful as both prognostic and diagnostic markers of tumors or will be applicable in the field of creating new targeted antitumor drugs [8].

Key words: macrophages associated with the tumor (TAMs), stroma of the neoplasm, prostate cancer, kidney cancer, colorectal cancer, breast cancer.

Строма опухоли состоит из фибробластов, клеток эндотелия, воспалительных клеток, макрофагов. Эти виды клеток влияют на опухолевое микроокружение, стимулируя быстрый рост и инвазию опухолевой ткани. В упрощенном виде существуют два основных состояния активации, которые представляют собой парадигму для понимания противоположных функций, которые могут выполнять эти макрофагальные клетки: классический M1- и альтернативный M2-фенотипы макрофагов, классификация, которая отражает поляризацию Th1 /Th2 Т-клеток. Реакции макрофагов, которые формируются этими режимами активации, характеризуются двумя противоположными действиями: уничтожением и восстановлением. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α или ИФН- γ , а также компоненты микробной клеточной стенки служат сигналами, которые запускают провоспалительную, антибактериальную и антиангиогенную (M1-подобную) программу, тем самым вооружая макрофаги важными эффекторными молекулами, которые позволяют распознавать патоген и убивать, а также направлять другие иммунные клетки к месту инфекции. Генерация NO и экспрессия высоких количеств IL-12 и низких уровней IL-10, как правило, связаны с реакцией макрофагов M1. Напротив, такие цитокины, как IL-4, IL-13 и IL-10, индуцируют макрофаги к приобретению способности выполнять противовоспалительные, протуморальные и проангиогенные (M2-подобные) функции.

Известно, что клетки МАО относятся к макрофагам 2-го типа активации (M2). M2, которые появляются при воздействии на них Th2-ассоциированных цитокинов – интерлейкин 4 (IL-4), IL-10, IL-13, трансформирующего фактора роста β , противовоспалительных фак-

торов, например глюкокортикоидов и ретиноидов. Сами макрофаги 2-го типа секретируют противовоспалительные цитокины и хемокины IL-1Ra, IL-10, CCL18, экспрессируют различные белки внеклеточного матрикса и поверхностные скавенджер-рецепторы, такие как макрофагальный маннозный рецептор и стаблин 1 [1]. Главная роль данного типа клеток, участвующих в патогенезе новообразований, заключается в снижении иммунного ответа на опухолевый процесс, перестройке внеклеточного матрикса и стимуляции развития ангиогенеза [2]. Удивительно, но эти макрофаги могут составлять до 50% опухолевой массы, образуя основной компонент иммунного клеточного инфильтрата в микроокружении опухоли. [3].

По данным литературы рак почки находится на 10-м месте по встречаемости среди всей онкологической патологии [4]. Рак предстательной железы является второй наиболее часто диагностируемой злокачественной патологией. Ежегодно в мире диагностируется более 899 000 новых случаев, что составляет 14% всех случаев рака [5]. Примерно 90% повторно выявленного рака относится к эпителиальным формам рака, среди которых одним из самых распространенных является рак молочной железы, в 25% случаев выявляемый у женщин в возрасте до 50 лет [6]. Стоит отметить, что в настоящее время колоректальный рак по частоте находится на третьем месте среди всех онкологических заболеваний у мужчин и на втором у женщин [7].

Целью исследования является изучение новейших маркеров МАО, которые будут полезны в качестве как прогностических, так и диагностических маркеров новообразований или будут применимы в области создания новых таргетных противоопухолевых препаратов [8].

Материал и методы

Произведен анализ научной литературы за последние 10 лет по изучению опухоль-ассоциированных макрофагов, используя зарубежные источники: MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

Результаты и обсуждение

Роль MAO в процессе канцерогенеза

Макрофаги считаются в первую очередь важными медиаторами иммунной защиты. Предполагается, что они могут способствовать противоопухолевому иммунному ответу в борьбе с ростом опухоли. Однако все больше данных, свидетельствующих о том, что макрофаги способствуют злокачественности и прогрессии опухоли. Расхождение между этими противоположными наблюдениями может быть связано с тем, что в целом макрофаги являются исключительно пластичными клетками, которые адаптируются к микроокружению, в которое они встроены.

В состоянии хронического воспаления, сформировавшегося под влиянием персистирующей инфекции или нарушений процессов воспаления, активность главных элементов воспалительного инфильтрата и макрофагов не подавляется и клетки находятся в состоянии провоспалительной активности, что означает повышенную секрецию соединений азота и кислорода. Эти соединения высокоактивны и способны приводить к образованию пероксонитрита, который является сильным мутагеном. На фоне высоких концентраций этого вещества стимулируется активная неконтролируемая пролиферация эпителиальных клеток [8], что в конечном итоге способствует появлению опухолевых клеток.

Наиболее широко используемым маркером макрофагов человека является CD68. Однако он иногда может быть в стромальных клетках, а также в самих раковых клетках. Поэтому его использование требует тщательной оценки. Во многих исследованиях маркер CD163, ассоциированный с M2-подобной поляризацией, и CD204 и CD206 также использовались в качестве биомаркеров. Ряд молекул были использованы для того, чтобы характеризовать микроокружение опухоли. К ним относятся мембранные молекулы (например стабилен-1, экспрессируемый в M2-поляризованных макрофагах и MAO), хемокины, а также хемокиновые рецепторы (CCL17), цитокины и цитокиновые рецепторы (IL-10 Ил-12). M1-подобные макрофаги и поляризованные ИФН-гамма с противоопухолевой активностью обычно характеризуются высокими уровнями HLA-DR 51, хотя этот

маркер широко экспрессируется в других популяциях лейкоцитов.

MAO и рак почки

Было изучено, что выделенные из опухоли клетки MAO секретируют большое количество CCL-2 – CC-хемокина, являющегося мощным хемоаттрактантом новых моноцитов в опухоль. Также клетки MAO продуцируют значительное количество ИЛ-10. В своем исследовании Daurkin I. с соавт. показали, что макрофаги, выделенные из опухоли светлоклеточного рака почки, продуцируют большое количество эйкозаноидов посредством активации зависимого сигнального пути 15-липоксигеназы-2 [9,10]. Противоречивой является находка, что MAO, выделенные из опухоли почки экспрессируют CCR8 посредством активации Stat3-зависимого сигнального пути, что характерно для воспалительного фенотипа макрофагов. Известно, что эти клетки могут активировать экспрессию FoxP3 T-клетками и имеют способность стимулировать ангиогенез [11].

ИЛ-1 β – важнейший фактор опухолевого ангиогенеза и инвазивности, который индуцирует активность матриксной металлопротеиназы 1 (ММП-1), ММП-3, ММП-10 и ММП мембранного типа 1 в клеточных линиях рака почки, повышая инвазивность опухоли [12]. Также ИЛ-1R-зависимый механизм является одним из ключевых элементов в развитии проопухолевых макрофагов [13]. Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) – провоспалительный цитокин, производимый макрофагами, играет главную роль в гиперэкспрессии маркера стволовых клеток опухоли CD44 опухолевыми клетками [14]. Стоит отдельно отметить, что имеется набор маркеров M2-макрофагов, который не принадлежит к M1-или M2-фенотипу. Один из таких примеров – это TIM-3 (T-клеточный иммуноглобулинмucin 3). К сожалению, значительное количество в MAO TIM-3+ в опухолях светлоклеточного рака почки ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [15]. В то же время CD11c и CD206 могут служить фактором хорошего прогноза [16], что является стимулом для комплексного подхода к изучению фенотипа макрофагов в опухолях с использованием M1- и M2-маркеров.

MAO и рак молочной железы

Сигнальный путь STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) играет важную роль при раке молочной железы [17]. Ингибирование активности STAT3 может усиливать противоопухолевое действие в экспериментах in vitro [18].

Макрофаги синтезируют эпирегулин (эпидермальный фактор роста) и онкостатин М (плейотропный цитокин, относящийся к интерлейкиновой 6-й группе цитокинов). При этом МАО также секретируют EGF-подобный фактор роста (НВ-EGF). Экспрессия вышеуказанных соединений у больных раком молочной железы была тесно связана с высоким уровнем лигандов STAT3. Это в свою очередь связано с прогрессирующей инвазией опухоли и ее быстрым ростом.

Кроме факторов роста МАО синтезируют белки, которые стимулируют ангиогенез. Урокиназный активатор плазминогена (УАП) активируется в процессе стимуляции макрофагов макрофагальным колониестимулирующим фактором (М-КСФ) и/или TGF- β 1. Экспрессия УАП и его ингибитора АПИ-1 (ингибитор активатора плазминогена типа 1) имеет большое прогностическое значение. Синтезируемые макрофагами УАП и его рецептор в опухоли молочной железы принимают активное участие в дистрофическом remodelировании внеклеточного матрикса, что приводит к облегчению прорастания сосудов в опухоль. Факт экспрессии рецептора УАП, который прямо коррелирует с увеличенной плотностью сосудов в опухоли и неблагоприятным прогнозом заболевания, служит подтверждением этой гипотезы. Достоверная корреляция экспрессии АПИ-1 с ростом сосудов и стадией опухолевого процесса указывает на важность системы УАП, регулируемой МАО, в ангиогенезе.

Известно, что клетки МАО являются основным источником EGF в опухолях и в комбинации с повышенной экспрессией EGFR, указывающим на плохой прогноз заболевания. Выяснено, что EGF привлекают клетки опухоли молочной железы [8].

β -хемокин CCL2 также может привлекать воспалительные моноциты для облегчения метастазирования рака молочной железы. Повышенная экспрессия макрофагами CCL2 коррелирует с плохим прогнозом и способствует метастазированию при раке молочной железы [17]. Также возрастает продукция М-КСФ, который прямо коррелирует с неблагоприятным исходом заболевания [8].

Аспарагиновая эндопептидаза (АЕР, mammalian legumain) высоко экспрессируется МАО при раке молочной железы. Высокая экспрессия этого соединения является независимым фактором риска для прогноза рака молочной железы [19]. Известно, что ДНК-вакцина на основе АЕР индуцировала сильный CD8+Т-клеточный ответ против МАО,

что привело к заметному снижению проангиогенных факторов, выделяемых МАО и, несомненно, ингибировало рост опухоли, приведя к снижению метастазирования [20].

При раке молочной железы повышенные уровни YKL-40 хитиназоподобного белка в сыворотке крови используются в качестве прогностического биомаркера. При раке молочной железы уровень YKL-40 обратно коррелирует с экспрессией GATA3 и Е-кадгерина, которые регулируют межклеточные контакты и действуют как ингибиторы опухоли [33].

МАО и колоректальный рак

Наличие мембранно-связанного хемокина CXCL16 имеет прогностическую ценность у пациентов с колоректальным раком. Экспрессия CXCL16 усиливает ФНО- α -индуцированную запрограммированную клеточную гибель путем активации PARP и каспазо-3-опосредованного пути апоптоза и посредством инактивации NF- κ B-опосредованного пути. Синергический эффект CXCL16 и M1-макрофагов может эффективно ингибировать процесс метастазирования и инвазии колоректального рака в печень. Если доля M1-макрофагов в микроокружении опухоли преобладает над количеством клеток M2, то экспрессия CXCL16 может быть новой стратегией для лечения метастатического колоректального рака [21].

Кроме того, известно, что IL-1, секретруемый клетками МАО, может не только способствовать пролиферации клеток рака толстой кишки через сигнальные пути GSK3 и Wnt, но и напрямую блокировать апоптоз канцерогенных клеток [22,23].

Высокий уровень экспрессии YKL-39 в макрофагах у больных раком толстого кишечника без предоперационного лечения ассоциирован с отсутствием лимфогенных метастазов и низким риском отдаленного метастазирования. В то же время высокая экспрессия YKL-39 в общем инфильтрате опухоли и высокая экспрессия стабиллина-1 в нежноволокнистой строме у больных раком толстого кишечника связаны с объективным ответом на неoadьювантную химиотерапию [33].

МАО и рак предстательной железы

Макрофагальный скавенджер-рецептор (MSR1, известный также как CD204 и SR-A), являясь маркером альтернативно-активированных макрофагов, участвует в иммунных реакциях организма [24]. Последние клинические исследования показывают, что повышенная экспрессия MSR1 коррелирует с хорошим прогнозом при раке простаты [25]. К сожалению,

многие исследования показали, что эти макрофаги часто способствуют прогрессированию опухоли и устойчивы к терапии.

Gollapugi K. показал, что количество клеток МАО при раке простаты было достоверно выше, чем при простатической интраэпителиальной неоплазии и доброкачественных опухолях [26]. Кроме того, Hu W. с соавт. (2015) сообщили, что инфильтрация МАО опухоли предстательной железы увеличивалась у пациентов с метастазами в другие органы по сравнению с пациентами, у которых опухоли не метастазировали [27]. Также количество МАО значительно увеличилось у пациентов, получавших терапию андрогенной депривацией (АДТ), по сравнению с пациентами без АДТ [28].

Увеличение М-КСФ цитокина всегда коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Экспрессия колониестимулирующего фактора (КСФ1) в клетках рака может быть индуцирована АДТ и лучевой терапией, что приводит к значительному увеличению инфильтрации МАО в опухоли.

Fang L.Y. с соавт. (2013) показали, что макрофаги могут индуцировать опухолевый процесс простаты через активацию сигнальной оси AR-CCL4-STAT3 (AR рецептора андрогена) [28]. Comito G. с соавт. (2014) продемонстрировали связь между опухольассоциированными фибробластами (CAFs), клетками МАО и раком простаты. Простатические фибробласты, ассоциированные с опухолью, индуцируют трансформирование моноцитов в макрофаги и дифференцировку МАО через стромальный фактор роста-1. В совокупности CAFs и М2-макрофаги способствуют увеличенной подвижности опухолевых клеток и метастазированию, а также ангиогенезу de novo за счет активации эндотелиальных клеток [29].

Доклинические исследования показали, что повышенная экспрессия CCL2-хемокина в клетках рака простаты индуцирует превращение М1 в М2 для «защиты» клеток рака простаты от доцетакселиндуцированной цитотоксичности [29]. Известно, что CCL2 также ингибирует рост рака простаты и метастазирование в кости [31].

Клетки МАО различных фенотипов (CD68+, CD163+, CD204+, CD206+) могут быть использованы в качестве прогностических маркеров онкопатологии. Например, для рака простаты показана обратная корреляция, чем больше количество названных выше маркеров, тем лучше прогноз. Количество крупных фагоцитирующих CD68+ клеток по отношению к маленьким CD68+ клеткам было

значительно выше в образцах тканей первичной опухоли предстательной железы пациентов с метастазами в лимфатические узлы, конкурирующих с неметастатическими образцами у пациентов. Этот маркер может быть полезен для диагностики метастатического рака предстательной железы, а также для прогнозирования метастазирования в лимфатические узлы во время биопсии у пациентов с первичным раком предстательной железы после обширных исследований [32]. Правильная идентификация фенотипа МАО и соответствующих молекулярных биомаркеров может предсказать агрессивность рака предстательной железы, реакцию на химиотерапию и развитие послеоперационного метастазирования [33].

МАО и противоопухолевая терапия

Канцерогенные клетки, расположенные в гипоксических зонах опухоли, проходят процесс отбора, чтобы выжить в неблагоприятных условиях роста. В результате они приобретают более агрессивный фенотип и могут сформировать устойчивость к радиотерапии. Специфический подвид макрофагов М2-типа (MRC1⁺, TIE₂^{hi}, CXCR4^{hi}) накапливается в периваскулярных областях после химиотерапии и составляет высокую экспрессию факторов роста эндотелия сосудов (VEGFA) в этих областях. Таким образом, можно предположить, что эти макрофаги могут инициировать ангиогенный ответ, который восстанавливает васкуляризацию опухоли. Однако облучение низкими дозами стимулирует Т-клетки к противоопухолевому ответу, что достигается за счет высвобождения антигена погибающими опухолевыми клетками, а также за счет увеличения количества М1.

Однако это утверждение не может быть применено повсеместно, так как в ряде случаев важно выделить конкретную опухолевую нишу, в которой накапливаются МАО или оценить конкретные подтипы макрофагов. Например, накопление CD204⁺ М2-макрофагов коррелировало с худшим исходом заболевания при раке толстой кишки, тогда как общее количество CD68⁺ макрофагов не коррелировало с прогрессированием заболевания. Поэтому клондронат-опосредованное уничтожение макрофагов, которое нацелено на все подтипы макрофагов, а также на другие фагоцитарные клетки, в нескольких моделях опухоли является полезным. Ряд доказательств показывает, что цитотоксическая способность макрофагов на самом деле очень важна для подавления роста опухоли. Исход заболевания определяется функционально-

стью макрофагов, а не наличием или отсутствием макрофагов. Этот вывод подтверждается исследованием, показывающим, что обогащенный гистицином гликопротеин (HRG) ингибирует рост опухоли и метастазирование в различных моделях опухоли мышей, индуцируя поляризацию макрофагов от M2 до фенотипа M1.

Исходя из описанных выше исследований, реполяризация макрофагов до противоопухолевого фенотипа может служить новым витком в терапии опухоли.

Лечение IL-12 *ex vivo* вызывало внутриклеточную макрофагальную инфильтрацию и T-клеточный и NK-клеточно-независимый противоопухолевый ответ.

Из-за ограниченного успеха традиционной химиотерапии, которая в основном направлена против раковых клеток, другие терапевтические вмешательства, такие как антиангиогенные агенты или иммунотерапия, сместили фокус на клетки в строме. Комбинированные подходы, использующие как обычные химиотерапевтические средства, так и строма-таргетные агенты, по-видимому, превосходят монотерапию.

Механизмы, посредством которых макрофаги участвуют в резистентности к терапии, до конца не изучены. Секреция цитокинов, таких как IL-6, активирует сигнализацию STAT3 в соседних опухолевых клетках и может способствовать выживанию. Однако связь между MAO, секрецией IL-6 и резистентностью к терапии *in vivo* не была исследована. Кроме того, химиотерапия может вызвать высвобождение хемоаттрактантов макрофагов из опухолевых клеток, тем самым вовлекая в опухоль больше моноцитов/макрофагов, которые способствуют прогрессии опухоли. КСФ1 регулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, а также пролиферацию макрофагов. Агенты нацеленные на КСФ1 или на его рецептора (КСФ1R), находятся в стадии клинической разработки. Однако в качестве монотерапии таких агентов, скорее всего, будет недостаточно. В моделях рака молочной железы животных анти-КСФ1R лечение в комбинации с паклитакселом уменьшает рост опухоли и образование метастазов и смещает опухоль от CD4⁺ среды, обогащенной T-клетками, по отношению к среде, обогащенной CD8⁺ T-клетками.

Существует еще несколько примеров успешного сочетания хорошо зарекомендовавших себя схем лечения с иммунотерапией. Многокомпонентная химиотерапия (винкристин, циклофосфамид и доксорубин) в со-

четании с иммунотерапией (анти-CD40 и цитозин-фосфат-гуанозинсодержащий олигонуклеотид 1826) усиливала секрецию NO, ИФН- γ и IL-12p40 макрофагами, приводя к сильному противоопухолевому ответу.

Другие варианты лечения возникли из наблюдения за тем, что метаболическое перепрограммирование может способствовать пластичности макрофагов. Увеличение гликолиза, перепрограммирование цикла трикарбоновых кислот и снижение окислительного фосфорилирования могут в конечном счете усилить образование NO, чтобы стимулировать провоспалительную реакцию макрофагов. Кроме того, усиленный цикл аргиносуццината / цитруллина / аргинина дополнительно способствует провоспалительному ответу. В мышинной модели рака молочной железы лечение золедроновой кислотой и последующая реполяризация макрофагов до M1-подобного фенотипа дополнительно подчеркивают, что изменение состояния поляризации может быть достигнуто с помощью разных механизмов.

В карциноме простаты ИЛ-1 β , продуцируемый макрофагами, преобразует модуляторы рецепторов андрогенов от тормозящих до стимулирующих. Увеличение MAO было отмечено у больных раком предстательной железы, которые были пролечены блокаторами андрогена. В доклинической модели, андрогенблокирующая терапия индуцировала продукцию макрофагов, привлекающих цитокины, КСФ – 1, в частности. Ингибирующее действие КСФ-1R тирозинкиназа обладала синергической противоопухолевой активностью с ингибированием андрогенов. Таким образом, таргетинг MAO заключается в усилении восприимчивости к гормонам.

Стратегии, нацеленные на VEGF, являются частью нынешнего терапевтического потенциала. В дополнение к выявлению ангиогенеза VEGF является мощным аттрактантом для моноцитов. Он действует на моноциты через рецептор VEGFR1 / FLT1. Макрофаги, включая MAO, являются основным источником ангиогенных факторов роста, воздействуя на кровеносные и лимфатические сосуды. Резистентность к текущей анти-VEGF терапии часто связана с высоким уровнем миелоидной клеточной инфильтрации. Доклинические данные свидетельствуют о том, что гипоксия вслед за разрушением сосудистого русла путем антиангиогенных препаратов запускает компенсаторный набор миелоидных клеток, которые содействуют ангиогенезу через альтернативные маршруты.

Ангиопоэтин-2 является регулятором функции сосудистой стенки, который функционально связан с ангиогенезом и функцией MAO. Ангиопоэтин-2 может вызвать проангиогенный фенотип внутри макрофагов. В доклинических моделях двойное биспецифическое антитело (ангиопоэтин-2 / VEGF) обладало заметной противоопухолевой активностью и перепрограммировало MAO из M2 к противоопухолевому фенотипу M1. Таким образом, таргетинг MAO может дополнять текущую антиангиогенную терапию.

Выводы

Функции опухоляссоциированных макрофагов в патогенезе ракового процесса достаточно хорошо определены, однако в настоящее время встает вопрос о необходимости использования наиболее современных и эффективных маркеров прогноза, диагностики заболевания, а также поиска мишеней

для таргетной терапии онкологической патологии. На данный момент для изучения фенотипа макрофагов и их количества используют, например при раке почки, либо традиционные маркеры M2 (CD206, CD163), либо общий макрофагальный маркер CD68, что на современном этапе недостаточно для эффективного прогнозирования течения заболевания. Известно, что кроме общепринятых маркеров M2 существует огромное количество и других маркеров M2, которым нужно уделить наибольшее внимание в последующих научных исследованиях. Использование новых наборов маркеров позволит в будущем определить прогностические и диагностические критерии опухолевого процесса. Известно, что в зависимости от того, в какой части опухоли располагаются макрофаги, они могут экспрессировать различные маркеры и иметь разную прогностическую ценность [8].

Сведения об авторах статьи:

Якупова Екатерина Ришатовна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: katu.yakupova1@yandex.ru

Тугузбаева Гульнара Маратовна – аспирант кафедры патологической физиологии, ассистент кафедры стоматологии общей практики и челюстно-лицевой хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ortho.gulnaritta@mail.ru.

Кабилов Ильдар Раифович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ildarkabirov@gmail.com.

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nim_76@mail.ru.

Усманов Эльвир Галимович – старший преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elvir1987@inbox.ru.

Заболотный Олег Александрович – преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: yagalsa@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль макрофагов, ассоциированных с опухолью, в патогенезе почечно-клеточного рака/ Ковалева О.В. [и др.]//Онкоурология. – 2017. – Т.13, №1. – С. 20-26.
2. Mantovani, A. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions/ A. Mantovani, M. Locati //Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2013. – Vol.33, №7. – P.1478-83.
3. Mechanisms driving macrophage diversity and specialization in distinct tumor microenvironments and parallels with other tissues [Электронный ресурс] / E. Van Overmeire [et al.] //Frontiers in Immunology. – 2014.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723924/> (дата обращения: 27.01.2020).
4. Garcia, J.A. Renal cell carcinoma/ J.A. Garcia, C.L. Cowey, P.A. Godley// Curr.Opin. Oncol. – 2009.-Vol.21, №3.-P.266–271.
5. Phagocytic Macrophages of the Primary Tumor are Associated with Lymphogenous Metastasis in Prostate Cancer/ K. Danilko [et al.]// Eur. J. Immunol. – 2019. – Vol. 49, № 1. – P. 156-157.
6. Рак молочной железы: современные подходы к диагностике и лечению / Г. Н. Исмаилова [и др.] // Клиническая медицина Казахстана. – 2014. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-molochnoy-zhelezy-sovremennye-podhody-diagnostiki-i-lecheniya/> (дата обращения: 27.01.2020).
7. Федоров, В.Э. Эпидемиологические аспекты колоректального рака/ В.Э. Федоров, К.А. Поделякин // Медицинский альманах. – 2017. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-kolorektalnogo-raka> (дата обращения: 01.12.2019).
8. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования/А.Н. Грачев [и др.]// Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т.5, №4. – С.20-28.
9. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma/ Y. Komohara [et al.] //Cancer Sci. – 2011. – Vol.102, №7. – P. 1424-1431.
10. Tumor-associated macrophages mediate immunosuppression in the renal cancer microenvironment by activating the 15-lipoxygenase-2 pathway/I. Daurkin [et al.]//Cancer Res.-2011.-Vol.71, №20.-P.6400–1409.
11. Expansion of CCR8(+) inflammatory myeloid cells in cancer patients with urothelial and renal carcinomas/ Eruslanov E. [et al.]// Clin.Cancer Res.-2013.-Vol.19, №7.-P.1670–1680.
12. Petrella, B.L. Interleukin1beta mediates metalloproteinase-dependent renal cell carcinoma tumor cell invasionthrough the activation of CCAAT enhancer binding protein beta/B.L Petrella, M.P Vincenti //Cancer Med.- 2012.-Vol.1, №1.-P.17–27.
13. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression/ Chittezhath M. [et al.]// Immunity.- 2014.-Vol.41, №5.-P.815-829.
14. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in CD44 expression in clear cell renal cell carcinoma/ C. Ma[et al.]// Cancer Sci.- 2016.-Vol.107, №5.-P.700–707.
15. The coordinated actions of TIM-3 on cancer and myeloid cells in the regulation of tumorigenicity and clinical prognosis in clear cell renalcell carcinomas/Y. Komohara [et al.]// Cancer Immunol Res.- 2015.-Vol.3, №9.-P.999–1007.

16. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma/ L. Xu [et al.]// *Ann Surg Oncol*.-2014.-Vol.21, №9. – P.3142–3150.
17. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis/ L. Bonapace [et al.]// *Nature*. -2014.-Vol.515, №7525. -P.130–133.
18. Adenosine augments IL-10-induced STAT3 signaling in M2c macrophages/B. Koscsó [et al.]// *J Leukoc Biol*.-2013.-Vol.94, №6.-P.1309–1315.
19. TBX2 represses CST6 resulting in uncontrolled legumain activity to sustain breast cancer proliferation: a novel cancer-selective target pathway with therapeutic opportunities/ ZC. D'Costa [et al.]// *Oncotarget*.-2014.-Vol.5, № 6.-P.1609–1620.
20. Tumor-associated macrophages in cancers/ W. Hu [et al.]// *Clinical and Translational Oncology*.-2015.-Vol. 18, №3.-P. 251–258.
21. CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer by promoting TNF-alpha-induced apoptosis by tumor-associated macrophages/ JY Kee [et al.]// *BMCCancer*.-2014.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495942/> (дата обращения: 27.01.2020)
22. Tumor associated macrophages protect colon cancer cells from TRAIL-induced apoptosis through IL-1betadependent stabilization of Snail in tumor cells/ P. Kaler [et al.]// *PLoSOne*.-2010.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661477/> (дата обращения: 27.01.2020)
23. Prognostic role of tumour-associated macrophages and macrophage scavenger receptor 1 in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis/ Cao [et al.]// *Oncotarget*.-2017.-Vol.8, №47.-P.83261–83269.
24. Canton, J. Scavenger receptors in homeostasis and immunity/ J. Canton, D Neculai, S. Grinstein// *Nat Rev Immunol*.-2013.-URL: <https://www.pubfacts.com/detail/23928573/Scavenger-receptors-in-homeostasis-and-immunity/> (дата обращения: 27.01.2020)
25. Decreased infiltration of macrophage scavenger receptor-positive cells in initial negative biopsy specimens is correlated with positive repeat biopsies of the prostate / N. Nonomura [et al.]// *CancerSci*.-2010.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384632> (дата обращения: 27.01.2020)
26. Association between tumor-associated macrophage infiltration, high grade prostate cancer, and biochemical recurrence after radical prostatectomy / K. Gollapudi [et al.]// *Am J Cancer Res*.-2013.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224130> (дата обращения: 27.01.2020)
27. Alternatively activated macrophages are associated with metastasis and poor prognosis in prostate adenocarcinoma/ W. Hu [et al.]// *OncolLett*. – 2015- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26622679/> (дата обращения: 27.01.2020)
28. Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis via modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling / LY. Fang [et al.]// *Cancer Res*. -2013.- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878190/> (дата обращения: 27.01.2020)
29. Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression/ G. Comito [et al.] // *Oncogene*. -2014.- URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728338/> (дата обращения: 27.01.2020)
30. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation/K. Izumi[et al.]// *EMBO Mol Med*.-2013.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982944/>(дата обращения: 27.01.2020)
31. Inhibition of CCL2 signaling in combination with docetaxel treatment has profound inhibitory effects on prostate cancer growth in bone/ PS. Kirk[et al.]// *Int J Mol Sci*.-2013.- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23698775/> (дата обращения: 27.01.2020)
32. Phenotype of tumor-associated macrophages can be used in predictions of metastasis of prostate cancer/ G. Gaisina [et al.] // *Eur. J. Immunol*.-2019.-Vol.49, № 1. – P.168.
33. Ларионова, И. В. Фенотип опухолюассоциированных макрофагов рака молочной железы и рака толстого кишечника при опухолевой прогрессии и химиотерапии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Томск, 2019. – 22 с.

REFERENCES

1. Kovaleva O.V., Efremov G.D., Mikhaylenko D.S., Alekseev B. Ya., Grachev A.N. Role of tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma pathogenesis. *Onkourologija*. 2017;13(1):20-26. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-20-26>. (In Russ).
2. Mantovani A., Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(7):1478–83. DOI: 10.1161/Atvbaha.113.300168. (in English).
3. Van Overmeire E., Laoui D., Keirse J., Van Ginderachter J. A., Sarukhan A. Mechanisms driving macrophage diversity and specialization in distinct tumor microenvironments and parallels with other tissues. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5(127) doi: 10.3389/fimmu.2014.00127. (in English).
4. Garcia J.A., Cowey C.L., Godley P.A. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2009;21(3):266–71. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832a05c8. (in English).
5. Danilko K., Gaysina G., Vishnyakov D., Izmailov A., Pavlov V., Kzhyshkowska J. Phagocytic Macrophages of the Primary Tumor are Associated with Lymphogenous Metastasis in Prostate Cancer. *Eur. J. Immunol*. 2019; 49(1): 156-157 DOI: 10.1002/eji.201970300. (in English).
6. Ismailova G., Yermekbayeva B., Zhussupova B., Iskakova A., Esmagambetov Zh, Shaimardanova G., Kumisbekova R. Breast cancer: Modern approaches of diagnostics and treatments // *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2014. 4(34):10-19. (In Russ).
7. Fedorov V.E., Podelyakin K.A. Epidemiological aspects of colorectal cancer// *Medical Almanac*. 2017. 4(49):145-148. (In Russ).
8. Grachev A.N., Samoilova D.V., Rashidova M.A., Petrenko A.A., Kovaleva O.V. Tumor associated macrophages: current research and perspectives of clinical use. *Advances in molecular oncology* 2018;5(4):20–8. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28. (In Russ).
9. Komohara Y., Hasita H., Ohnishi K. [et al.]. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2011;102(7):1424–31. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01945.x. (in English).
10. Daurkin I., Eruslanov E., Stoffs T. [et al.]. Tumor-associated macrophages mediate immunosuppression in the renal cancer microenvironment by activating the 15-lipoxygenase-2 pathway. *Cancer Res* 2011;71(20):6400–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1261. (in English).
11. Eruslanov E., Stoffs T., Kim W.J. [et al.]. Expansion of CCR8(+) inflammatory myeloid cells in cancer patients with urothelial and renal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2013;19(7):1670–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2091. (in English)
12. Petrella B.L., Vincenti M.P. Interleukin1beta mediates metalloproteinase-dependent renal cell carcinoma tumor cell invasion through the activation of CCAAT enhancer binding protein beta. *Cancer Med* 2012;1(1):17–27. DOI: 10.1002/cam4.7. (in English).
13. Chittechath M., Dhillon M.K., Lim J.Y. [et al.]. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression. *Immunity* 2014;41(5):815–29. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.014. (in English).
14. Ma C., Komohara Y., Ohnishi K. [et al.]. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in CD44 expression in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2016;107(5):700–7. DOI: 10.1111/cas.12917. (in English).
15. Komohara Y., Morita T., Annan D.A. [et al.]. The coordinated actions of TIM-3 on cancer and myeloid cells in the regulation of tumorigenicity and clinical prognosis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Immunol Res* 2015;3(9):999–1007. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0156. (in English).
16. Xu L., Zhu Y., Chen L. [et al.]. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):3142–50. DOI: 10.1245/s10434-014-3601-1. (in English).
17. Bonapace L., Coissieux MM, Wyckoff J, Mertz KD, Varga Z, Junt T, [et al.]. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis. *Nature*. 2014;515(7525):130–3. doi:10.1038/nature13862. (in English).

18. Kosco B, Csoka B, Kokai E, Nemeth ZH, Pacher P, Virag L, [et al.]. Adenosine augments IL-10-induced STAT3 signaling in M2c macrophages. *J Leukoc Biol.* 2013;94(6):1309–15. doi:10.1189/jlb.0113043. (in English).
19. D'Costa ZC, Higgins C, Ong CW, Irwin GW, Boyle D, McArt DG, [et al.]. TBX2 represses CST6 resulting in uncontrolled legumain activity to sustain breast cancer proliferation: a novel cancer-selective target pathway with therapeutic opportunities. *Oncotarget.* 2014;5(6):1609–20. (in English).
20. Hu, W., Li, X., Zhang, C., Yang, Y., Jiang, J., & Wu, C. (2015). Tumor-associated macrophages in cancers. *Clinical and Translational Oncology*, 18(3), 251–258. doi:10.1007/s12094-015-1373-0. (in English).
21. Kee JY, Ito A, Hojo S, Hashimoto I, Igarashi Y, Tsuneyama K, [et al.]. CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer by promoting TNF-alpha-induced apoptosis by tumor-associated macrophages. *BMC Cancer.* 2014;14:949. doi:10.1186/1471-2407-14-949. (in English).
22. Kaler P, Galea V, Augenlicht L, Klampfer L. Tumor associated macrophages protect colon cancer cells from TRAIL-induced apoptosis through IL-1betadependent stabilization of Snail in tumor cells. *PLoS One.* 2010;5(7):e11700. doi:10.1371/journal.pone.0011700. (in English).
23. Cao, Liu, Xu, Zhu, Zhao, Qian (2017) Prognostic role of tumour-associated macrophages and macrophage scavenger receptor 1 in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* Jun 27;8(47):83261-83269. doi: 10.18632/oncotarget.18743. eCollection 2017 Oct 10. (in English).
24. Canton J, Neculai D, Grinstein S. Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:621–34. doi: 10.1038/nri3515. (in English).
25. Nonomura N, Takayama H, Kawashima A, Mukai M, Nagahara A, Nakai Y, Nakayama M, Tsujimura A, Nishimura K, Aozasa K, Okuyama A. Decreased infiltration of macrophage scavenger receptor-positive cells in initial negative biopsy specimens is correlated with positive repeat biopsies of the prostate. *Cancer Sci.* 2010;101:1570–3. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01563.x. (in English).
26. Gollapudi K, Galet C, Grogan T, Zhang H, Said JW, Huang J, Elashoff D, Freedland SJ, Rettig M, Aronson WJ. Association between tumor-associated macrophage infiltration, high grade prostate cancer, and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Am J Cancer Res.* 2013; 3: 523-9. (in English).
27. Hu W, Qian Y, Yu F, Liu W, Wu Y, Fang X, Hao W. Alternatively activated macrophages are associated with metastasis and poor prognosis in prostate adenocarcinoma. *Oncol Lett.* 2015;10:1390–6. doi: 10.3892/ol.2015.3400. (in English).
28. Fang LY, Izumi K, Lai KP, Liang L, Li L, Miyamoto H, Lin WJ, Chang C. Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis via modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling. *Cancer Res.* 2013;73:5633–46. doi: 10.1158/0008-5472. (in English).
29. Comito G, Giannoni E, Segura CP, Barcellos-de-Souza P, Raspollini MR, Baroni G, Lanciotti M, Serni S, Chiarugi P. Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression. *Oncogene.* 2014;33:2423–31. doi: 10.1038/onc.2013.191. (in English).
30. Izumi K, Fang LY, Mizokami A, Namiki M, Li L, Lin WJ, Chang C. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation. *EMBO Mol Med.* 2013;5:1383–401. doi: 10.1002/emmm.201202367. (in English).
31. Kirk P.S., Koreckij T, Nguyen HM, Brown LG, Snyder LA, Vessella RL, Corey E. Inhibition of CCL2 signaling in combination with docetaxel treatment has profound inhibitory effects on prostate cancer growth in bone. *Int J Mol Sci.* 2013;14:10483–96. doi: 10.3390/ijms140510483. (in English).
32. Gaisina G., Danilko K., Kzhyshkowska J., Pavlov V. Phenotype of tumor-associated macrophages can be used in predictions of metastasis of prostate cancer *Eur. J. Immunol.* 2019. 49 (Suppl. 1): 168 DOI: 10.1002/eji.201970300. (in English).
33. Larionova I. V. Fenotip opuholeassociirovannyh makrofagov raka molochnoj zhelezy i raka tolstogo kishhechnika pri opuholevoj progressii i himioterapii: avtoref. dis. na soiskanie uchenoj stepeni k-ta med. nauk. – Tomsk, 2019. – 22 s. (In Russ).