

МАКРОФАГИ В ТКАНЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО**Е.Е.Румянцев****MACROPHAGES IN TISSUE MICROENVIRONMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER****Ye.Ye.Rumyantsev***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, egor.rumyantsev@novsu.ru*

Статья посвящена роли опухоль-ассоциированных макрофагов в развитии, течении и резистентности немелкоклеточного рака лёгкого, а также потенциальным мишеням для лекарственного воздействия. Описано место опухоль-ассоциированных макрофагов в ткани опухоли, варианты их дифференцировки, закономерности их взаимодействия с раковыми клетками и другими составными частями опухолевого микроокружения. Местные и рекрутируемые опухоль-ассоциированные макрофаги взаимодействуют с опухолевыми клетками, стимулируя их размножение, инвазию, метастазирование; с иммунocyтами опухоли, подавляя их активность, вызывая ускользание опухоли от иммунного ответа; а также задействованы в процессах ограничивающих эффективность противоопухолевого лечения. Указаны особенности прогностической значимости содержания, поляризации макрофагов в опухоли, экспрессируемых ими рецепторов и цитокинов. Перечислены потенциальные терапевтические мишени, связанные с опухоль-ассоциированными фибробластами и их активностью.

Ключевые слова: *опухолевое микроокружение, опухоль-ассоциированные макрофаги, немелкоклеточный рак лёгкого, НМРЛ, противоопухолевая терапия*

Для цитирования: *Румянцев Е.Е. Макрофаги в тканевом микроокружении немелкоклеточного рака лёгкого // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №1(126). С.70-74. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).70-74](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).70-74)*

The article explores the role of tumor-associated macrophages in the development, course, and resistance of non-small cell lung cancer, as well as potential drug targets. The place of tumor-associated macrophages in the tumor tissue, the variants of their differentiation, the patterns of their interaction with cancer cells and other components of the tumor microenvironment are described. Local and recruited tumor-associated macrophages interact with tumor cells, stimulating their reproduction, invasion, metastasis; with tumor immunocytes, suppressing their activity, causing the tumor to escape the immune response; and are also involved in processes limiting the effectiveness of antitumor treatment. The features of the prognostic significance of the content, the polarization of macrophages in the tumor, of the receptors and cytokines expressed by them are indicated. Potential therapeutic targets connected with tumor-associated fibroblasts and their activity are listed.

Keywords: *tumor microenvironment, tumor-associated macrophages, non-small cell lung cancer, NSCLC, antitumor treatment*

For citation: *Rumyantsev Ye.Ye. Macrophages in tissue microenvironment of non-small cell lung cancer // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №1(126). P.70-74. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).70-74](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).70-74)*

Введение

Рак легких является одной из основных причин смерти от онкологических заболеваний в мире [1]. В 2019 г. в России злокачественные опухоли дыхательной системы занимали первое место в структуре онкологической смертности среди мужчин (25,5%) и пятое место — среди женщин (7,1%) [2]. Рак лёгкого делится на два основных типа, включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), на НМРЛ приходится около 80–85% всех случаев рака легких [3].

Немелкоклеточный рак легкого представляет собой морфологически неоднородную группу, включающую в основном плоскоклеточный рак (70–75%), аденокарциному (20–25%) и другие редкие формы (менее 10%). Вместе с тем каждая морфологическая форма имеет свои нюансы клинического течения, лечения и прогноза [4]. Существенной проблемой является раннее выявление заболевания в связи с бессим-

птомным течением болезни на ранних стадиях. Большинство случаев ранней диагностики рака легкого являются случайной находкой при обследовании. По данным статистики, в США 56% пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, в 22% случаев отмечается регионарное распространение болезни, и только в 15% — это локализованный процесс, позволяющий провести оперативное вмешательство [5]. В России, по данным А.Д.Каприна и В.В.Старинского от 2014 г., в 70% случаев на момент диагностики пациенты имели III–VI стадию заболевания, а летальность в течение первого года составила 51,4% [6]. При этом 5-летняя выживаемость является одной из самых низких среди онкологических заболеваний и варьируется на уровне 5%-15% для разных стран [3].

Взаимодействие между опухолевыми и опухоль-ассоциированными клетками в микроокружении опухоли не только оказывает стимулирующее действие на рост опухоли, ее метастазирование, но и инду-

цирует эпителиально-мезенхимальную трансформацию и ангиогенез, а также способствует развитию устойчивости к лекарственной и лучевой терапии [7]. В случае НМРЛ число опухоль-ассоциированных макрофагов в ткани опухоли может превышать число самих опухолевых клеток [8], поэтому изучение их свойств и взаимодействий представляет особый интерес.

Состав тканевого микроокружения опухоли как прогностический признак и мишень для лечения

Микроокружение опухоли состоит из опухолевых клеток, иммунных клеток неспецифического и специфического звена, фибробластов, эндотелиоцитов кровеносных и лимфатических сосудов, веществ внеклеточного матрикса, факторов роста, цитокинов, хемокинов, гормонов и протеаз [3]. Взаимодействие между опухолевыми клетками и иммунными клетками в микроокружении опухоли, например посредством продукции и секреции регулирующих опухоль цитокинов иммунными клетками, во многом определяет выживание опухолевых клеток и метастазирование. Клетки неспецифического звена иммунитета, такие как натуральные киллеры и макрофаги, оказывают большое влияние на опухоль и играют важную роль в регуляции прогрессирования и ингибирования опухоли. Они могут влиять на все стадии и процессы онкогенеза, включая инициацию, промоцию, прогрессию, ангиогенез и метастазирование установленных опухолей [3]. Иммунитеты и их взаимодействия с опухолью являются потенциальными мишенями для лечения опухолей, в том числе НМРЛ [3,4].

Характеристика макрофагов в ТМО

Аналогично здоровым тканям в тканевом микроокружении опухоли (где их принято называть опухоль-ассоциированными макрофагами, ТАМ) могут существовать два основных фенотипа макрофагов с разными функциями. Они включают воспалительные или классически активированные (M1) и противовоспалительные или альтернативно активированные (M2) макрофаги [3].

Макрофаги M1 обычно активируются в условиях воспалительной среды, которая индуцируется цитокинами Т-хелперов 1 типа (Th1), такими как интерферон гамма (IFN- γ), агонисты толл-подобных рецепторов (TLR), например липополисахарид (LPS) и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [9,10]. Этот тип макрофагов секретирует высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин (IL)-1 α / β , IL-6, IL-12 и IL-23, более низкие уровни IL-10, по сравнению с макрофагами M2, а также синтезирует индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS). Типичными маркерами M1 являются фосфорилированная форма STAT1 в качестве фактора транскрипции, CD80, CD86 и CD64 [10,13]. Макрофаги M1 активируют иммунный ответ в присутствии провоспалительных сигналов и микробов.

Макрофаги M2 обнаруживаются в среде, богатой цитокинами Т-хелперов 2 типа (Th2). В фенотипе M2 выделяют четыре подтипа: M2a, индуцированный

IL-4 и IL-13; M2b, индуцированный иммунными комплексами и агонистами рецептора IL-1; M2c, индуцированный IL-10, трансформирующим фактором роста-бета (TGF- β) и глюкокортикоидами; и M2d, индуцированный IL-6, фактором ингибирования лейкемии (LIF) и аденозином. Все подтипы макрофагов M2 имеют общие противовоспалительные и иммунорегуляторные функции. Помимо этого, подтип M2a участвует в фиброзе ткани, подтип M2b способствует прогрессированию опухоли, подтип M2c отвечает за ремоделирование ткани, а подтип M2d способствует ангиогенезу [11]. Общие маркеры макрофагов M2 — аргиназа, CD206, CD204 и CD163. Макрофаги M2 ингибируют воспалительную реакцию и стимулируют опухолевую прогрессию [9,11].

В тканевом микроокружении опухолей, в том числе НМРЛ, преобладает противовоспалительная сигнализация, что обуславливает большое количество макрофагов M2 [3,5].

Роль макрофагов в тканевом микроокружении рака лёгкого

В тканевом микроокружении НМРЛ ТАМ составляют преобладающий клеточный компонент, зачастую число их даже больше, чем самих опухолевых клеток. Они не только осуществляют иммуносупрессию, обеспечивая ускользание опухоли от иммунного ответа, но и напрямую способствуют пролиферации, выживаемости, инвазии, метастазированию и резистентности к лечению опухолевых клеток [8,9,11].

ТАМ обеспечивают подходящее микроокружение для поддержки роста, иммуносупрессии и инвазии при раке легких за счет секреции TGF- β , IL-10, IL-6, хемокинов, матриксных металлопротеиназ (MMP), ангиогенных факторов, и других.

IL-10

ТАМ могут активировать и защищать опухолевые клетки, способствуя прогрессированию опухоли за счет секреции IL-10 [5]. Кроме того, *in vitro* показано, что ТАМ способствовали эпителиально-мезенхимальной трансформации (EMT) и, таким образом, инвазии клеток рака легких [5,12]. Когда пролиферация опухолевых клеток не контролируется, в растущей опухоли наступает дефицит кислорода и питательных веществ, что приводит к гипоксии. Гипоксия подталкивает макрофаги к активации по M2 фенотипу — с повышенной экспрессией IL-10, HIF1 α и VEGF. Таким образом, действие гипоксии на макрофаги способствует инвазии и метастазированию клеток рака легких, ангиогенезу и ускользанию от противоопухолевого иммунитета [5]. Клинические данные показали, что повышенная экспрессия генов IL-10 макрофагами в опухолевых тканях достоверно коррелировала со стадией, размером опухоли, метастазами в лимфатические узлы, лимфоваскулярной инвазией или гистологически низкой дифференцировкой опухолевых клеток [13].

IL-6

Макрофаги демонстрируют высокую экспрессию IL-6 при совместном культивировании с клетками НМРЛ [14]. Кроме того, IL-6 может стимулировать макрофаги к экспрессии более высоких уровней

IL-10, и вместе IL-6 и IL-10 индуцируют рекрутирование и дифференцировку макрофагов в M2 фенотип [5]. Исключение или подавление экспрессии ИЛ-6 может ингибировать TAM-индуцированную инвазию клеток рака легких и ангиогенез в микроокружении опухоли [5,14].

TGF- β

TGF- β вместе со своим корецептором эндоглином играет жизненно важную роль в восстановлении тканей, а также в ангиогенезе и лимфангиогенезе. В процессе перехода моноцитов в макрофаги (в том числе при рекрутировании моноцитов в опухоль) обнаруживается повышение уровня эндоглина. Кроме того, у мышей с дефицитом эндоглина активность макрофагов и провоспалительных цитокинов значительно снижена. TGF- β , секретируемый опухолевыми клетками и активными макрофагами типа M2, может подавлять макрофаги, поляризованные в M1 фенотип, и стимулировать поляризацию зрелых макрофагов до проопухолевого типа M2. У мышей с опухолью экспрессия IL-10 в макрофагах положительно связана с экспрессией TGF- β , способствуя прогрессированию опухоли. Известна роль TGF- β , секретируемого TAM, в стимуляции EMT (усиливающей инвазию) и в стимуляции экспрессии SOX9, также способствующего пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток. Показано, что подавление экспрессии TGF- β может ингибировать TGF- β -индуцированную EMT в клетках рака легких [5].

MMP

Кроме того, TAM продуцируют матриксные металлопротеиназы, включая MMP-9 и MMP-2, которые расщепляют белки внеклеточного матрикса, что способствует инвазии. Экспрессия MMP-9 связана с метастазами в лимфатические узлы, прогрессированием опухоли и плохим прогнозом. Предполагается, что ингибирование продукции MMP может угнетать инвазию и миграционную активность опухолевых клеток [5,13].

Хемокины

Хемокины представляют собой семейство растворимых и хемотаксических цитокинов, которые секретируются во внеклеточную среду и опосредуют хемотаксис и миграцию иммунных или опухолевых клеток. Недавние исследования показали: на поверхности раковых клеток экспрессируются рецепторы к CCL18, MIP-3 α , CCL5, CXCL8 и CCL22 — хемокинам, происходящим из TAM, которые играют важную роль в прогрессии рака. В частности, CCL22 в большом количестве экспрессируется при раке легких и является прогностическим маркером продолжительности безрецидивной выживаемости и рецидива опухоли. CCL22 может способствовать метастазированию в кости клеток рака легких, экспрессирующих CCR4 [5]. CXCL8, секретируемый TAM (M2), также играет роль в развитии рака легких. Исследования показали, что CXCL8 может вызывать EMT, ускоряя инвазию и миграцию раковых клеток. Следовательно, блокирование выработки или эффектов CXCL8 стоит рассматривать как потенциальный фокус лечения с целью подавления пролиферации, инвазии и миграции клеток при раке легких.

Ангиогенные факторы

TAM играют ключевую роль в облегчении ангиогенеза, продуцируя проангиогенные факторы, включая IL-8, VEGF, урокиназный активатор плазминогена (uPA) и MMP. Численность TAM связана с количеством внутриопухолевых микрососудов при НМРЛ. Макрофаги M2-типа могут способствовать ангиогенезу при НМРЛ, продуцируя проангиогенный IL-8. Гипоксия стимулирует проникновение моноцитов и макрофагов в ткань опухоли, вслед за чем они начинают экспрессировать HIF-1 и HIF-2; а HIF-2 в свою очередь может активировать экспрессию одного из главных ангиогенных факторов, VEGF [5]. Кроме того, сам VEGF также является хемотактантом для TAM, что образует петлю положительной обратной связи, способствуя взаимному усилению ангиогенеза и накопления TAM в опухоли [5].

Иммуносупрессия

Опухоль-ассоциированные макрофаги не только теряют свои противоопухолевые свойства, но и препятствуют работе других иммунных клеток. TAM продуцируют цитокины и другие вещества, обладающие иммуносупрессивным эффектом — CCL-22, CCL-17, TGF- β , аргиназу 1 и галектин-3 [5]. Экспрессируемые TAM рака лёгких IL-10 и TGF- β уменьшают количество инфильтрирующих опухоль дендритных клеток (ДК) и блокируют их созревание [5,15]. Кроме того, IL-10 запускает иммуносупрессию Т-клеток за счет усиления экспрессии PD-L1 в опухолевых макрофагах [13,16]. При блокировании или дефиците IL-10 цитотоксичность CD8⁺ Т-лимфоцитов сохраняется, как и их способность к пролиферации в опухоли [16]. Кроме того, CCL22, секретируемый TAM, способствует рекрутированию Treg (лимфоцитов-супрессоров) [5]. Предполагается, что подавление макрофагов M2 и стимуляция их перехода в M1 позволит уменьшить иммуносупрессию в опухоли и добиться усиления Th1-опосредованного противоопухолевого иммунного ответа [15].

Резистентность к лечению

Устойчивость к химиотерапии усложняет лечение НМРЛ и приводит к неконтролируемому прогрессированию опухоли, рецидивам и отдаленным метастазами в кости и лимфатические узлы. Установлена сильная зависимость резистентности к химиотерапии от TAM [1]. Показано, что CD163⁺ макрофаги (маркер M2) накапливаются внутри или в непосредственной близости от опухоли после химиотерапии [5]. У мышей в модели карциномы легкого Льюис в ответ на химиотерапию опухолевые клетки секретируют CXCL12, привлекающий макрофаги, а также замедляющий гибель опухолевых клеток, что приводит к рецидивам [17]. Кроме того, лечение цисплатином или карбоплатином стимулирует секрецию IL-6 и простагландина E2 опухолевыми клетками, что приводит к M2 поляризации макрофагов и усилению резистентности к лечению [3,5]. Лечение паклитаксолом усиливает инфильтрацию опухоли макрофагами, которые подавляют рекрутирование и активность цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов [3]. Недавние крупные когортные клинические исследования показали тесную корреляцию между содержанием M2-

макрофагов в опухоли, плохим ответом на химиотерапию и плохими клиническими исходами. Устранение TAM антителами против CSF-1 или против CCL2, предотвращение дифференцировки M2 ингибиторами ЦОГ и/или антителами против IL-6R может усиливать цитотоксические эффекты химиотерапевтических агентов, включая таксол, цисплатин и доксорубин [5]. Следовательно, добавление к терапии агентов, уменьшающих популяцию макрофагов или ингибирующих поляризацию M2, может усиливать противоопухолевую активность химиотерапевтических агентов.

Опухоль-ассоциированные макрофаги как мишень в лечении немелкоклеточного рака лёгкого

TAM, как основной клеточный компонент опухоли при НМРЛ, играют важную роль в поведении опухоли, поэтому предпринимаются попытки разработать методы лечения, нацеленные на TAM. В отношении самих клеток TAM, во-первых, описана регуляция проникновения макрофагов в опухоль: CSF1-CSF1R и CCL2-CCR2 могут индуцировать рекрутирование макрофагов, следовательно, блокада CCL2-CCR2 или CSF1-CSF1R может уменьшить инфильтрацию опухоли TAM, уменьшая иммуносупрессию [3]. Однако следует отметить, что показано усиление метастазирования при анти-CCL2 терапии [5]. Вторая стратегия заключается в подавлении перехода макрофагов в M2-тип. За этот процесс отвечают разнообразные пути сигнализации, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), STAT6 и NK-κB. Третий вариант может включать стимуляцию поляризации TAM в M1-тип или «реполяризацию» существующих M2 в M1: несколько лекарств, включая BHT1677 (иммуномодулятор дрожжевого β-глюкана), гидроксихлорохин и целексикс, переводят M2-подобные TAM на противоопухолевый или M1-подобный фенотип [5]. Последняя стратегия основана на вмешательстве в секрецию и работу про-опухолевых цитокинов, секретируемых TAM: TGF-β, MMP, VEGF, IL-10, CCL18, CCL22 и MIP-3α, в основном продуцируемые макрофагами M2-типа, вызывают злокачественное поведение [12,18]. Блокирование CCL18, CCL22 или MIP-3α ослабляет TAM-опосредованные про-опухолевые эффекты [5,12,18].

Вышеупомянутые стратегии обеспечивают многообещающие терапевтические эффекты, однако есть и ограничения. Особенно это касается широко распространенных цитокинов — TGF-β, MMP, VEGF, IL-10. Их действие не ограничивается макрофагами, следовательно, необходимы пути доставки, обеспечивающие избирательное действие на TAM.

Несколько исследований показали эффективность направленной на TAM таргетной терапии с использованием наночастиц. Куркумин (Cur), байкалин (Bai) и наночастицы, полученные из женьшеня, изменяют поляризацию TAM без заметной побочной токсичности [3,5]. Кроме того, некоторые материалы, используемые в производстве наночастиц, включая TiO₂ и Ag, сами по себе могут стимулировать поляризацию TAM в сторону фенотипа M1 [5].

Заключение

Опухоль-ассоциированные макрофаги играют одну из важнейших ролей в тканевом микроокружении немелкоклеточного рака лёгкого, участвуя в большинстве процессов внутри опухоли и во многом определяя взаимодействие опухоли с организмом. Их изучение позволяет улучшить понимание патогенетических механизмов немелкоклеточного рака лёгкого, разработать новые прогностические методики, улучшить эффективность существующих видов лечения и обнаружить новые мишени терапевтического воздействия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по программе создания и развития центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» в рамках проекта №075-15-2020-917.

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. Vol.68(6). P.394-424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020. 252 с.
3. Sedighzadeh S.S. et al. A narrative review of tumor-associated macrophages in lung cancer: regulation of macrophage polarization and therapeutic implications // *Translational Lung Cancer Research.* 2021. Vol.10. №4. P.1889-1916. DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1241>
4. Лактионов К. К. Саранцева К.А., Бредер В.В. и др. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого // *Злокачественные опухоли.* 2016. №3(19). С.17-24. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-17-24>
5. Xu F. et al. Tumor-associated macrophages in lung cancer: Friend or foe? // *Molecular Medicine Reports.* 2020. Vol.22. №5. P.4107-4115. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11518>
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М., 2015. 236 с.
7. Атаи А., Соловьева В.В., Ризванов А.А., Араб С.Ш. Микроокружение опухоли: ключевой фактор развития рака, инвазии и лекарственной устойчивости // *Ученые записки Казанского университета. Сер.: Естественные науки.* 2020. Т.162. №4. С.507-528. DOI: <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2020.4.507-52>
8. Conway E.M., Pikor L.A., Kung S.H. et al. Macrophages, inflammation, and lung cancer // *Am J Respir Crit Care Med.* 2016. Vol.193(2). P.116-130. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1545CI>
9. Orekhov A.N., Orekhova V.A., Nikiforov N.G. et al. Monocyte differentiation and macrophage polarization // *Vessel Plus.* 2019. Vol.3. Article number: 10. DOI: <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2019.04>
10. Quatromoni J.G., Eruslanov E. Tumor-associated macrophages: function, phenotype, and link to prognosis in human lung cancer // *Am J Transl Res.* 2012. Vol.4. P.376-389.
11. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J. et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases // *J Leukoc Biol.* 2019. Vol.106(2). P.345-358. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU1018-378RR>
12. Yeung O.W.H., Lo C.M., Ling C. C. et al. Alternatively activated (M2) macrophages promote tumour growth and invasiveness in hepatocellular carcinoma // *Journal of hepatology.* 2015. Vol.62. №3. P.607-616. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.029>
13. Wang R., Lu M., Zhang J. et al. Increased IL-10 mRNA expression in tumor-associated macrophage correlated with late stage of lung cancer // *Journal of Experimental &*

- Clinical Cancer Research. 2011. Vol.30. №1. Article number: 62. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-62>
14. Dehai C., Bo P., Qiang T. et al. Enhanced invasion of lung adenocarcinoma cells after co-culture with THP-1-derived macrophages via the induction of EMT by IL-6 // Immunology letters. 2014. Vol.160. №1. P.1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.03.004>
 15. Sharma S.K., Chintala N.K., Vadrevu S.K. et al. Pulmonary alveolar macrophages contribute to the premetastatic niche by suppressing antitumor T cell responses in the lungs // The Journal of Immunology. 2015. Vol.194. №11. P.5529-5538. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403215>
 16. Qiao J., Liu Z., Dong C. et al. Targeting tumors with IL-10 prevents dendritic cell-mediated CD8+ T cell apoptosis // Cancer Cell. 2019. Vol.35. №6. P.901-915. e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.05.005>
 17. Hughes R., Qian B.Z., Rowan C. et al. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy // Cancer research. 2015. Vol.75. №17. P.3479-3491. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3587>
 18. Zhou Z., Peng Y., Wu X. et al. CCL18 secreted from M2 macrophages promotes migration and invasion via the PI3K/Akt pathway in gallbladder cancer // Cellular Oncology. 2019. Vol.42. №1. P.81-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13402-018-0410-8>
- References**
1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin., 2018, vol. 68(6), pp. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
 2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)]. Moscow, the Publ. of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 252 p.
 3. Sedighzadeh S.S., et al. A narrative review of tumor-associated macrophages in lung cancer: regulation of macrophage polarization and therapeutic implications. Translational Lung Cancer Research, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 1889-1916. doi: 10.21037/tlcr-20-1241
 4. Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., et al. Mesto immunoologii v lechenii nemelkokletchnogo raka legkogo [The place of immuno-oncology in the treatment of non-small cell lung cancer]. Zlokachestvennyye opukholi – Malignant Tumors, 2016, no. 3 (19), pp. 17-24. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24
 5. Xu F., et al. Tumor-associated macrophages in lung cancer: Friend or foe? Molecular Medicine Reports, 2020, vol. 22, no. 5, pp. 4107-4415. doi: 10.3892/mmr.2020.11518
 6. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu [State of cancer care to the population of Russia in 2014]. Moscow, 2015. 236 p.
 7. Atai A., Solov'eva V.V., Rizvanov A.A., Arab S.Sh. Mikrookruzheniye opukholi: klyuchevoy faktor razvitiya raka, invazii i lekarstvennoy ustoychivosti [Tumor microenvironment: a key factor in the development of cancer, invasion and drug resistance]. Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki, 2020, vol. 162, no. 4, pp. 507-528. doi: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-52
 8. Conway EM, Pikor LA, Kung SH, et al. Macrophages, inflammation, and lung cancer. Am J Respir Crit Care Med., 2016, vol. 193(2), pp. 116-130. doi: 10.1164/rccm.201508-1545CI
 9. Orekhov A.N., Orekhova V.A., Nikiforov N.G., et al. Monocyte differentiation and macrophage polarization. Vessel Plus, 2019, vol. 3, article no. 10. doi: 10.20517/2574-1209.2019.04
 10. Quatromoni J.G., Eruslanov E. Tumor-associated macrophages: function, phenotype, and link to prognosis in human lung cancer. Am J Transl Res., 2012, vol. 4, pp. 376-389.
 11. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J., et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. J Leukoc Biol., 2019, vol. 106(2), pp. 345-358. doi: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR
 12. Yeung O.W.H., Lo C.M., Ling C. C. et al. Alternatively activated (M2) macrophages promote tumour growth and invasiveness in hepatocellular carcinoma. J. of hepatology, 2015, vol. 62, no. 3, p. 607-616. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.029
 13. Wang R., Lu M., Zhang J., et al. Increased IL-10 mRNA expression in tumor-associated macrophage correlated with late stage of lung cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2011, vol. 30, no. 1, article no. 62. doi: 10.1186/1756-9966-30-62
 14. Dehai C., Bo P., Qiang T., et al. Enhanced invasion of lung adenocarcinoma cells after co-culture with THP-1-derived macrophages via the induction of EMT by IL-6. Immunology letters, 2014, vol. 160, no. 1, pp. 1-10. doi: 10.1016/j.imlet.2014.03.004
 15. Sharma S.K., Chintala N.K., Vadrevu S.K., et al. Pulmonary alveolar macrophages contribute to the premetastatic niche by suppressing antitumor T cell responses in the lungs. The Journal of Immunology, 2015, vol. 194, no. 11, pp. 5529-5538. doi: 10.4049/jimmunol.1403215
 16. Qiao J., Liu Z., Dong C., et al. Targeting tumors with IL-10 prevents dendritic cell-mediated CD8+ T cell apoptosis. Cancer Cell, 2019, vol. 35, no. 6, pp.901-915. doi: 10.1016/j.ccell.2019.05.005
 17. Hughes R., Qian B.Z., Rowan C., et al. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy. Cancer research, 2015, vol. 75, no. 17, pp. 3479-3491. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3587
 18. Zhou Z., Peng Y., Wu X., et al. CCL18 secreted from M2 macrophages promotes migration and invasion via the PI3K/Akt pathway in gallbladder cancer. Cellular Oncology, 2019, vol. 42, no.1, pp.81-92. doi: 10.1007/s13402-018-0410-8