

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-31-40>

Les Liaisons dangereuses: парадоксальные результаты цитотоксической активности опухолевых макрофагов*

О.В. Ковалева, М.А. Рашидова, В.В. Синев, О.С. Малашенко, А.Н. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ольга Владимировна Ковалева ovkovaleva@gmail.com

Роль иммунной системы в прогрессии опухолей изучается уже больше века, начиная с гипотезы Пауля Эрлиха о ее значении в сдерживании формирования онкологических заболеваний. Развитие онкоиммунологии позволило подтвердить эту гипотезу и выявить механизмы сложных взаимодействий клеток иммунной системы как с чужеродными агентами, так и с трансформированными клетками организма. Ключевую роль в уничтожении опухолевых клеток играют макрофаги, естественные киллеры и Т-лимфоциты. Среди них особое внимание уделяется макрофагам, ассоциированным с опухолью. Опухолевые клетки способны модулировать активность макрофагов, трансформируя их в клетки с иммуносупрессорными свойствами, способствующими ангиогенезу и ремоделированию внеклеточного матрикса. Таким образом, наибольшую популяцию макрофагов, ассоциированных с опухолью, составляют клетки, обладающие противовоспалительным/проопухолевым фенотипом (M2).

Макрофаги провоспалительного фенотипа (M1) характеризуются продукцией провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и выраженной цитотоксической активностью. Они способны уничтожать опухолевые клетки как напрямую, так и опосредованно, вовлекая другие иммунные клетки. Традиционно цитотоксическая активность макрофагов считается важным механизмом ограничения роста опухолей, однако в ряде случаев ее недостаточно для эффективного контроля над опухолевым процессом. На сегодняшний день есть данные о том, что клетки опухоли способны вырабатывать механизмы защиты от макрофагальной цитотоксичности и приобретать способность ее преодолевать. Более того, опухолевые клетки, появляющиеся в результате взаимодействия с цитотоксическими макрофагами, обладают и другими свойствами, обеспечивающими их ростовые преимущества.

Данный обзор посвящен описанию новой проопухолевой функции макрофагов M1, традиционно считающихся противоопухолевыми.

Ключевые слова: макрофаг, опухоль, цитотоксичность, иммунитет

Для цитирования: Ковалева О.В., Рашидова М.А., Синев В.В. и др. Les Liaisons dangereuses: парадоксальные результаты цитотоксической активности опухолевых макрофагов. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(1):31–40. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-31-40>

Les Liaisons dangereuses: the paradoxical outcomes of the cytotoxic activity of tumor macrophages*

O.V. Kovaleva, M.A. Rashidova, V.V. Sinyov, O.S. Malashenko, A.N. Gratchev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Olga Vladimirovna Kovaleva ovkovaleva@gmail.com

*В статье обобщены результаты, полученные в ходе выполнения работы по направлению исследований, появившемуся в результате обсуждения вопроса, заданного М.И. Давыдовым на ученом совете 26 сентября 2016 г.

*This article summarizes the results obtained from our work in the research direction that emerged as a result of a question raised by M.I. Davydov at the joint academic council in September 26, 2016.

The study of the role of the immune system in tumor progression has been ongoing for over a century, starting with Paul Ehrlich's hypothesis on its role in limiting the development of oncological diseases. The development of cancer immunology has confirmed this concept and identified mechanisms of complex interactions between immune system cells and both foreign agents and transformed cells within the organism. Macrophages, natural killers, and T-lymphocytes play key roles in destroying tumor cells. Among them, special attention is given to tumor-associated macrophages. Tumor cells can modulate macrophage activity, transforming them into cells with immunosuppressive properties that promote angiogenesis and extracellular matrix remodeling. As a result, the largest population of tumor-associated macrophages consists of cells with an anti-inflammatory/pro-tumor phenotype (M2).

Macrophages with an anti-inflammatory phenotype (M1) are characterized by the production of pro-inflammatory cytokines, reactive oxygen species, and strong cytotoxic activity. They can directly or indirectly destroy tumor cells by involving other immune cells. Traditionally, the cytotoxic activity of macrophages is considered an important mechanism in limiting tumor growth, but in some cases, it is insufficient for effective tumor control. Recent data suggest that tumor cells can develop defense mechanisms against macrophage cytotoxicity and acquire the ability to overcome it. Moreover, tumor cells resulting from interaction with cytotoxic macrophages possess other properties that provide growth advantages.

This review is dedicated to describing a new pro-tumor function of M1 macrophages, traditionally considered anti-tumor.

Keywords: macrophage, tumor, cytotoxicity, immunity

For citation: Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Sinyov V.V. et al. Les Liaisons dangereuses: the paradoxical outcomes of the cytotoxic activity of tumor macrophages. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(1):31–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-31-40>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время иммунотерапия считается одним из наиболее перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований. Современные достижения в этой области демонстрируют обнадеживающие результаты, включая повышение показателей общей выживаемости пациентов и увеличение частоты объективных ответов при различных типах опухолей [1]. Однако одним из ключевых ограничений данного метода является избирательная эффективность и развитие резистентности, что обусловлено как селекцией опухолевых клеток, способных противостоять цитотоксическому воздействию врожденного иммунитета, так и снижением активности иммунных эффекторов [2]. Глубокое понимание механизмов адаптации опухоли к иммунному давлению является необходимым условием для создания более эффективных стратегий противоопухолевого лечения.

Одним из немаловажных предиктивных факторов положительного ответа на иммунотерапию является состав микроокружения опухоли [3]. Оно представляет собой гетерогенную и динамичную систему, включающую стромальные компоненты, внеклеточный матрикс, сосудистую сеть, иммунные клетки и широкий спектр сигнальных молекул. Опухолевое микроокружение играет ключевую роль в регуляции роста, инвазии опухоли и метастазировании, создавая благоприятные условия для опухолевых клеток и способствуя их уходу из-под иммунологического надзора [4].

Среди клеток врожденного иммунитета, которые входят в состав опухолевого микроокружения, макрофаги являются доминирующей популяцией [5]. Одной из ключевых особенностей макрофагов служит их пластичность, т. е. способность изменять свой фенотип

и спектр функций в ответ на изменение состава микроокружения. На этом принципе построены многие терапевтические стратегии, направленные на перепрограммирование макрофагов в противоопухолевый фенотип [6]. Однако следует отметить, что на данный момент ни одна из названных стратегий не внедрена в клиническую практику, поскольку данные методы не дают хороших результатов или имеют крайне низкую эффективность. Возможно, цитотоксические макрофаги в опухоли — это не так хорошо, как считалось ранее?

Цель обзора — систематизация данных о проопухолевой функции противоопухолевых макрофагов.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРОФАГОВ

Макрофаги обладают высокой пластичностью и способны выполнять как противоопухолевые, так и проопухолевые функции. В ответ на действие цитокинов микроокружения опухоли они могут поляризоваться в классически активированные макрофаги (M1), обладающие цитотоксическими и провоспалительными свойствами, или в альтернативно активированные макрофаги (M2), характеризующиеся иммуномодулирующим, ангиогенным и тканереформирующим потенциалами [7, 8].

Макрофаги M1 индуцируются провоспалительным цитокином интерфероном γ (IFN γ) или активируются при взаимодействии с компонентами бактерий, такими как компонент бактериальной стенки липополисахарид (LPS). Они характеризуются выраженной продукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) IL-1 β , -6, -12, -23, фактора некроза опухоли (TNF)), активным синтезом монооксида азота (NO) и реактивных форм кислорода (ROS), что

способствует уничтожению патогенов и злокачественных клеток. Макрофаги M1 также экспрессируют большое количество молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II) и молекул коstimуляции (CD80, CD86), что усиливает их антигенпрезентирующую функцию и позволяет стимулировать адаптивный иммунитет [9, 10].

Макрофаги M2 формируются под воздействием IL-4 и IL-13, что приводит к экспрессии альтернативных маркеров, таких как CD206 (маннозный рецептор), CD163, FcγRI, -II, -III, CCL18 и др. [11]. Они продуцируют противовоспалительные цитокины (IL-10, IL-1RA, трансформирующий фактор роста β (TGF-β)), способствуют ангиогенезу за счет продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ремоделированию тканей, производя компоненты внеклеточного матрикса и ферменты для его перестройки (фибронектин, фактор XIIIa, матриксная металлопротеиназа (MMP) 12) [12, 13]. В литературе M2-макрофаги иногда подразделяются на несколько подтипов: M2a — индуцируются IL-4/IL-13, участвуют в заживлении ран и антипаразитарном иммунитете; M2b — продуцируют IL-10, но сохраняют некоторую воспалительную активность; M2c — активируются под действием IL-10 и TGF-β, обладают выраженной иммунорегуляторной функцией; M2d — участвуют в ангиогенезе и опухолевой прогрессии, ассоциированы с секрецией VEGF [14, 15].

Согласно результатам недавних исследований, несмотря на то, что бинарное деление на макрофаги M1 и M2 является в какой-то степени упрощенной концепцией, оно остается наиболее широко используемым и удобным инструментом для описания их функциональной поляризации. Альтернативные классификации, предлагающие выделение более детализированных подтипов, представляют собой частные случаи и фактически указывают на то, что каждый стимулирующий фактор, способный воздействовать на макрофаги, приводит к появлению у них уникальных особенностей. Также с учетом взаимодействия индивидуальных стимулов, вероятно, количество подтипов макрофагов может достигать нескольких сотен. Основная проблема сложных классификаций макрофагов заключается в их высокой вариабельности в зависимости от экспериментальных условий, типа ткани, источника и методики анализа. Кроме того, опухолевое микроокружение формирует смешанные популяции макрофагов с динамически изменяющимся фенотипом, что делает жесткую категоризацию затруднительной. В клинической и экспериментальной практике продолжает использоваться M1/M2-модель, поскольку она позволяет эффективно описывать ключевые различия про- и противоопухолевых функций макрофагов, а также разрабатывать терапевтические стратегии, направленные на их перепрограммирование.

МАКРОФАГИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОПУХОЛЬЮ

Проопухолевые функции макрофагов, ассоциированных с опухолью

Макрофаги, ассоциированные с опухолью (MAO), в большинстве случаев демонстрируют M2-подобный фенотип, способствуя опухолевой прогрессии путем подавления адаптивного иммунного ответа, стимуляции ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса [16]. Можно выделить несколько основных механизмов проопухолевой функции макрофагов, в числе которых:

- секреция факторов роста — продукция эпидермального фактора роста (EGF), VEGF и некоторых других цитокинов стимулирует пролиферацию и ангиогенез; продукция фактора, стимулирующего колонии макрофагов (CSF-1), поддерживает выживание и активность макрофагов в опухоли [17, 18];
- подавление противоопухолевого иммунитета — секреция иммуносупрессивных молекул (TGF-β, IL-10, аргиназы) снижает активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных NK-клеток (NK — естественные киллеры), экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) на поверхности макрофагов подавляет Т-клеточный ответ [19, 20];
- ангиогенез и ремоделирование тканей — секреция VEGF и матриксных металлопротеиназ (MMP) способствует формированию сосудистой сети опухоли, разрушение внеклеточного матрикса облегчает инвазию опухолевых клеток и метастазирование [21, 22];
- поддержка стволовых свойств опухолевых клеток — MAO взаимодействуют с опухолевыми стволовыми клетками, поддерживая их выживание, и способствует резистентности к терапии [23];
- способствование метастазированию — миграция макрофагов создает условия для формирования преметастатических ниш в отдаленных органах, подготавливая условия для закрепления опухолевых клеток, например, посредством сигнального пути GM-CSF-STAT5-AHR-PD-L1 [24, 25].

Более того, известно, что повышенная инфильтрация MAO в строме опухоли является маркером неблагоприятного прогноза при большинстве солидных опухолей [26]. Результаты исследования В. Yi и соавт. показали, что маркеры MAO и их пространственная локализация могут иметь различное прогностическое значение в случае рака легкого [27]. Понимание механизмов инфильтрации опухоли MAO способствует улучшению исходов лечения пациентов с данной патологией. Также оценена прогностическая значимость маркеров MAO, таких как CD68 и CD163, при плоскоклеточной карциноме головы и шеи. Результаты этих

исследований свидетельствуют о том, что МАО могут служить прогностическими факторами при данном заболевании [28]. В ходе метаанализа, посвященного роли МАО при раке предстательной железы, установлено, что высокая плотность этих клеток коррелирует с более низкими показателями выживаемости, большей градацией опухоли по шкале Глисона, а также наличием как регионарных, так и отдаленных метастазов. При этом наблюдалось увеличение количества МАО по мере прогрессирования заболевания [29].

Результаты исследований показали, что высокая плотность МАО является неблагоприятным прогностическим фактором при раке молочной железы. Кроме того, выявлена связь между повышенным содержанием МАО и более агрессивным фенотипом опухолевых клеток [30]. Данные метаанализа, посвященного оценке прогностической значимости МАО при раке яичников, продемонстрировали, что повышенное содержание М2 связано с худшим прогнозом и более поздними стадиями заболевания [31]. Также установлено, что большое количество М2-макрофагов в строме опухоли ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и при меланоме [32]. Эти макрофаги способствуют подавлению иммунного ответа и активному формированию новых сосудов, а также пролиферации и распространению опухолевых клеток из первичного очага. Кроме того, независимо от фенотипа, высокая концентрация макрофагов в опухолевой строме рака мочевого пузыря коррелирует с неблагоприятным прогнозом и выраженными негативными клинико-морфологическими характеристиками заболевания [33, 34]. В случае глиобластомы показано, что высокая плотность МАО в опухоли связана с худшим прогнозом. Эти макрофаги способствуют росту опухоли, ангиогенезу и подавлению иммунного ответа, создавая благоприятные условия для прогрессии опухолей данной локализации [35]. Неблагоприятная прогностическая роль МАО продемонстрирована также для почечно-клеточного рака [36, 37] и злокачественных опухолей, происходящих из оболочек периферических нервов [38].

Противоопухолевые функции макрофагов, ассоциированных с опухолью

В определенных условиях проопухолевые макрофаги могут выполнять противоопухолевые функции посредством следующих механизмов:

- реполяризации в М1-фенотип — под воздействием цитокинов (IFN γ , TNF) или терапевтических агентов (например, блокаторов иммунных чекпойнтов) макрофаги могут сменить фенотип с проопухолевого М2 на противоопухолевый М1 и, продуцируя ROS, начать уничтожать опухолевые клетки [39]. Однако этот механизм на сегодняшний день остается предметом дискуссий;
- фагоцитоза и презентации антигенов — даже макрофаги противовоспалительного фенотипа могут осуществлять захват частей опухолевых клеток

и презентировать опухолевые антигены, что способствует активации Т-клеточного ответа; улучшение антигенпрезентирующей функции макрофагов (например, за счет стимуляции Толл-подобных рецепторов (TLR) или модуляции экспрессии МНС-II) может усилить их противоопухолевую активность [12];

- регуляции иммунного ответа через взаимодействие с другими клетками — взаимодействие макрофагов с NK-клетками и CD8⁺-Т-лимфоцитами может способствовать усилению противоопухолевого иммунитета [40]; определенные подтипы М2-макрофагов могут продуцировать IL-12, обеспечивая активацию цитотоксических Т-клеток [41];
- участия в ремоделировании опухолевого микроокружения — в определенных условиях макрофаги могут снижать гипоксию в опухолевой ткани, что делает ее более уязвимой к терапии; некоторые макрофаги способны подавлять ангиогенез (например, через продукцию ангиостатических факторов, таких как тромбоспондин-1) [42].

В литературе описан ряд опухолей (в основном желудочно-кишечного тракта), для которых высокая инфильтрация макрофагами ассоциирована с благоприятным прогнозом [43]. Результаты исследований колоректального рака и рака пищевода показали, что большая плотность МАО, особенно М2-фенотипа, может коррелировать с более высокими показателями выживаемости пациентов [44, 45]. Предполагается, что в этом контексте МАО способствуют противоопухолевому иммунному ответу и ограничению прогрессии опухоли [45]. В случае опухолей желудочно-кишечного тракта влияние М2-макрофагов на прогноз заболевания может быть обусловлено взаимодействием с резидентным микробиомом. Каким образом он способен влиять на функции макрофагов? Одним из возможных путей этого является активация врожденного иммунитета через TLR-рецепторы. Компоненты микробиоты, такие как LPS, пептидогликаны и экзополисахариды, могут активировать TLR макрофагов [46]. Например, активация TLR4 приводит к активации макрофагов и реполяризации из проопухолевого М2-фенотипа в противоопухолевый М1-фенотип и продукции провоспалительных цитокинов (IL-12, TNF) [47]. Такой механизм задействован при использовании противоопухолевой вакцины, разработанной в конце XIX в. американским хирургом-онкологом Уильямом Коли. Еще одним механизмом является воздействие метаболитов микробиоты: короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), такие как бутират, ацетат и пропионат, регулируют воспаление и могут усиливать противоопухолевую активность макрофагов, а метаболиты *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* способны снижать иммуносупрессию опухолевого микроокружения [48, 49]. Также некоторые роды бактерий в целом, например *Clostridium* и *Bacteroides*, изменяют продукцию цитокинов IL-10 и TGF- β

макрофагами, что ведет к снижению иммуносупрессии в микроокружении опухоли [50]. В целом определенные микробные сообщества могут способствовать изменению функциональной активности М2-макрофагов, которые, в свою очередь, участвуют в подавлении хронического воспаления и поддержании тканевого гомеостаза, что в ряде случаев ограничивает прогрессию опухоли. Таким образом, взаимодействие резидентного микробиома и МАО способно положительно влиять на течение заболевания.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ МАКРОФАГИ

Противоопухолевая функция макрофагов

Цитотоксическая активность макрофагов позволяет им уничтожать опухолевые клетки как напрямую, так и опосредованно. Прямые механизмы цитотоксичности включают фагоцитоз, выработку провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, таких как NO и активные формы кислорода, которые запускают процессы программируемой клеточной гибели в клетке-мишени. Кроме того, макрофаги привлекают в зону воспаления клетки адаптивного иммунитета, включая Т-лимфоциты [47].

Механизмы цитотоксической активности макрофагов могут быть разделены на контактзависимые и независимые от прямого контакта с клеткой-мишенью. Контактнезависимый механизм цитотоксической активности макрофагов осуществляется без прямого физического контакта макрофагов с клетками-мишенями [6]. Вместо этого макрофаги используют растворимые молекулы (цитокины, хемокины, активные формы кислорода), которые они секретируют. Макрофаги способны продуцировать широкий спектр растворимых молекул, включая провоспалительные цитокины (TNF, IL-1 β , IL-6), хемокины и активные формы кислорода (например, супероксидный радикал, NO). Эти биологически активные вещества играют ключевую роль в регуляции деятельности клеток-мишеней. Они способны изменять их функциональное состояние, способствуя активации различных сигнальных путей, которые могут либо поддерживать клеточную активность, либо запускать механизмы гибели клеток. Одним из таких механизмов является индуцированный оксидативный стресс. Активные формы кислорода и азота могут накапливаться в клетках-мишенях, приводя к повреждению их мембран, ДНК и других критически важных внутриклеточных компонентов. В конечном счете эти повреждения приводят к программируемой клеточной гибели (апоптозу). Кроме того, при взаимодействии с различными клетками иммунной системы, включая Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки, макрофаги способны продуцировать специфические лимфокины. Среди них выделяют фактор активации макрофагов (MAF) и фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), которые не только усиливают функциональную активность самих макрофагов, но и повышают их цито-

токсические свойства, что позволяет им более эффективно уничтожать патогены и атипичные клетки, а также координировать иммунный ответ в целом [51, 52].

Лимфокины могут активировать макрофаги через их рецепторы, что приводит к усилению продукции цитокинов и других медиаторов воспаления, усиливая тем самым процесс клеточной гибели клеток-мишеней. В некоторых случаях контактнезависимая цитотоксичность может быть опосредована активацией комплемента. В этом случае компоненты комплемента, такие как C3, могут связываться с поверхностью опухолевых клеток, что способствует их опсонизации. Она, в свою очередь, активирует макрофаги через рецепторы комплемента (CR3 и CR4), что усиливает их фагоцитарную активность и приводит к уничтожению клеток-мишеней [53].

Макрофаги способны взаимодействовать с различными клетками иммунной системы, включая Т-лимфоциты, посредством обмена сигнальными молекулами — цитокинами. Такое взаимодействие играет большую роль в модуляции их функциональной активности, усиливая цитотоксический потенциал макрофагов без необходимости непосредственного контакта с клетками-мишенями. Одним из примеров данной регуляции является секреция Т-лимфоцитами цитокинов, таких как IL-15. Этот фактор активирует макрофаги, усиливая их способность к уничтожению опухолевых клеток, что способствует более эффективному противоопухолевому иммунному ответу [54].

Контактзависимый механизм цитотоксической активности макрофагов включает их взаимодействие с клетками-мишенями через прямой физический контакт. В этом процессе макрофаги используют свои рецепторы для распознавания и уничтожения опухолевых или инфицированных клеток. Ключевые аспекты контактзависимой цитотоксической активности макрофагов включают антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и фагоцитоз [55]. ADCC — это механизм, при котором макрофаги уничтожают клетки-мишени с помощью антител, связанных с их поверхностью. В этом процессе большую роль играют Fc-рецепторы на поверхности макрофагов. Когда антитела связываются с антигенами на опухолевых клетках, их Fc-фрагмент становится доступным для Fc-рецепторов макрофагов. Это взаимодействие активирует макрофаги и запускает механизм фагоцитоза [56]. Связь антител с клетками-мишенями не только облегчает их поглощение макрофагами, но и активирует другие механизмы цитотоксичности, включая высвобождение различных медиаторов, таких как активные формы кислорода и азота, которые могут повреждать клетки-мишени [56]. Также в этот процесс вовлекаются различные цитокины, например IL-15, -18, -2, которые могут усилить активность макрофагов и повысить эффективность уничтожения опухолевых клеток. ADCC играет большую роль и в механизмах действия ряда иммунотерапевтических препаратов, основанных

на моноклональных антителах. Эти препараты, связываясь с опухолевыми клетками, могут усиливать процесс ADCC, направляя иммунный ответ против злокачественных клеток [57, 58].

Иногда контактзависимая цитотоксичность может осуществляться без участия антител. В таких случаях макрофаги используют другие рецепторы для распознавания и уничтожения опухолевых клеток. Например, макрофаги могут взаимодействовать с опухолевыми клетками через определенные молекулы на их поверхности (например, рецепторы распознавания паттернов (PRRs)), что инициирует процесс фагоцитоза или клеточной гибели [59]. Данные о механизме антителонезависимой цитотоксической активности макрофагов пока ограничены.

Таким образом, основная роль макрофагов в опухолевом микроокружении заключается в обеспечении противоопухолевого иммунного ответа. Рекрутированные моноциты сначала дифференцируются в M1-макрофаги, которые выделяют различные воспалительные медиаторы, способствующие активации иммунной системы. Некоторые из этих молекул могут инициировать положительные обратные связи. Например, IL-12, продуцируемый M1-макрофагами, активирует NK- и дендритные клетки, что, в свою очередь, стимулирует продукцию IFN γ , усиливая цитотоксический эффект макрофагов. Это выражается в увеличении синтеза активных форм кислорода и NO, что способствует активации апоптоза в клетке-мишени.

Проопухолевая функция макрофагов

Несмотря на то что M1-макрофаги традиционно ассоциируются с противоопухолевой активностью благодаря их способности секретировать провоспалительные цитокины, их цитотоксическая активность может оказывать и проопухолевый эффект. Например, они способны активировать регуляторные Т-клетки (Treg) и миелоидные супрессорные клетки (MDSC), что может привести к подавлению противоопухолевого иммунного ответа и опухолевой прогрессии. Кроме того, под воздействием IFN γ макрофаги начинают экспрессировать IDO1, что может содействовать подавлению активности Т-лимфоцитов [60, 61]. Кроме того, TNF активирует ангиогенез, пролиферацию, инвазию и метастазирование определенных типов опухолевых клеток, что связано с активацией сигнального пути транскрипционного ядерного фактора κ B (NF- κ B). Например, TNF вызывает потерю экспрессии белка gp100 в клетках меланомы, в то время как уровень рецептора фактора нейтрофилов (NGFR) повышается. Это влияет на опухолевые клетки, поскольку NGFR может инактивировать опухолевый супрессор p53, и его повышенная экспрессия коррелирует с агрессивным поведением опухоли [62]. TNF также способствует формированию микроокружения, которое благоприятствует опухолевому росту, привлекая эндотелиальные клетки, фибробласты и перитциты. MMR,

секретируемые цитотоксическими макрофагами, способствуют инвазии и метастазированию опухоли [63]. Активные формы кислорода, NO и различные провоспалительные цитокины, такие как IL-6, TNF и IFN γ , могут вызывать мутации в опухолевых клетках и их микроокружении [64].

На сегодняшний день сохраняется исторически сложившаяся парадигма поляризации макрофагов на фенотипы M1 и M2, согласно которой макрофаги M1 обладают выраженной цитотоксической активностью и участвуют в противоопухолевом иммунном ответе, тогда как M2-макрофаги, напротив, способствуют росту и прогрессированию опухоли [65]. Кроме того, активно исследуются ассоциированные с макрофагами подходы к противоопухолевой терапии, направленные на перепрограммирование M2-макрофагов в фенотип M1, что рассматривается как перспективная стратегия для подавления роста злокачественных новообразований [16]. Однако все больше научных данных свидетельствует о том, что M1-макрофаги не всегда оказывают противоопухолевое действие. В ряде случаев они могут способствовать прогрессии опухоли, создавая условия, благоприятствующие ее росту и распространению.

Результаты наших исследований, посвященных изучению фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы, а также резидентного микробиома опухолей, позволили выдвинуть гипотезу о проопухолевой функции макрофагов M1. Мы предположили, что они могут способствовать прогрессии опухоли за счет селекции клеток с повышенной злокачественностью, обладающих устойчивостью к их цитотоксическому воздействию. Нами разработана и создана уникальная клеточная модель, позволяющая получать опухолевые клетки различных гистологических типов, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов, активируемой различными лигандами Толл-подобных и NOD-рецепторов [66]. Полученные в результате отбора устойчивые сублинии опухолевых клеток продемонстрировали усиление злокачественного фенотипа как *in vivo*, так и *in vitro*. Так, данные клетки характеризовались повышенной скоростью пролиферации *in vitro*.

Результаты экспериментальных исследований на животных моделях показали, что опухолевые клетки, обладающие устойчивостью к цитотоксическому воздействию макрофагов, отличаются более агрессивным поведением. В частности, они продемонстрировали ускоренный рост подкожных ксенографтов по сравнению с клетками исходной линии, что указывает на их повышенный злокачественный потенциал. Опухоли, сформированные резистентными к цитотоксическому действию макрофагов клетками, характеризовались большим размером, более выраженной васкуляризацией и наличием обширных очагов некроза, что свидетельствует об их высокой степени злокачественности. Интересно, что в таких опухолях наблюдалось снижение количества резидентных макрофагов, что может

указывать на изменение состава опухолевого микроокружения в сторону уменьшения содержания клеток врожденного иммунитета. Таким образом, анализ клеточных характеристик как *in vitro*, так и *in vivo* показал, что приобретение опухолевыми клетками резистентности к цитотоксическому воздействию макрофагов оказывает схожее опухоль-промотирующее действие на различные клеточные линии, способствуя формированию более злокачественного фенотипа [67].

Проведенный далее транскриптомный анализ впервые выявил изменения в регуляции ключевых сигнальных путей в клетках рака легкого, устойчивых к цитотоксическому действию макрофагов. Каждый из этих путей может вносить свой вклад в усиление пролиферативных свойств опухолевых клеток, способствуя повышению злокачественного потенциала. На основании полученных данных удалось идентифицировать ряд генов-мишеней, отвечающих за приобретение опухолевыми клетками устойчивости к цитотоксическому действию макрофагов.

Исследование молекулярных механизмов формирования устойчивости опухолевых клеток к цитотоксической активности макрофагов показало, что одним из ключевых факторов, участвующих в этом процессе, является растворимая форма TNF. Именно она в значительной степени определяет цитотоксический потенциал макрофагов и в ряде случаев способствует развитию иммунологической толерантности опухолевых клеток. Полученные результаты позволяют предположить, что таргетное подавление активности TNF может представлять собой перспективный терапевтический подход для преодоления лекарственной устойчивости опухоли в рамках иммунотерапии.

Результаты последних исследований согласуются с полученными нами данными и показывают, что макрофаги M1, традиционно считающиеся противоопухолевыми клетками, могут в некоторых случаях оказывать проопухолевый эффект, усиливая инвазивность и пролиферацию опухолевых клеток через активацию различных сигнальных путей.

Результаты одного исследования, выполненного на модели меланомы, показали, что кондиционированная среда от M1-макрофагов способствует инвазивности опухолевых клеток. Это происходит через активацию сигнального пути TNFR–NF-κB, который является ключевым фактором регуляции клеточной миграции и инвазии. NF-κB участвует в активации ряда генов, которые контролируют экспрессию MMP и других молекул, задействованных в разрушении межклеточного матрикса и миграции клеток. Результат этого взаимодействия – увеличение способности опухолевых клеток проникать в окружающие ткани, что способствует их метастазированию. Таким образом, макрофаги M1 могут участвовать в процессе метастазирования, что является неожиданным для традиционной парадигмы их противоопухолевой активности [68].

Аналогичные данные получены в исследовании гепатоцеллюлярной карциномы. Кондиционированная среда от M1-макрофагов стимулировала пролиферацию опухолевых клеток. В данном случае активация сигнального пути NF-κB обеспечивала повышенные пролиферацию и антиапоптотическую активность опухолевых клеток, что вызывало активацию молекул, которые способствовали продвижению клеток через клеточный цикл, увеличивая число клеток в фазах S и G2/M. Этот процесс содействовал росту опухоли и ее прогрессии, что еще раз

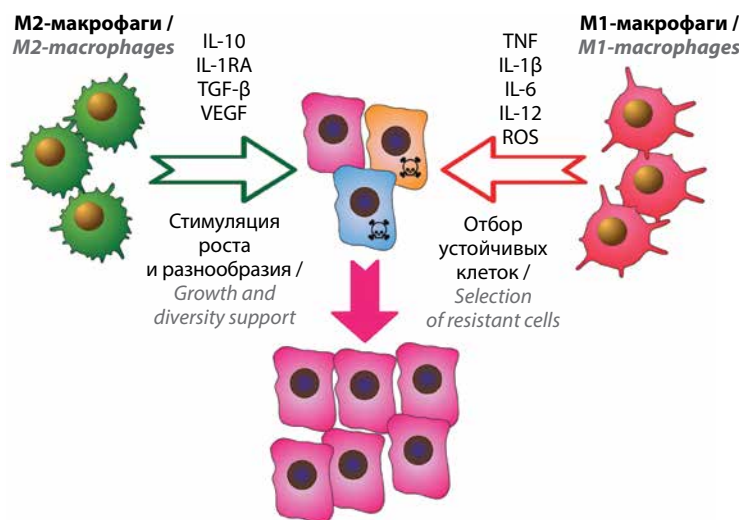


Рис. 1. Комплексное влияние макрофагов на опухолевые клетки. IL – интерлейкин; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; TNF – фактор некроза опухоли; ROS – реактивные формы кислорода

Fig. 1. The complex impact of macrophages on tumor cells. IL – interleukin; TGF-β – transforming growth factor β; VEGF – vascular endothelial growth factor; TNF – tumor necrosis factor; ROS – reactive oxygen species

подтверждает важность NF-κB в механизмах проопухолевой активности макрофагов M1 [69].

Кроме того, в случае рака желудка установлено, что кондиционированная M1-макрофагами среда также стимулирует пролиферацию опухолевых клеток. Это указывает на то, что макрофаги данного фенотипа могут поддерживать рост и развитие опухолей, даже при других типах рака, не только в моделях меланомы и гепатоцеллюлярной карциномы, и что роль активированных макрофагов в микроокружении опухоли более сложна, чем считалось ранее [70].

Наконец, результаты исследования, посвященного плоскоклеточному раку слизистой оболочки рта, продемонстрировали, что макрофаги M1 усиливают выживаемость и инвазивность опухолевых клеток, активируя рецептор ErbB2. Этот рецептор, который является членом семейства рецепторных тирозинкиназ, играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, выживаемости и инвазии. Под воздействием активации ErbB2 макрофаги усиливают прогрессию опухоли, что подтверждает их способность не только стимулировать метастазирование, но и поддерживать выживаемость опухолевых клеток [71].

Комплексное влияние макрофагов на опухолевые клетки представлено на рис. 1.

Результаты исследований последних лет показывают, что M1-макрофаги могут играть более сложную и противоречивую роль в опухолевом процессе. В то время как они традиционно считаются клетками, способными подавлять рост опухоли, в некоторых случаях их активированные формы способствуют инвазивности, пролиферации и выживаемости опухолевых клеток посредством различных механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия роль иммунной системы в опухолевом процессе привлекает все большее внимание исследователей, что связано с достижениями в областях онкоиммунологии и иммунотерапии. Макрофаги, наряду с другими клетками иммунной системы, имеют большое значение во взаимодействии с опухолевыми клетками, что способствует как их уничтожению, так и опухолевой прогрессии. Однако природные механизмы этого взаимодействия гораздо более сложны и многогранны, чем считалось ранее. Опухолевые клетки могут перепрограммировать иммунные клетки и подавлять их противоопухолевую активность, а также развивать устойчивость к цитотоксическому воздействию макрофагов.

Результаты последних исследований свидетельствуют о важности пересмотра традиционного понимания роли макрофагов в прогрессии опухоли. Они не только содействуют уничтожению опухолевых клеток, но и участвуют в отборе более злокачественных клеток, усиливая их инвазивность и способность к метастазированию. Эти данные объясняют неэффективность в ряде случаев подходов, нацеленных на репрограммирование макрофагов в цитотоксические клетки. В связи с этим необходимость пересмотра и адаптации стратегии опосредованной макрофагами терапии становится особенно актуальной. Важно сосредоточиться на комплексных подходах, которые могут включать не только перепрограммирование макрофагов, но и снижение их количества в опухолевом микроокружении в целом, что может улучшить результаты противоопухолевого лечения и значительно повысить эффективность иммунотерапевтических методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liu C., Yang M., Zhang D. et al. Clinical cancer immunotherapy: current progress and prospects. *Front Immunol* 2022;13:961805. DOI: 10.3389/fimmu.2022.961805
2. Wang S., Xie K., Liu T. Cancer immunotherapies: from efficacy to resistance mechanisms – not only checkpoint matters. *Front Immunol* 2021;12:690112. DOI: 10.3389/fimmu.2021.690112
3. Murciano-Goroff Y.R., Warner A.B., Wolchok J.D. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. *Cell Res* 2020;30(6):507–19. DOI: 10.1038/s41422-020-0337-2
4. Wang Q., Shao X., Zhang Y. et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Med* 2023;12(10):11149–65. DOI: 10.1002/cam4.5698
5. Franklin R.A., Li M.O. Ontogeny of tumor-associated macrophages and its implication in cancer regulation. *Trends Cancer* 2016;2(1):20–34. DOI: 10.1016/j.trecan.2015.11.004
6. Mantovani A., Allavena P., Marchesi F., Garlanda C. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21(11):799–820. DOI: 10.1038/s41573-022-00520-5
7. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H. et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol* 2018;233(9):6425–40. DOI: 10.1002/jcp.26429
8. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Ann Rev Pathol* 2020;15:123–47. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718
9. Yunna C., Mengru H., Lei W., Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol* 2020;877:173090. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090
10. Chen S., Saeed A., Liu Q. et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):207. DOI: 10.1038/s41392-023-01452-1
11. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kothe K. et al. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology* 2006;211(6–8):473–86. DOI: 10.1016/j.imbio.2006.05.017
12. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm* 2015;2015:816460. DOI: 10.1155/2015/816460
13. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Utikal J., Goerdts S. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages. *Scand J Immunol* 2005;61(1):10–7. DOI: 10.1111/j.0300-9475.2005.01524.x

14. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004;25(12):677–86.
15. Strizova Z., Benesova I., Bartolini R. et al. M1/M2 macrophages and their overlaps – myth or reality? *Clin Sci (Lond)* 2023;137(15):1067–93. DOI: 10.1042/CS20220531
16. Boutilier A.J., Elsawa S.F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment. *Int J Mol Sci* 2021;22(13):6995. DOI: 10.3390/ijms22136995
17. Lai Y.S., Wahyuningtyas R., Aui S.P., Chang K.T. Autocrine VEGF signalling on M2 macrophages regulates PD-L1 expression for immunomodulation of T cells. *J Cell Mol Med* 2019;23(2):1257–67. DOI: 10.1111/jcmm.14027
18. Jones C.V., Ricardo S.D. Macrophages and CSF-1: implications for development and beyond. *Organogenesis* 2013;9(4):249–60. DOI: 10.4161/org.25676
19. Kratochvill F., Neale G., Haverkamp J.M. et al. TNF counterbalances the emergence of M2 tumor macrophages. *Cell Rep* 2015;12 (11):1902–14. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.033
20. Li W., Wu F., Zhao S. et al. Correlation between PD-1/PD-L1 expression and polarization in tumor-associated macrophages: a key player in tumor immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2022;67:49–57. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.004
21. Zajac E., Schweighofer B., Kupriyanova T.A. et al. Angiogenic capacity of M1- and M2-polarized macrophages is determined by the levels of TIMP-1 complexed with their secreted proMMP-9. *Blood* 2013;122(25):4054–67. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501494
22. Kerneur C., Cano C.E., Olive D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer. *Front Immunol* 2022;13:1026954. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1026954
23. Chen W., Chen M., Hong L. et al. M2-like tumor-associated macrophage-secreted CCL2 facilitates gallbladder cancer stemness and metastasis. *Exp Hematol Oncol* 2024;13(1):83. DOI: 10.1186/s40164-024-00550-2
24. Jiang X., Wang J., Lin L. et al. Macrophages promote pre-metastatic niche formation of breast cancer through aryl hydrocarbon receptor activity. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1):352. DOI: 10.1038/s41392-024-02042-5
25. Wang Y., Jia J., Wang F. et al. Pre-metastatic niche: formation, characteristics and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1):236. DOI: 10.1038/s41392-024-01937-7
26. Xu Y., Wang X., Liu L. et al. Role of macrophages in tumor progression and therapy (review). *Int J Oncol* 2022;60(5):57. DOI: 10.3892/ijo.2022.5347
27. Yi B., Cheng Y., Chang R. et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages polarization markers in lung cancer: a pooled analysis of 5105 patients. *Biosci Rep* 2023;43(2):BSR20221659. DOI: 10.1042/BSR20221659
28. Troiano G., Caponio V.C.A., Adipietro I. et al. Prognostic significance of CD68(+) and CD163(+) tumor associated macrophages in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2019;93:66–75. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.019
29. Cortese N., Carriero R., Laghi L. et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages: past, present and future. *Seminars Immunol* 2020;48:101408. DOI: 10.1016/j.smim.2020.101408
30. Allison E., Edirimanne S., Matthews J., Fuller S.J. Breast cancer survival outcomes and tumor-associated macrophage markers: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Ther* 2023;11(1):27–48. DOI: 10.1007/s40487-022-00214-3
31. Yuan X., Zhang J., Li D. et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;147(1):181–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.007
32. Harjes U. Educating macrophages in melanoma. *Nat Rev Cancer* 2021;21(1):4. DOI: 10.1038/s41568-020-00317-x
33. Qi D., Lu Y., Qu H. et al. Independent prognostic value of CLDN6 in bladder cancer based on M2 macrophages related signature. *iScience* 2024;27(3):109138. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109138
34. Yang G., Zhang L., Liu M. et al. CD163⁺ macrophages predict a poor prognosis in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* 2019;37(12):2721–6. DOI: 10.1007/s00345-018-02618-1
35. Montemurro N., Pahwa B., Tayal A. et al. Macrophages in recurrent glioblastoma as a prognostic factor in the synergistic system of the tumor microenvironment. *Neurol Int* 2023;15(2):595–608. DOI: 10.3390/neurolint15020037
36. Ковалева О.В., Грачев А.Н., Макарова Э.И. и др. Прогностическая значимость sPD-1/sPD-L1 при раке почки в зависимости от фенотипа опухолевых и стромальных клеток. *Онкоурология* 2022;18(2):17–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28
37. Kovaleva O.V., Gratchev A.N., Makarova E.I. et al. Prognostic significance of sPD-1/sPD-L1 in renal cancer depending on the phenotype of tumor and stromal cells. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):17–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28
38. Kovaleva O.V., Podlesnaya P., Sorokin M. et al. Macrophage phenotype in combination with tumor microbiome composition predicts RCC patients' survival: a pilot study. *Biomedicines* 2022;10(7):1516. DOI: 10.3390/biomedicines10071516
39. Абдулжалиев А.Т., Булычева И.В., Ковалева О.В. и др. Экспрессия PD-L1 и PU.1 в злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2023;12(2). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.44-53
40. Abdulhaliev A.T., Bulycheva I.V., Kovaleva O.V. et al. Expression of PD-L1 and PU.1 in malignant tumors from the membranes of peripheral nerves. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology* 2023;12(2). (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.44-53
41. Khan S.U., Khan M.U., Azhar Ud Din M. et al. Reprogramming tumor-associated macrophages as a unique approach to target tumor immunotherapy. *Front Immunol* 2023;14:1166487. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1166487
42. Li M., Jiang P., Wei S. et al. The role of macrophages-mediated communications among cell compositions of tumor microenvironment in cancer progression. *Front Immunol* 2023;14:1113312. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1113312
43. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J. et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol* 2019;106(2):345–58. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR
44. Martin-Manso G., Galli S., Ridnour L.A. et al. Thrombospondin 1 promotes tumor macrophage recruitment and enhances tumor cell cytotoxicity of differentiated U937 cells. *Cancer Res* 2008;68(17):7090–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0643
45. Shikanai S., Yamada N., Yanagawa N. et al. Prognostic impact of tumor-associated macrophage-related markers in patients with adenocarcinoma of the lung. *Ann Surg Oncol* 2023;30(12):7527–37. DOI: 10.1245/s10434-023-13384-9
46. Li J., Li L., Li Y. et al. Tumor-associated macrophage infiltration and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(7):1203–10. DOI: 10.1007/s00384-020-03593-z
47. Kovaleva O.V., Rashidova M.A., Samoilova D.V. et al. Immunosuppressive phenotype of esophagus tumors stroma. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2020;2020:5424780. DOI: 10.1155/2020/5424780
48. El-Zayat S.R., Sibai H., Mannaa F.A. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent* 2019;43(1):187. DOI: 10.1186/s42269-019-0227-2
49. Wang N., Liang H., Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol* 2014;5:614. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00614

48. Zhao X., Zhao J., Li D. et al. Akkermansia muciniphila: a potential target and pending issues for oncotherapy. *Pharm Res* 2023;196:106916. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106916
49. Xu S., Xiong Y., Fu B. et al. Bacteria and macrophages in the tumor microenvironment. *Front Microbiol* 2023;14:1115556. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1115556
50. Zhou D., Li Y. Gut microbiota and tumor-associated macrophages: potential in tumor diagnosis and treatment. *Gut Microbes* 2023;15(2):2276314. DOI: 10.1080/19490976.2023.2276314
51. Albina J.E., Reichner J.S. Role of nitric oxide in mediation of macrophage cytotoxicity and apoptosis. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17(1):39–53. DOI: 10.1023/a:1005904704618
52. De Groot J.W., De Weger R.A., Vandebruijn R.J., Den Otter W. Differences in the induction of macrophage cytotoxicity by the specific T lymphocyte factor, specific macrophage arming factor (SMAF), and the lymphokine, macrophage activating factor (MAF). *Immunobiology* 1989;179(2–3):131–44. DOI: 10.1016/s0171-2985(89)80012-9
53. Reis E.S., Mastellos D.C., Ricklin D. et al. Complement in cancer: untangling an intricate relationship. *Nat Rev Immunol* 2018;18(1):5–18. DOI: 10.1038/nri.2017.97
54. Watkins S.K., Li B., Richardson K.S. et al. Rapid release of cytoplasmic IL-15 from tumor-associated macrophages is an initial and critical event in IL-12-initiated tumor regression. *Eur J Immunol* 2009;39(8):2126–35. DOI: 10.1002/eji.200839010
55. Weiskopf K., Weissman I.L. Macrophages are critical effectors of antibody therapies for cancer. *MAbs* 2015;7(2):303–10. DOI: 10.1080/19420862.2015.1011450
56. Gogesch P., Dudek S., van Zandbergen G. et al. The role of Fc receptors on the effectiveness of therapeutic monoclonal antibodies. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8947. DOI: 10.3390/ijms22168947
57. Hubert P., Amigorena S. Antibody-dependent cell cytotoxicity in monoclonal antibody-mediated tumor immunotherapy. *Oncoimmunology* 2012;1(1):103–5. DOI: 10.4161/onc.1.1.17963
58. Zahavi D., AlDeghaither D., O'Connell A., Weiner L.M. Enhancing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: a strategy for improving antibody-based immunotherapy. *Antib Ther* 2018;1(1):7–12. DOI: 10.1093/abt/tby002
59. Zhang X., Mosser D.M. Macrophage activation by endogenous danger signals. *J Pathol* 2008;214(2):161–78. DOI: 10.1002/path.2284
60. Munn D.H., Shafizadeh E., Attwood J.T. et al. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med* 1999;189(9):1363–72. DOI: 10.1084/jem.189.9.1363
61. Meireson A., Devos M., Brochez L. IDO expression in cancer: different compartment, different functionality? *Front Immunol* 2020;11:531491. DOI: 10.3389/fimmu.2020.531491
62. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin* 2008;29(11):1275–88. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2008.00889.x
63. Das A., Monteiro M., Barai A. et al. MMP proteolytic activity regulates cancer invasiveness by modulating integrins. *Sci Rep* 2017;7(1):14219. DOI: 10.1038/s41598-017-14340-w
64. El-Kenawi A., Ruffell B. Inflammation, ROS, and mutagenesis. *Cancer Cell* 2017;32(6):727–9. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.11.015
65. Liu J., Geng X., Hou J., Wu G. New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer Cell Int* 2021;21(1):389. DOI: 10.1186/s12935-021-02089-2
66. Podlesnaya P.A., Kovaleva O.V., Petrenko A.A., Gratchev A.N. Cytotoxic activity of macrophages as a tumor malignancy factor. *Bull Exp Biol Med* 2022;174(1):147–51. DOI: 10.1007/s10517-022-05664-3
67. Kovaleva O.V., Podlesnaya P.A., Vasileva M.V. et al. Transcriptome of lung cancer cells resistant to the cytotoxic activity of macrophages. *Dokl Biochem Biophys* 2022;507(1):312–7. DOI: 10.1134/S160767292205009X
68. Kainulainen K., Takabe P., Heikkinen S. et al. M1 Macrophages induce protumor inflammation in melanoma cells through TNFR-NF-kappaB signaling. *J Invest Dermatol* 2022;142(11):3041–51e10. DOI: 10.1016/j.jid.2022.04.024
69. Sharen G., Cheng H., Hu X. et al. M1-like tumor-associated macrophages enhance proliferation and anti-apoptotic ability of liver cancer cells via activating the NF-kappaB signaling pathway. *Mol Med Rep* 2022;26(5):331. DOI: 10.3892/mmr.2022.12847
70. Zhou Y., Xia L., Liu Q. et al. Induction of pro-inflammatory response via activated macrophage-mediated NF-kappaB and STAT3 pathways in gastric cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2018;47(4):1399–410. DOI: 10.1159/000490829
71. Lv C., Li S., Zhao J. et al. M1 macrophages enhance survival and invasion of oral squamous cell carcinoma by inducing GDF15-mediated ErbB2 phosphorylation. *ACS Omega* 2022;7(13):11405–14. DOI: 10.1021/acsomega.2c00571

Вклад авторов

О.В. Ковалева: обзор литературы по теме статьи, проведение системного анализа, редактирование;
М.А. Рашидова, В.В. Синева, О.С. Малащенко: анализ данных литературы, написание текста статьи;
А.Н. Грачев: написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contributions

O.V. Kovaleva: literature review on the topic of the article, system analysis, editing;
M.A. Rashidova, V.V. Sinev, O.S. Malashenko: analysis of literature data, article writing;
A.N. Gratchev: article writing, preparing the illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>
М.А. Рашидова / M.A. Rashidova: <https://orcid.org/0000-0002-3267-4232>
В.В. Синева / V.V. Sinyov: <https://orcid.org/0000-0001-5105-5763>
О.С. Малащенко / O.S. Malashenko: <https://orcid.org/0009-0006-7262-990X>
А.Н. Грачев / A.N. Gratchev: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-15-00356; https://rscf.ru/prjcard_int?24-15-00356).
Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-15-00356; https://rscf.ru/prjcard_int?24-15-00356).

Статья поступила: 03.02.2025. **Принята к публикации:** 21.02.2025. **Опубликована онлайн:** 05.04.2025.

Article submitted: 03.02.2025. **Accepted for publication:** 21.02.2025. **Published online:** 05.04.2025.