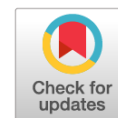


DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved112576>

Обзорная статья

## Особенности микроокружения онкоурологических опухолей

О.Е. Молчанов<sup>1</sup>, Д.Н. Майстренко<sup>1</sup>, Д.А. Гранов<sup>1</sup>, И.Ю. Лисицын<sup>1</sup>, А.А. Романов<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Сортавальская центральная районная больница, Сортавала, Республика Карелия, Россия

Взаимодействие опухолевых клеток, особенно если они представляют собой стволовые или покоящиеся, с миелоидными и лимфоидными компонентами, а также продуцентами экстрацеллюлярного матрикса, приводит к формированию патологического микроокружения, обуславливающего резистентность ко многим вариантам системного лечения. Цель работы — представить современные литературные и собственные данные, касающиеся особенностей состава и структуры микроокружения при опухолях почки, предстательной железы и мочевого пузыря.

В статье представлены данные о составе и взаимодействии различных субпопуляций клеток в микроокружении опухоли, а также о роли стволовых опухолевых клеток в его формировании. Описаны дефекты сигнальных путей и потенциальные мишени для создания препаратов, направленных на стволовые опухолевые клетки, а также механизм взаимодействия опухоли и иммунной системы в процессе канцерогенеза. Подробно разобраны подходы к оценке типа микроокружения с целью индивидуализации лечения. Приведены собственные данные о характере распределения субпопуляций лимфоцитов и супрессорных клеток миелоидного происхождения у больных с метастатическими формами опухолей мочеполового тракта. Обозначены варианты использования данных о структуре микроокружения с целью оптимизации лечебной тактики у онкологических больных.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак; уротелиальный рак; рак предстательной железы; микроокружение; иммуноонкология; стволовые опухолевые клетки; третичные лимфоидные органы.

### Как цитировать:

Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А., Лисицын И.Ю., Романов А.А. Особенности микроокружения онкоурологических опухолей // Урологические ведомости. 2022. Т. 12. № 4. С. 313–331. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved112576>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved112576>

Review Article

## Features of the microenvironment of oncurological tumors

Oleg E. Molchanov<sup>1</sup>, Dmitriy N. Maistrenko<sup>1</sup>, Dmitriy A. Granov<sup>1</sup>,  
Igor Yu. Lisitsyn<sup>1</sup>, Aleksandr A. Romanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Pesochnyi village, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Sortavala Central District Hospital, Sortavala, Republic of Karelia, Russia

The interaction of tumor cells, especially if they are stem or resting, with myeloid and lymphoid components, as well as extracellular matrix producers, leads to the formation of a pathological microenvironment that causes resistance to many systemic treatment options. The aim of the work is to present modern literature and own data concerning the features of the composition and structure of the microenvironment in tumors of the kidney, prostate and bladder. The article presents data on the composition and interaction of various subpopulations of cells in the tumor microenvironment, as well as on the role of stem tumor cells in its formation. Defects of signaling pathways of stem tumor cells are described, as well as the mechanism of interaction between the tumor and the immune system in the process of carcinogenesis. Approaches to the assessment of the type of microenvironment for the purpose of individualization of treatment are analyzed in detail. The authors present their own data on the nature of the distribution of subpopulations of lymphocytes and suppressor cells of myeloid origin in patients with metastatic forms of tumors of the genitourinary tract. The variants of using data on the structure of the microenvironment in order to optimize treatment tactics in cancer patients are indicated.

**Keywords:** renal cell carcinoma; urothelial cancer; prostate cancer; microenvironment; immuno-oncology; cancer stem cells, tertiary lymphoid organs.

### To cite this article:

Molchanov OE, Maistrenko DN, Granov DA, Lisitsyn IYu, Romanov AA. Features of the microenvironment of oncurological tumors. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2022;12(4):313-331. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved112576>

Received: 15.11.2022

Accepted: 27.11.2022

Published: 29.12.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечается рост числа людей, страдающих онкологическими заболеваниями. Несмотря на то что по многим патологиям благодаря внедрению новых подходов достигнуты существенные успехи, на поздних стадиях увеличивается доля пациентов с опухолями, резистентными ко многим вариантам лечения [1, 2]. Стратегическая задача, которая стоит перед онкологами — превратить рак в длительно текущее хроническое заболевание, которое хорошо контролируется низкотоксичными методами. В реализации этой задачи прослеживается три направления исследований: 1) поиск ключевых мишеней для создания таргетных препаратов; 2) индивидуализация лечебных программ, основанная на молекулярно-биологических характеристиках опухоли и прогнозе заболевания; 3) разработка новых вариантов лечения, обеспечивающих повышение эффективности за счет увеличения концентрации действующих веществ в очаге и снижения токсичности. Канцерогенез — многоступенчатый многокомпонентный процесс, затрагивающий изменения апоптоза, пролиферации, энергетики клетки, что приводит к формированию патологического микроокружения [3, 4]. Мульти-modalность канцерогенеза обуславливает необходимость применения комбинированных методов лечения, направленных на разные мишени. Ограничения подобного подхода связаны с большой частотой побочных эффектов, высокой стоимостью, а также достаточно коротким периодом времени, в течение которого указанная комбинация остается эффективной. Последнее обстоятельство связано с динамикой микроокружения опухоли, подробно описанной G.P. Dunn в 2004 г. [5]. Согласно предложенной им модели, существует три этапа взаимодействия опухолевых клеток и иммунной системы: элиминация, равновесие и ускользание. Каждый из них характеризуется определенным соотношением компонентов микроокружения и, в определенной степени, коррелирует с прогнозом заболевания. Опухолевое микроокружение состоит из экстрацеллюлярного матрикса и его продуцентов (фибробласты, мезенхимальные стромальные клетки, перicytes, адипоциты, эндотелиоциты), эффекторных и супрессорных компонентов иммунной системы. Даже малое количество опухолевых клеток, особенно если они представлены стволовыми или покоящимися, формирует микроокружение, резистентное к лучевой и лекарственной терапии [6–8].

Онкоурологические опухоли (рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы) существенно различаются по составу, структуре и влиянию различных компонентов микроокружения и представляют собой хорошую модель для оценки его прогностической значимости. Большинство гистологических образцов почечно-клеточного рака относится к так называемым горячим опухолям, которые чувствительны к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа и цитокинам [9, 10].

В процессе канцерогенеза рака предстательной железы подавляются эффекторные механизмы иммунного ответа и активируется иммуносупрессорное звено. Основной вклад в формирование микроокружения вносят T-регуляторные клетки (Treg) и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC). Эти опухоли практически не чувствительны к иммуноонкологическим препаратам [11, 12]. В образцах рака мочевого пузыря, как поверхностных, так и инвазивных форм, часто встречаются В-лимфоциты, Th1,2 (Т-хелперы 1-го и 2-го типа), макрофаги и нейтрофилы обеих поляризации (M1, M2; N1, N2), а также MDSC. Эти опухоли чаще относятся к «иммуносупрессивному» типу, что создает условия для реверсии их в «горячие» путем терапевтических манипуляций [9, 13, 14].

Формирование микроокружения происходит под влиянием стволовых опухолевых клеток. Его тип определяется активностью, составом иммуносупрессорных и эффекторных компонентов, их соотношением, а также гуморальной средой, создаваемой цитокинами, хемокинами и факторами роста.

### Стволовые опухолевые клетки

С каждым днем появляется все больше свидетельств того, что наличие CSC (cancer stem cells, стволовые опухолевые клетки) обуславливает высокий риск метастазирования и резистентность к лекарственной терапии. CSC — один из перспективных биомаркеров прогноза при различных опухолях, а дефектные сигнальные пути являются мишенями для таргетных препаратов. CSC представляют собой небольшую субпопуляцию клеток с поверхностным фенотипом CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>, высоким уровнем экспрессии альдегиддегидрогеназы (ALDH), повышенным пролиферативным потенциалом, инвазивностью и EMT (epithelial-mesenchymal transition, эпителиально-мезенхимальный переход). До сих пор не ясно, образуются ли они из опухолевых или в результате мутации резидентных стволовых клеток. В клинических исследованиях продемонстрировано, что экспрессия CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>/low коррелирует с низкой эффективностью химиотерапии, высокой частотой отдаленного метастазирования, поражения лимфатических узлов, появлением рецидивов, в то время как ALDH является независимым прогностическим фактором в отношении отдаленных результатов лечения [15].

Самообновление CSC и как следствие другие свойства, обеспечивающие инвазивность, резистентность к терапии и высокий метастатический потенциал, обусловлены гиперактивацией ряда сигнальных путей: Notch, Wnt/ $\beta$  — катенин, HH, STAT3, TGF- $\beta$ , JAK/STAT.

Notch — сигнальный каскад, включающий семейство трансмембранных лигандов и рецепторов. Их функционирование критично для пролиферации, дифференцировки клеток и поддержания гомеостаза. Дефекты этого сигнального пути выявляются у больных раком легкого,

предстательной железы, колоректальным раком, раком молочной железы и гемобластомами. У человека описано 4 типа Notch-рецепторов (Notch 1–4), экспрессированных на поверхности мембраны, и 5 лигандов — Delta-like (DLL)-1,3,4; Jagged (JAG)-1,2. При их взаимодействии за счет металлопротеиназ (ADAM 17, ADAM 10) происходит отщепление внутриклеточного Notch-домена (NICD), инактивирующего супрессор CBF-1 (в норме он инактивирован комплексом SMART), что приводит к дерепрессированию экспрессии генов-мишеней *Hes1* и *Hey1*. Рецепторы и лиганды сигнального каскада Notch контролируют ключевые процессы, обеспечивающие злокачественный потенциал опухоли: Notch-1 участвует в регуляции пролиферации, формировании инвазивности и химиорезистентности; Notch-2 — в инициации опухолевой трансформации; Notch-3 — в регуляции пролиферации и миграции клеток, формировании химиорезистентности; Notch-4 стимулирует EMT и формирование резистентности к эндокринной терапии; DLL-1 регулирует процессы межклеточного взаимодействия; DLL-3 предотвращает апоптоз; DLL-4 активирует сигнальный путь NF-κB, обеспечивая экспрессию VEGF; JAG-1 способствует активации ангиогенеза; JAG-2 при взаимодействии с Notch-2 активирует пролиферацию опухолевых клеток. Ген-мишень *Hes-1* запускает каскад реакций, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки, а *Hey-1* — неоангиогенеза [16].

Wnt/β-катенин — сигнальный путь, имеющий ключевое значение в опухолевой инициации, EMT, формировании пула CSC и метастазировании. В опухолевых клетках нарушено нормальное функционирование как канонического, так и неканонического Wnt/β-катенин пути. Канонический путь связан со стабилизацией β-катенина. У человека он включает 19 Wnt рецепторов, корецепторы [10 Frizzled (FZD)], белок, связанный с липопротеином низкой плотности (LRP 5/6), а также ряд лигандов (WNT5A, WNT11, WNT3A), регулирующих миграцию и инвазию. В отсутствие рецепторов β-катенин быстро разрушается мультипротеиновым «деструктурирующим комплексом». Связывание Wnt с рецепторами и корецепторами приводит к деструкции этого комплекса, что стабилизирует β-катенин, способствует его транслокации в ядро и активации транскрипционного фактора TCF/LEF. В дополнение к каноническому описано два неканонических β-катенин независимых сигнальных пути, играющих существенную роль в процессе гастрюляции. Один из них обеспечивает полярность клеток (PCP, planar cell polarity), а другой (Wnt/Ca<sup>2+</sup>) — внутриклеточный транспорт Ca<sup>2+</sup>, а также участвует в миграции клеток, адгезии и сепарации тканей в процессе эмбриогенеза [17].

HH (Hedgehog) — сигнальный путь, контролирующий самообновление популяции CSC. Семейство HH включает три секреторных лиганда: SHH (Sonic), экспрессируемый в эмбриональных клетках; IHH (Indian), выявляемый преимущественно в гемопоэтических стволовых клетках; DHH (Desert) — в клетках периферической нервной системы

и яичках. HH, помимо лиганда, включает трансмембранный рецептор (PTCH), корецептор (SMO), а также три транскрипционных фактора (GLI-3), регулирующих экспрессию генов-мишеней, вовлеченных в формирование химиорезистентности и регуляцию ангиогенеза. В отсутствие лиганда SMO активирует фосфорилирование GLI протейн-киназой A (PKA), киназой гликоген-синтазы 3 (GSK3), киназой казеина 1 (CK1), в результате чего образуется репрессор (GLIR), подавляющий экспрессию генов-мишеней. При взаимодействии лиганда с PTCH происходит фосфорилирование корецептора PKA и CK1, в результате чего образуется активатор (GLIA), запускающий экспрессию генов-мишеней. Гиперэкспрессия компонентов HH (SHH, GLI1/2, SMO) связана с инвазией, EMT, ангиогенезом и химиорезистентностью. Клинические данные демонстрируют также их связь с плохим прогнозом. Компоненты этого сигнального пути, особенно SMO и GLI — мишени для препаратов, находящихся на разных этапах доклинических и клинических исследований [18].

TGF-β — член суперсемейства цитокинов, включающего более 30 функционально связанных факторов роста, в том числе 3 изоформы TGF-β (TGF-β1-3), принимающих участие в регуляции процессов пролиферации, адгезии, апоптоза и дифференцировки. Он ингибирует секрецию и регуляцию функций IFN-γ, TNF-α, IL-2. Роль TGF-β при канцерогенезе заключается в стимуляции EMT, пролиферации, ангиогенеза, а также в формировании иммуносупрессии. TGF-β секретируется клетками микроокружения, поддерживая CSC и запуская патологические процессы в злокачественных клетках, которые, в свою очередь, способствуют альтернативной поляризации незрелых предшественников лимфоидных и миелоидных элементов [19].

Сигнальный путь JAK/STAT играет важную роль во многих биологических процессах, связанных с канцерогенезом. Он включает киназы, активаторы транскрипции и различные лиганды. JAK — семейство безрецепторных тирозин-киназ, состоящее из четырех компонентов: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. JAK1, JAK2 и TYK2 экспрессируются во многих типах клеток; JAK3 — в гемопоэтических стволовых клетках. STAT (signal transducer and activator of the transcription) — семейство активаторов транскрипции: STAT1–4, 5α, 5β, 6. В канцерогенезе наиболее изучена роль компонента STAT3. Он состоит из N-концевого домена, спирального участка, ДНК-связывающего домена, SH2 и трансактивационного доменов. Спиральный участок обеспечивает взаимодействие с другими транскрипционными факторами. Фосфорилирование тирозина в его составе, происходящее при контакте с лигандами, необходимо для димеризации, транслокации в ядро и связывания ДНК. JAK-киназы активируются при лиганд-рецепторном взаимодействии различных цитокинов (IL-6, IL-11, IL-27, IL-31), хемокинов (IL-8, CXCR12, CXCR7), факторов роста (TGF-β, EGF, IGF, PDGF-C), пептидных гормонов (гастрин). Под действием цитокинов и факторов роста

(IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , IGF, EGF) происходит активация комплекса JAK/STAT3, который стимулирует экспрессию ряда генов, обеспечивающих EMT [20].

### Компоненты микроокружения опухоли с противоопухолевыми и проопухолевыми эффектами

Клеточные элементы в микроокружении могут способствовать иммунологической деструкции или пролиферации

злокачественных клеток. Под действием факторов опухоли и микроокружения изменяются функциональные свойства ряда иммунокомпетентных клеток, наиболее изученными из которых на данный момент являются макрофаги (МФ), супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs), нейтрофилы (НФ), дендритные клетки (DC) и врожденные лимфоидные клетки (ILC) (табл. 1).

**Таблица 1.** Противоопухолевые и проопухолевые миелоидные и лимфоидные элементы с альтернативной поляризацией в микроокружении опухоли

**Table 1.** Antitumor and protumor myeloid and lymphoid elements with alternative polarization in the tumor microenvironment

| Клетка  | Функция                                     | Активаторы в микроокружении  | Секретируемые цитокины и хемокины     | Маркеры   | Рост опухоли  |       |
|---------|---|--|---------------------------------------|---|---|-------|
| МФ [28] | M1  | Th1-ответ, фагоцитоз   | IFN- $\gamma$                         | IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, CCL2-5, CCL 8-11  | CD64, CD68, CD80, CD86, IDO, CXCL10   | -     |
|         | M2a   | Th2-ответ, аллергия, заживление ран  | IL-4, IL-10, IL-13, CCL2, CCL3, CCL14 | IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ , CCL17, CCL22, CCL24, PGE2   | CD23, CD163, CCL-2  | +     |
|         | M2b   | Th2-ответ  | TLR агонисты                          | IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CCL1   | CD86  | +     |
|         | M2c   | Репарация тканей, ремоделирование матрикса   | IL-10, TNF- $\alpha$ , ГКС            | IL-10, TGF- $\beta$   | CD163   | +     |
|         | M2d   | Ангиогенез   | TLR, аденозин                         | IL-10, TGF- $\beta$ , IL-12, VEGF-A   | VEGF  | +     |
| DC [30] | iDC   | Распознавание антигенов, фагоцитоз, генерация Th2, Treg                                  | -                                     | -   | CD11c, HLA-DR   | $\pm$ |
|         | cDC1  | АПК для CD8 <sup>+</sup> , кросс-презентация, секреция IL-12                             | -                                     | IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  | CD11c, HLA-DR, CD13 CD26, CD33, CD40, CD80, CD86, CD103, CD226, BTLA, CXCR3, CXCR4    | $\pm$ |
|         | cDC2  | АПК для CD4 <sup>+</sup>   | -                                     | IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$                                       | CD11c, HLA-DR, CD1c, CD11b, CD2, CD33, CD40, CD80, CD86, CD62L, DCIR                  | $\pm$ |
|         | pDC   | Понижена секреция IFN- $\gamma$  | -                                     | IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6  | CD11c, HLA-DR, CD303, CD123, CD304, CD62L, BTLA, CD45 RA                              | $\pm$ |
|         | mDC   | Продукция IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$   | -                                     | IL-1, IL-12, IL-23, TNF- $\alpha$   | CD11c, CD14, Factor XIIIa, HLA-DR, CD62L, CXCR3, CD209, CD1c, CD80, CD86, CD64, MAR-1 | -     |
| TDC     | Генерация Th2, Treg, индукция толерантности | IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF-A, PGE2                                       | TGF- $\beta$                          | C1QA, C3AR1, CD163, CD300LF, CFH, ZBT16   | +   |       |
| НФ [33] | N1  | Фагоцитоз, продукция провоспалительных цитокинов, индукция апоптоза опухолевыми клетками | -                                     | TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MMP-8   | TNF- $\alpha$ , FAS, ROS, ICAM-1  | -     |
|         | N2  | Стимуляция ангиогенеза, клеточной миграции и инвазии                                     | TGF- $\beta$ , ангиотензин-2          | Онкостатин-М, MMP-9, CXCL1, CXCL6, CXCL8, CCL3, эластаза, гепариназа, коллагеназа IV, TGF- $\beta$ , PGE2 | Аргиназа, CCL2, CCL5  | +     |
| NK [32] | CD56 <sup>bright</sup> CD16-                | Продукция провоспалительных цитокинов  | TGF- $\beta$ , PGE2, IL-10, IDO       | TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$   | NKp46, NK1.1, CD122   | $\pm$ |
|         | CD56 <sup>dim</sup> CD16+                   | Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность   | TGF- $\beta$ , PGE2, IL-10, IDO       | IL-10, IL-22  | -   | $\pm$ |

Окончание таблицы 1 / Table 1 (continued)

| Клетка    | Функция | Активаторы в микроокружении                             | Секретируемые цитокины и хемокины | Маркеры                       | Рост опухоли  |       |
|-----------|---------|---|-----------------------------------|-------------------------------|---|-------|
| MDSC [29] | mMDSC   | Супрессия врожденного и приобретенного иммунитета       | CSF-1, CCL2, CCL7, CXCL1          | NO, CCL3-5, IL-4, Arg1, PGE2  | CD11b+, CD14+, HLADR-   | +     |
|           | gMDSC   |   |                                   | IL-4, Arg1, PGE2              | CD11b+, CD14-, CD15+, HLADR-  | +     |
|           | ILC1    | Активация макрофагов, хроническое воспаление            | —                                 | TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ | NKp46, CD56, NKp44, DNAM1, ICOS   | —     |
| ILC [39]  | ILC2    | Стимуляция Т-клеточного ответа                          | IL-25, IL-33                      | IL-5, IL-13                   | CD117, CD127, ICOS, CD294, IL1R, CD161, PD-1, NKp30                     | $\pm$ |
|           | ILC3    | Хроническое воспаление, формирование лимфоидных органов | IL-1, IL-23                       | IL-17, IL-22, GM-CSF          | CD117, CD127, CD25, ICOS, IL1R, IL23R, CCR6, NKp30, NKp44, NKp46, CD161 | +     |

*Примечание.* МФ — макрофаги; НФ — нейтрофилы; DC — дендритные клетки; NK — натуральные киллеры; MDSC — супрессорные клетки миелоидного происхождения; ILC — врожденные лимфоидные клетки; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа; TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста бета; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; IDO — индоламин-2,3-диоксигеназа; Arg1 — аргиназа 1-го типа; PGE2 — простагландин E2; CXCL — хемокины; АПК — антиген-презентирующие клетки; TLR — толл-подобные рецепторы; Th — Т-хелперы.

В микроокружении опухоли и периферической крови существует две субпопуляции МФ — M1 и M2. M1 — классически активируемые МФ, поляризация которых из предшественников происходит под действием липополисахарида, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . M2 — сборное название группы клеток макрофагального ряда (M2a, M2b, M2c, M2d), индуцирующихся под влиянием IL-4, IL-13, IL-10, TGF- $\beta$ , Fc-рецепторов, комплемента и глюкокортикоидов. M2 образуются из моноцитов периферической крови, рекрутированных в очаг хемокиновыми лигандами (CCL-2, MCP-1), колониестимулирующими факторами (M-CSF, CSF-1) и сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), концентрация которых повышена в зонах с низким давлением кислорода. В зонах хронической гипоксии в макрофагах синтезируются гипоксия-индуцированные факторы (HIF-1 и HIF-2). Они дерепрессируют синтез ряда белков, повышающих инвазивный потенциал, стимулирующих ангиогенез (VEGF, bFGF, PDGF), метастазирование и EMT (MMP, CCL2, CCL18). Кроме того, в них отмечается избыточная экспрессия аргиназы (Arg) и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), снижающих концентрацию аргинина и триптофана, необходимых для нормального функционирования Т-лимфоцитов и NK (натуральных киллеров) [28].

MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения) представляют собой гетерогенную группу клеток, образующихся из кроветворного предшественника — незрелых миелоидных клеток (iMC, CD31<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>). В норме их созревание происходит в костном мозге и селезенке. В микроокружении под действием гуморальных факторов (VEGF, IL-3, IL-4, IL-6) и лигандов хемокинов (CXCL 2, 5, 12; CCL 2, 5) блокируется их дальнейшая

дифференцировка, в результате чего они накапливаются в первичных и метастатических очагах. У человека выявляется две субпопуляции MDSC: гранулоцитарные MDSC (gMDSC, CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>) и моноцитарные MDSC (mMDSC, CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>HLADR<sup>-</sup>/low). MDSC — ключевые компоненты в индукции иммуносупрессии на фоне хронического воспаления. За счет активных метаболитов кислорода и азота они индуцируют анегию эффекторных клеток, способствуя рекрутингу Treg (Т-регуляторных клеток) в опухоль и поляризации предшественников МФ в сторону M2. Кроме того, MDSC стимулируют ангиогенез и способствуют поддержанию популяции CSC [29].

DC (дендритные клетки) — это высокоспециализированная субпопуляция, основной функцией которой является поглощение, процессинг и презентация антигенов в составе главного комплекса гистосовместимости I и II типа (MHC I и II) в комбинации с костимулирующими молекулами Th (Т-хелперы, CD4<sup>+</sup>) непосредственно, и опосредованно — CTL (цитотоксические лимфоциты). В настоящее время в литературе описано как минимум шесть субпопуляций DC с разным биологическим потенциалом. Их активация происходит под действием «сигналов опасности», исходящих от опухолевых клеток, включающих хемокины и неоантигены. «Созревание» DC, помимо презентации антигенов, сопровождается экспрессией костимулирующих молекул (CD40, ICAM I, CD80/86, CD83), секрецией широкого спектра цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) и миграцией в лимфатические узлы, где происходит запуск программы активации Th. У человека морфологически и функционально различают две субпопуляции DC: миелоидные (mDC)

и плазмацитоидные (pDC). mDC — классические DC, имеющие фенотип  $CD11c^+CD4^+CD45RO^+$ , экспрессирующие MHC I, II и запускающие иммунный ответ при контакте с растворимыми антигенами. pDC с фенотипом  $CD11c^-CD4^+CD45RA^+CD123^+$  и экспрессией MHC I поглощают клеточно-ассоциированные антигены [30].

Трег-субпопуляция, составляющая примерно 5–10 % общего числа периферических лимфоцитов здорового человека и примерно 50 % популяции лимфоцитов с маркерами  $CD4^+CD25^+$ , впервые описана S. Sakaguchi с соавторами в 1995 г. [31]. В настоящее время им отводят ключевую роль в предотвращении развития аутоиммунных реакций в физиологических процессах и иммуносупрессии в канцерогенезе. Среди  $CD4^+CD25^+FoxP3$  выделяются две субпопуляции. Одна из них имеет фенотип  $CD4^+CD25^{hi}CTLA^{hi}FoxP3$  и образуется в тимусе из недифференцированных лимфоцитов, другая, с фенотипом  $CD4^+CD25^{variable}CTLA^{hi}FoxP3$ , возникает из периферических Th под действием избыточной концентрации глюкокортикоидов, эстрогенов, IL-2 и TGF- $\beta$ . Однако по функциям они идентичны. Механизм действия их связан с контактным ингибированием, секрецией супрессорных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF- $\beta$ ), а также прямым лизисом иммунокомпетентных клеток [32].

Ключевая роль в деструкции опухоли принадлежит макрофагам (M1), натуральным киллерам (NK), цитотоксическим лимфоцитам (CTL,  $CD8^+$ ).

NK (натуральные киллеры) образуются из общего лимфоидного предшественника в костном мозге, откуда в дальнейшем распространяются в первичные и вторичные лимфоидные органы, а также в легкие и печень. У человека выявляются две субпопуляции NK:  $CD56^{bright}CD16^-$  (цитокин-продуцирующая) и  $CD56^{dim}CD16^+$  (цитотоксическая). Кроме того, выделяют несколько групп NK в зависимости от степени зрелости, определяемой экспрессией маркеров CD27 и CD11b. Незрелые NK их не экспрессируют. В процессе созревания сначала появляется CD27, затем CD11b. NK с фенотипом  $CD27^+$  обладают наилучшей способностью к секреции цитокинов, с фенотипом  $CD11b^+CD27^-$  максимальной цитолитической активностью. NK могут элиминировать клетки, не экспрессирующие MHC I, а этот механизм используют зрелые опухоли клетки и CSC для предотвращения атаки со стороны цитотоксических лимфоцитов. Потенциально NK являются наиболее эффективными звеном в борьбе с опухолью, но под действием факторов микроокружения (TGF- $\beta$ , аденозин) они приобретают фенотип  $CD56^{bright}CD16^-$  и начинают экспрессировать проангиогенные регуляторы: матриксные металлопротеиназы (MMP9) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), что повышает инвазивный потенциал злокачественных клеток и приводит к истощению T-лимфоцитов. Под влиянием CSC на мембране NK снижается экспрессия активирующих (NKp30, NKG2D, DNAM1) и повышается экспрессия ингибирующих (NKG2A, CD85j) рецепторов [33].

Прогностическая значимость субпопуляций T-лимфоцитов [Th1,2 ( $CD4^+$ ); CTL ( $CD8^+$ )] у больных с разными нозологическими формами отражена во многих публикациях. Авторы отмечают выраженность молекулярных дефектов этих клеток, приводящих к снижению цитолитической функции и ухудшению распознавания чужеродных антигенов. Преобладание в периферической крови зрелых форм по сравнению с недифференцированными и клетками памяти у больных с отдаленными метастазами является благоприятным фактором прогноза в отношении общей выживаемости.

*In vitro* и на экспериментальных моделях описано контактное и дистантное взаимодействие Th1 с CTL и Th2 с B-лимфоцитами, что необходимо для реализации эффекторных функций. Однако в канцерогенезе описано также прямое противоопухолевое действие Th. На ранних этапах, в фазе элиминации, а также после лучевой или химиотерапии часть злокачественных клеток, не подвергаясь апоптозу, формирует пул покоящихся клеток (senescent cells). Они не делятся, но приобретают секреторный фенотип (SASP, senescence-associated secretory phenotype), характеризующийся повышенной экспрессией цитокинов и низкомолекулярных регуляторов, способствующих аттракции иммунокомпетентных клеток. На этом этапе эрадикация опухолевых элементов происходит с участием Th и МФ. При этом участия CTL в этом процессе не требуется. Недифференцированные  $CD4^+$ -лимфоциты под влиянием IL-12 поляризуются в Th1, IL-4 — в Th2, а при высоких концентрациях TGF- $\beta$  и IL-6, а также под действием циклофосамида — в Th17. Ключевую роль в противоопухолевой защите играют Th1. Они способствуют созреванию и активации DC, а за счет секреции IL-4 — рекрутированию эозинофилов, макрофагов и формированию длительной иммунологической памяти. В эксперименте продемонстрировано, что Th2 способствуют элиминации опухолевых клеток с помощью механизмов, не связанных с CTL, NK, B-лимфоцитами и IFN- $\gamma$ , но в кооперации с M2-макрофагами они индуцируют хроническое воспаление, провоцируя тем самым опухолевую прогрессию [34].

Данные о роли Th17 в противоопухолевом иммунитете противоречивы. О них известно значительно меньше, чем о других  $CD4^+$ -лимфоцитах. В большом количестве их выявляют в периферической крови больных раком предстательной железы и при синдроме Сезари. Две основных характеристики Th17 — способность продуцировать значительные количества IL-17 и экспрессировать связанный с ретиноевой кислотой орфанный рецептор гамма t ( $ROR_{\gamma t}$ , retinoic acid-related orphan receptor gamma t), хотя в эксперименте показано, что некоторые субпопуляции Treg также обладают такими свойствами. Семейство IL-17 включает в себя 6 структурно сходных молекул (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F). В индукции иммунологической толерантности у онкологических больных основная роль принадлежит IL-17A.

Основным регулятором синтеза IL-17 является IL-23, ингибитором — IL-12. Воздействуя на клетки микроокружения опухоли, IL-17 стимулирует продукцию цитокинов (IL-6, G-CSF), хемокинов (IL-8) и низкомолекулярных регуляторов (PGE<sub>2</sub>), вовлеченных в канцерогенез. В МФ он усиливает продукцию TNF-α, IL-1β, PGE<sub>2</sub>, G-CSF, IL-6, IL-10, IL-12. Таким образом, суммарное влияние IL-17 на цитокиновую сеть выражается в увеличении продукции компонентов, способствующих опухолевой прогрессии. Кроме того, в эксперименте показана его способность стимулировать ангиогенез за счет экспрессии VEGF. Было высказано предположение о возможности конверсии Th17 в Treg в микроокружении опухоли. В ряде работ продемонстрировано, что Th17 в кооперации с Th1 ингибируют ангиогенез и блокируют пролиферацию злокачественных клеток. В то же время, у пациентов с опухолями головы и шеи, раком молочной железы и гепатоцеллюлярным раком выявление этих клеток в микроокружении и периферической крови является неблагоприятным прогностическим фактором [35, 36].

Дважды негативные Т-лимфоциты (DN, double-negative, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>) — небольшая субпопуляция, составляющая 3–5 % общего числа этих клеток в периферической крови. Они характеризуются отсутствием корцепторов CD4 и CD8, маркеров NK и экспрессией одного из вариантов TCR (Т-клеточного рецептора): альфа/бета (αβ) в 95 % и гамма/дельта (γδ) в 5 % случаев. В норме эти клетки образуются из тимоцитов. У онкологического больного их источником могут быть Т-лимфоциты, утратившие способность к экспрессии специфических маркеров в результате влияния опухолевых клеток. В тимусе на поздней стадии дифференцировки DN разделяются на TCRγδ<sup>+</sup> и TCRαβ<sup>+</sup>. TCRγδ<sup>+</sup> не подвергаются дальнейшей трансформации, а TCRαβ<sup>+</sup> могут либо остаться дубль-позитивными, либо трансформироваться в Th1,2 (CD4<sup>+</sup>), CTL (CD8<sup>+</sup>) или дубль-позитивные Т-лимфоциты (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), а под влиянием гуморальных факторов опухоли — в Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3). В дальнейшем, при переходе в фазу ускользания, происходит обратный процесс — дифференцированные клетки утрачивают маркеры, снова трансформируясь в DN, при этом DN Treg, в отличие от эффекторных субпопуляций, сохраняют способность подавлять иммунный ответ. Биологические свойства DN обуславливают их двойственную роль в канцерогенезе. С одной стороны, они экспрессируют TNF-α и IFN-γ, активируя макрофаги, а с другой стороны, за счет продукции IL-10, IL-17, IL-1, IL-8, CXCL2 и CXCL3 способствуют рекрутингу Treg в опухолевый очаг. Наличие в микроокружении дважды негативных опухолинфильтрирующих лимфоцитов (DN TIL) считается неблагоприятным прогностическим фактором в отношении общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, раком предстательной железы, немелкоклеточным раком легкого, глиобластомой [37].

Помимо прямого влияния субпопуляций, подавляющих нормальный иммунный ответ, описан еще один

механизм иммуносупрессии — истощение. Th1,2 и CTL теряют способность элиминировать опухолевые клетки, пролиферировать и, в ряде случаев, подвергаются апоптозу. В этом состоянии наблюдается гиперэкспрессия ингибирующих рецепторов (PD-1/L1, TIM-3, LAG-3, TIGIT) и снижение продукции эффекторных цитокинов (IFN-γ, TNF-α). В экспериментах показано, что состояние истощения потенциально обратимо [38].

Данные о предиктивной и прогностической роли различных субпопуляций В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>) противоречивы. До сих пор остаются неясными детали взаимодействия В-лимфоцитов с опухолевыми клетками. Высокая плотность CD38<sup>+</sup> в микроокружении и высокая концентрация в периферической крови — благоприятный прогностический фактор в отношении безрецидивной выживаемости. Но среди них имеется недавно описанная субпопуляция клеток с регуляторным потенциалом — V<sub>reg</sub>. Они продуцируют IL-10 и TGF-β, способствуя генерации пула Treg [39].

Существует еще одна популяция лимфоидных клеток, влияющих на канцерогенез и формирование иммуносупрессивного микроокружения — врожденные лимфоидные клетки (ILCs). ILCs возникают из общего лимфоидного предшественника с другими лимфоцитами. К настоящему времени выделяют три типа ILCs: ILC1s, ILC2s, ILC3s. Под действием IL-12, IL-15 и IL-18 изменяется профиль экспрессии: ILC1s секретируют IFN-γ, стимулируя МФ и DC; ILC2s секретируют IL-5, IL-9, IL-13 и амфирегулин, усиливая секреторную активность Treg; ILC3s стимулируют стромальные клетки. ILC1s обладают противоопухолевой активностью. ILC3s вместе со стромальными клетками способствуют формированию лимфогенных метастазов. Высокая концентрация ILC2s связана с высокой частотой возникновения метастазов в легких и печени [40].

#### **Гуморальные факторы, влияющие на созревание и функции миелоидных и лимфоидных компонентов микроокружения опухоли**

В микроокружении опухоли продуцируется ряд гуморальных факторов, модифицирующих функции ее компонентов. Среди них существенная роль принадлежит цитокинам (IL-6, IL-10), хемокинам (IL-8), факторам роста (TGF-β), матриксным металлопротеиназам (MMP) и ганглиозидам (табл. 2).

Цитокины, хемокины и факторы роста продуцируются злокачественными клетками и микроокружением. Они выступают в качестве аутокринных и паракринных регуляторов. В канцерогенезе их роль заключается в стимуляции аттракции клеток иммунной системы, увеличении степени злокачественности за счет модулирования экспрессии интегринов, индукции адгезии и стимуляции миграции, а также в формировании микрометастазов за счет неоангиогенеза. MMP — семейство циклин-зависимых эндопептидаз, включающее более 20 ферментов. В процессе канцерогенеза большинство опухолей секретируют MMP



**Таблица 2.** Проканцерогенные гуморальные факторы в микроокружении опухоли [4, 41]**Table 2.** Procarcinogenic humoral factors in the tumor microenvironment [4, 41]

| Фактор        | Механизм действия | Мишени  | Влияние на опухоль                                      |  |
|---------------|-------------------|---|---|--|
| Цитокины      | TNF- $\alpha$     | Индукция апоптоза и сигнальных путей NF- $\kappa$ B и TGF- $\beta$  | Опухолевые и стромальные клетки                         | Пролиферация, ангиогенез, инвазия                      |
|               | IL-6              | Индукция JAK/STAT   | Опухолевые и эндотелиальные клетки                      | EMT, пролиферация и ингибирование апоптоза             |
|               | IL-8              | Миграция лимфоцитов и эндотелиоцитов                                | Лимфоциты и эндотелиальные клетки                       | Пролиферация, ангиогенез                               |
|               | IL-10             | Альтернативная поляризация клеток                                   | Дендритные клетки, незрелые Т-лимфоциты                 | Пролиферация, ангиогенез, иммуносупрессия              |
|               | IL-17             | Индукция экспрессии IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$                | Опухолевые, стромальные клетки, лимфоциты, моноциты     | Пролиферация, ангиогенез, инвазия, иммуносупрессия     |
| Факторы роста | TGF- $\beta$      | Иммуносупрессия, EMT  | Опухолевые и стромальные клетки                         | Инвазия и метастазирование                             |
|               | VEGF              | Миграция и пролиферация эндотелиоцитов                              | Эндотелиальные клетки                                   | EMT, ангиогенез, инвазия                               |
|               | EGF               | Рост, рекрутинг опухолевых клеток, EMT                              | Опухолевые и стромальные клетки                         | Пролиферация, EMT, инвазия                             |
|               | FGF               | Пролиферация и ангиогенез   | Эндотелиальные клетки                                   | EMT, ангиогенез  |
|               | PDGF              | EMT, стимуляция экспрессии VEGF и EGF                               | Опухолевые клетки, фибробласты, эндотелиоциты, перициты | Ангиогенез, инвазия, выживание опухолевых клеток       |
|               | HGF               | EMT   | Опухолевые клетки                                       | EMT  |
| Хемокины      | CXCL12, CXCR4     | Рекрутинг стромальных клеток  | Опухолевые и стромальные клетки                         | Пролиферация, миграция опухолевых и стромальных клеток |
| Протеазы      | MMP               | Дегградация матрикса, базальной мембраны и связей клеток и матрикса | Экстрацеллюлярный матрикс                               | Инвазия, метастазирование, ангиогенез                  |
|               | uPA               | Образование плазмينا  | Эндотелиальные клетки                                   | Интравазация   |

*Примечание.* TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа; IL — интерлейкины; TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста бета; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; EGF — эпидермальный фактор роста; FGF — фактор роста фибробластов; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; HGF — фактор роста гепатоцитов; CXCL — хемокины; MMP — матриксные металлопротеиназы; uPA — активатор плазминогена урокиназного типа; EMT — эпителиально-мезенхимальный переход.

в межклеточное пространство, причем степень экспрессии коррелирует со стадией, инвазивностью и прогнозом заболевания. MMP регулируют процессы ангиогенеза, клеточной пролиферации, апоптоз, иммуносупрессию, а также инвазивность и метастатический потенциал опухолей. Механизм иммуносупрессорного действия ганглиозидов связан с ингибированием сигнальной трансдукции в CTL и подавлением продукции цитокинов Th1. Высокая концентрация ганглиозидов в периферической крови коррелирует с неблагоприятным прогнозом у пациентов с нейробластомой, меланомой и почечно-клеточным раком [4, 41].

### Третичные лимфоидные органы в микроокружении опухоли

В классическом варианте генерация эффективного адаптивного иммунного ответа, включающая все этапы созревания DC и презентацию антигенов в составе MHC эффекторным клеткам, происходит во вторичных лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах). Детальное изучение микроокружения позволило выявить, что непосредственно в опухоли образуются третичные лимфоидные органы (TLO), в которых дублируются эти процессы. TLO состоят из T-зон, содержащих в большом количестве DC и В-герминогенные центры.

В составе TLO выявляются лимфоциты с маркерами CD19 и/или CD20; фолликулярные DC, локализующиеся в герминогенных центрах и экспрессирующие CD21, CD35, CD23; DC с маркерами CD83 и CD86; плазматические клетки с маркерами CD138 и CD269; различные субпопуляции T-лимфоцитов: Th1, Th2, Treg; НФ (CD66) и МФ (CD68). Стимулятор формирования TLO — хроническое воспаление. Локальная продукция иммунокомпетентными и стромальными клетками CXCL13 и IL-17 приводит к рекрутингу специализированных клеток-индукторов формирования лимфоидной ткани (LTi), функции которых могут также выполнять Th17, В-клетки и M1. LTi экспрессируют лимфотоксин  $\alpha_1\beta_2$  (LT  $\alpha_1\beta_2$ ), связывающийся с LT $\beta$  рецептором (LT $\beta$ R) на мембране стромальных клеток, что приводит к продукции VEGF-C, экспрессии молекул адгезии (ICAM1, MADCAM1) и формированию HEV (венулы с высоким эндотелием). Комбинированный сигнал от IL-17 и LT $\alpha_1\beta_2$ -LT $\beta$ R приводит к секреции хемокинов и лигандов (CXCL12, CXCL13, CCL9, CCL21), которые в свою очередь стимулируют экспрессию LT $\alpha_1\beta_2$  на поверхности лимфоцитов, к их рекрутингу через HEV и формированию T- и В-зон. В большинстве проведенных исследований авторы приходят к выводу, что TLO является благоприятным прогностическим фактором при различных вариантах опухолей [42].

#### Типы микроокружения опухоли

Наличие лимфоидной инфильтрации, составляющей 50–60 % объема стромы, говорит о хорошем прогнозе и потенциальной чувствительности к иммуноонкологическим препаратам и химиотерапии. В 2016 г. X. Yu с соавторами провели метаанализ 17 публикаций с участием 12 968 пациентов и пришли к заключению, что наличие TIL оказался благоприятным прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости и предиктором ответа на неoadъювантную терапию. Выявление PD-1<sup>+</sup> TIL и Foxp3<sup>+</sup> TIL является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении общей выживаемости, а CD8<sup>+</sup>TIL — благоприятным в отношении общей и безрецидивной выживаемости [43].

В истории изучения чувствительности опухоли к иммунотерапии предложено несколько классификаций, основанных на составе, плотности и локализации иммунокомпетентных клеток. Единственная классификация, которая вошла в широкую клиническую практику — иммунологический индекс, который используется для прогнозирования у больных колоректальным раком. Сущность его заключается в подсчете субпопуляций CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> в центре и инвазивном крае опухоли. Индекс варьирует от 0 (низкая плотность и отсутствие обоих типов клеток в обоих регионах) до 14 (высокая плотность и локализация обоих типов клеток в обоих регионах). В литературе эти два крайних варианта получили название «горячая» и «холодная» опухоль. Позднее тем же автором была предложена более совершенная классификация, включающая 4 подтипа

опухолей с разными клеточными и молекулярно-биологическими характеристиками: 1) «горячие» опухоли: высокая степень инфильтрации T-клетками, гиперэкспрессия костимулирующих и коингибирующих молекул: CTLA-4, TIM-3, LAG-3; 2) «измененные иммуносупрессивные»: инфильтрация T-лимфоцитами низкая или отсутствует, присутствуют растворимые иммуносупрессивные медиаторы (IL-10, TGF- $\beta$ ), присутствуют MDSC, гиперэкспрессированы CTLA-4, TIM-3, LAG-3; 3) «измененные иммуно-исключенные»: инфильтрация T-лимфоцитами отсутствует, выражены гипоксия и неоангиогенез, гиперэкспрессированы онкогены; 4) «холодные» опухоли: отсутствует инфильтрация T-лимфоцитами, нет признаков реализации иммунного ответа [44, 45].

#### Особенности микроокружения опухоли при почечно-клеточном, уротелиальном и раке предстательной железы

Почечно-клеточный рак, уротелиальный рак и рак предстательной железы представляют собой гетерогенные опухоли с точки зрения молекулярных механизмов канцерогенеза. Несмотря на это, соотношение компонентов микроокружения имеет ряд общих особенностей для каждой патологии (табл. 3).

Молекулярно-биологические дефекты, лежащие в основе канцерогенеза почечно-клеточного рака, создают предпосылки для использования препаратов целенаправленного действия, блокирующих определенные этапы жизнедеятельности опухолевой клетки. В 90 % случаев светлоклеточный вариант характеризуется инактивацией супрессорного гена von Hippel-Lindau (VHL), что приводит к нарушениям в сигнальных путях, связанных с ангиогенезом и апоптозом. Это создает условия для успешного использования ингибиторов ангиогенеза и препаратов из группы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих). Кроме того, клетки почечно-клеточного рака характеризуются способностью к противодействию иммунологической деструкции за счет индукции системных нарушений в генерации адекватного иммунного ответа и внутриклеточных сигналах TIL. Большинство гистологических образцов почечно-клеточного рака по структуре можно отнести к группе «горячих» опухолей. Они характеризуются высокой частотой лимфоидной инфильтрации, низким содержанием в инфильтратах иммуносупрессивных компонентов, а также наличием нескольких типов эффекторных клеток. Состав третичных лимфоидных органов имеет прогностическое значение. Локализацию DC и CTL в них можно рассматривать как индикатор благоприятного прогноза в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Часто выявляется феномен истощения Th и CTL. При анализе экспрессии генов часто обнаруживаются паттерны, связанные с активацией иммунного ответа, воспаления и ангиогенеза [52–54].

Рак предстательной железы по составу микроокружения относится чаще всего к «холодным» или «измененным

**Таблица 3.** Ключевые характеристики микроокружения при раке почки, предстательной железы, уротелиальном раке, и связанные с ними особенности опухолевых клеток**Table 3.** Key characteristics of the microenvironment in kidney cancer, prostate cancer, urothelial cancer, and related features of tumor cells

| Параметр              | Почечно-клеточный рак [46, 47]          | Рак предстательной железы [48, 49]            | Уротелиальный рак [50, 51]   |  |
|-----------------------|---|---|--|--|
| Опухолевые клетки     | Классические HLA-I                      | ↓   | ↓↓↓  | ↓  |
|                       | Неклассические HLA-I                    | ↑↑  | ↑  | ↑  |
|                       | COX-2                                   | ↑   | ↑↑   | ↑  |
|                       | IDO                                     | ↑↑  | ↑↑   | ↑  |
|                       | Arg1                                    | ↑   | ↑↑↑  | ↑  |
| Клетки микроокружения | Ключевые эффекторные клетки             | NK↑, CTL↑, МФ1↑                               | NK↑  | NK↑↑, NKT↑↑, CTL↑↑, МФ1↑↑, НФ↑↑, γδ-T↑, В-лимфоциты, тучные клетки |
|                       | Ключевые иммуносупрессивные клетки      | Treg↑↑, MDSC↑, МФ2↑, Breg↑                    | CAF↑↑↑, Treg↑↑↑, MDSC↑↑↑, МФ2↑↑, Th17↑↑                                  | МФ2↑, Treg↑, Th17↑   |
|                       | Экспрессия коингибирующих молекул       | PD-1↑, PD-L1↑, CTLA-4↑, CD28↑, LAG-3↑, TIM-3↑ | PD-1↑↑↑, CTLA-4↑↑, TIM-3↑↑, TIGIT↑↑                                      | PD-1↑, TIM-3↑  |
|                       | Продукция иммуносупрессивных цитокинов  | IL-10↑, IL-6↑↑, IL-4↑↑                        | IL-10↑↑↑, IL-6↑↑, IL-23↑↑6 IL-1↑↑↑, IL-7↑↑, IL-17↑↑                      | IL-6↑, IL-10↑, IL-17↑, IL-4↑                                       |
|                       | Продукция факторов роста                | VEGF↑↑  | VEGF↑↑, TGF-β↑↑↑, EGF↑↑  | VEGF↑  |
|                       | Продукция хемокинов                     | IL-8↑   | IL-8↑, CCL-2↑↑↑, CXCL-1↑↑↑, CXCL-8↑↑↑, CXCL-16↑↑↑, CX3CL-1↑↑, CXCL-12↑↑↑ | IL-8↑, CCL-2↑, CXCL-9↑, CXCL-10↑                                   |
|                       | Продукция низкомолекулярных регуляторов | PGE2↑   | PGE2↑, аденозин↑↑  | —  |
|                       | Феномен «истощения»                     | ↑↑↑   | ↑↑↑  | ↑  |

*Примечание.* HLA-I — молекулы главного комплекса гистосовместимости; COX-2 — циклооксигеназа 2-го типа; IDO — индоламин-2,3-диоксигеназа; Arg1 — аргиназа 1-го типа; PGE2 — простогландин E2; NK — натуральные киллеры; NKT — натуральные киллеры с T-клеточным рецептором; CTL — цитотоксические лимфоциты; МФ — макрофаги; НФ — нейтрофилы; γδ-T — гамма/дельта-T-лимфоциты; Treg — T-регуляторные клетки; MDSC — супрессорные клетки миелоидного происхождения; Breg — B-регуляторные клетки; CAF — опухоль-ассоциированные фибробласты; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; CXCL — хемокины; ↑ — степень выраженности признака.

иммуноисключенным» опухолям. Лимфоидная инфильтрация встречается редко. При ее наличии в составе микроокружения в большой концентрации образуются иммуносупрессорные компоненты (Treg, MDSC, МФ2, Th17). Ключевая роль в формировании клеточного состава принадлежит опухоль-ассоциированным фибробластам (CAF). Часто выявляется гиперэкспрессия Arg1 и IDO. Злокачественные клетки и микроокружение продуцируют в большом количестве иммуносупрессивные цитокины, факторы роста и хемокины. Третичные лимфоидные органы при раке предстательной железы часто становятся «центрами иммуносупрессии». В них концентрируются

Treg и MDSC. Редко выявляются Th1 и CTL. В этом случае наличие третичных лимфоидных органов можно считать благоприятным прогностическим фактором в отношении рецидива [55–57].

Большинство изученных гистологических образцов уротелиального рака относятся к «горячим» или «измененным иммуносупрессивным» опухолям. Причем это относится как к поверхностным, так и к инвазивным формам. Часто выявляются лимфоидные инфильтраты, содержащие разнообразные эффекторные клетки, включая NKT, CTL, МФ1, НФ, γδ-T, В-лимфоциты и тучные клетки. Иммуносупрессивный компонент представлен,

в основном, MDSC. В ряде случаев продуцируются иммуносупрессивные цитокины (IL-6, IL-10, IL-17, IL-4) и хемокины (IL-8, CCL-2, CXCL-9, CXCL-10). В микроокружении часто выявляются третичные лимфоидные органы различного состава. Прогностического значения они не имеют [58, 59].

В ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России проведено исследование, в котором оценивалось содержание субпопуляций лимфоцитов и миелоцитов, а также спонтанной и индуцированной продукции лимфоцитов в микроокружении опухоли и в периферической крови (табл. 4–6).

**Таблица 4.** Относительные показатели системного и локального иммунитета у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы

**Table 4.** Relative indices of systemic and local immunity in patients with kidney, bladder and prostate cancer

| Показатель   | Почечно-клеточный рак           |                    | Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря |                    | Рак предстательной железы       |                      |
|--|---------------------------------|--------------------|--|--------------------|---------------------------------|----------------------|
|  | микроокружение опухоли [Me; RQ] | сыворотка [Me; RQ] | микроокружение опухоли [Me; RQ]        | сыворотка [Me; RQ] | микроокружение опухоли [Me; RQ] | сыворотка [Me; RQ]   |
| CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup>   | 71,1 [71; 87,1]                 | 74,2 [69; 84,2]    | 68,9 [65; 87,1]                        | 72,2 [67; 84,7]    | 71,2 [69; 80,1]                 | 65,9 [62; 70,7]      |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p > 0,05$                      |                      |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>  | 23,1 [19; 30,1]                 | 41,4 [32; 52,6]    | 26,2 [22; 30,2]                        | 29,4 [24; 32,1]    | 22,2 [19; 27,9]                 | 34,2 [29; 37,3]      |
|  | $p < 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p < 0,05$                      |                      |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>  | 32,1 [27; 40,1]                 | 34,2 [28; 42,2]    | 33,6 [29; 37,6]                        | 34,6 [29; 35,7]    | 30 [27,6; 35]                   | 31,8 [29; 33,7]      |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p > 0,05$                      |                      |
| CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>  | 0,2 [0; 1]                      | 0,4 [0,1; 1,4]     | 0,4 [0,3; 1,2]                         | 0,5 [0,4; 1,7]     | 0,2 [0; 2,9]                    | 1,3 [0,7; 2,1]       |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p < 0,05$                      |                      |
| CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup><br>CD56 <sup>+</sup>  | 10,2 [7,6; 11,1]                | 12,4 [9,1; 14,2]   | 9,2 [8,6; 11,3]                        | 10,4 [9,2; 10,8]   | 10,2 [8,4; 11,2]                | 11,7 [10,1; 13]      |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p > 0,05$                      |                      |
| CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup><br>HLA DR <sup>+</sup>   | 2,7 [0; 3,2]                    | 9,2 [7,4; 12,1]    | 3,6 [2,2; 4,7]                         | 4,2 [2,3; 4,9]     | 2,9 [1,5; 3,7]                  | 10,4 [7,8; 11,1]     |
|  | $p < 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p < 0,05$                      |                      |
| CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>   | 2,4 [1,2; 3,2]                  | 2,2 [1,1; 3,6]     | 3,3 [3,1; 4,6]                         | 4,1 [3,6; 4,7]     | 3,7 [2,2; 4,1]                  | 3,3 [3,2; 4,9]       |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p > 0,05$                      |                      |
| CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>   | 7,4 [5,2; 8,2]                  | 8,6 [6,2; 9,4]     | 9,6 [8,2; 10,4]                        | 8,2 [7,8; 9,4]     | 8,7 [7,9; 9,4]                  | 8,9 [8,1; 10,1]      |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p > 0,05$                      |                      |
| CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup>  | 12,4 [9,2; 14,1]                | 7,1 [6,1; 9,4]     | 11,4 [10,2; 13]                        | 9,9 [9,2; 12,1]    | 16,1 [14,2; 18]                 | 10,2 [19,8; 12]      |
|  | $p < 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p < 0,05$                      |                      |
| $\alpha\beta$ -T   | 64,1 [59; 77,1]                 | 68,2 [60,4; 72]    | 65,2 [60,7; 74]                        | 70,2 [69,6; 77]    | 63,7 [61; 69,1]                 | 68,4 [61,4; 69]      |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p > 0,05$                      |                      |
| $\gamma\delta$ -T  | 7,7 [5,9; 8,1]                  | 6,7 [5,9; 9,2]     | 8,4 [6,9; 8,7]                         | 5,2 [5,9; 8,1]     | 8,1 [7,6; 8,9]                  | 7,7 [6,9; 8,1]       |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p < 0,05$                             |                    | $p > 0,05$                      |                      |
| LIN <sup>-</sup> HLADR <sup>-</sup><br>CD33 <sup>+</sup> CD66b <sup>+</sup><br>CD14 <sup>-</sup> CD15 <sup>+</sup> | 0,22 [0,04; 0,4]                | 0,19 [0,1; 0,32]   | 0,12 [0; 0,32]                         | 0,1 [0; 0,45]      | 0,032 [0,025; 0,15]             | 0,041 [0,032; 0,251] |
|  | $p > 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p > 0,05$                      |                      |
| LIN <sup>-</sup> HLADR <sup>-</sup><br>CD33 <sup>+</sup> CD66b <sup>-</sup><br>CD14 <sup>-</sup> CD15 <sup>-</sup> | 0,74 [0,62; 1,4]                | 0,48 [0,62; 1,4]   | 0,62 [0,49; 1,8]                       | 0,58 [0,32; 1,12]  | 0,96 [0,45; 1,65]               | 0,62 [0,32; 1,2]     |
|  | $p < 0,05$                      |                    | $p > 0,05$                             |                    | $p < 0,05$                      |                      |

*Примечание.* Me — медиана; RQ — межквартильный размах;  $p$  — достоверность различий показателя в сыворотке и в микроокружении опухоли; CD3<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> — зрелые Т-лимфоциты; CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> — цитотоксические лимфоциты; CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> — Т-хелперы; CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> — дубль-позитивные Т-клетки; CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> — натуральные киллеры; CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>HLADR<sup>+</sup> — активированные натуральные киллеры; CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> — TNK-клетки; CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> — В-лимфоциты; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> — Т-регуляторные клетки;  $\alpha\beta$ -T — альфа/бета-Т-клетки;  $\gamma\delta$ -T — гамма/дельта-Т-клетки; LIN<sup>-</sup>HLADR<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup> — гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения; LIN<sup>-</sup>HLADR<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>CD66b<sup>-</sup>CD14<sup>-</sup>CD15<sup>-</sup> — моноцитные супрессорные клетки миелоидного происхождения.

**Таблица 5.** Спонтанная продукция цитокинов у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы**Table 5.** Spontaneous production of cytokines in patients with kidney, bladder and prostate cancer

| Показатель            | Почечно-клеточный рак      |               | Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря |               | Рак предстательной железы  |               |
|-----------------------|----------------------------|---------------|--|---------------|----------------------------|---------------|
|                       | микроокружение опухоли, Ме | сыворотка, Ме | микроокружение опухоли, Ме             | сыворотка, Ме | микроокружение опухоли, Ме | сыворотка, Ме |
| IL-1, пг/мл           | 25<br>$p > 0,05$           | 27            | 32<br>$p > 0,05$                       | 29            | 29<br>$p > 0,05$           | 27            |
| IL-2, пг/мл           | 4<br>$p > 0,05$            | 3             | 2<br>$p > 0,05$                        | 4             | 3<br>$p > 0,05$            | 3             |
| IL-4, пг/мл           | 32,1<br>$p > 0,05$         | 27,6          | 45,9<br>$p < 0,05$                     | 16,5          | 35,4<br>$p > 0,05$         | 31,8          |
| IL-6, пг/мл           | 26000<br>$p < 0,05$        | 120           | 12000<br>$p < 0,05$                    | 92            | 40000<br>$p < 0,05$        | 170           |
| IL-8, пг/мл           | 22000<br>$p < 0,05$        | 492           | 4000<br>$p < 0,05$                     | 172           | 32000<br>$p < 0,05$        | 670           |
| IL-10, пг/мл          | 150,4<br>$p < 0,05$        | 10,8          | 12,8<br>$p < 0,05$                     | 4,2           | 75,5<br>$p < 0,05$         | 6,2           |
| IL-12, пг/мл          | 22<br>$p > 0,05$           | 27            | 31<br>$p > 0,05$                       | 34            | 40<br>$p > 0,05$           | 37            |
| IFN- $\alpha$ , пг/мл | 21,4<br>$p > 0,05$         | 19            | 12,8<br>$p > 0,05$                     | 9             | 36,4<br>$p < 0,05$         | 9,8           |
| IFN- $\gamma$ , пг/мл | 170,2<br>$p < 0,05$        | 12            | 32<br>$p > 0,05$                       | 18            | 127,4<br>$p < 0,05$        | 10,2          |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | 12<br>$p > 0,05$           | 14            | 9<br>$p > 0,05$                        | 10            | 15<br>$p > 0,05$           | 17            |
| TGF- $\beta$ , пг/мл  | 100,4<br>$p > 0,05$        | 82,9          | 52,7<br>$p > 0,05$                     | 34,5          | 812,4<br>$p < 0,05$        | 62,6          |
| VEGF, пг/мл           | 1835,5<br>$p < 0,05$       | 72,4          | 543,5<br>$p < 0,05$                    | 57,3          | 2820,4<br>$p < 0,05$       | 55,7          |

Примечание. Ме — медиана;  $p$  — достоверность различий показателя в сыворотке и в микроокружении опухоли.

Сравнительный анализ относительного содержания субпопуляций лимфоцитов в микроокружении опухоли и крови выявил следующие закономерности: а) содержание CTL достоверно ниже в микроокружении у больных ПКР и РПЖ; б) содержание дубль-позитивных Т-клеток (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) достоверно ниже в микроокружении у больных РПЖ; в) содержание активированных НК в микроокружении достоверно ниже у больных ПКР и РПЖ; г) содержание Treg достоверно выше в микроокружении всех исследуемых групп пациентов, за исключением РМП; д) содержание  $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов достоверно выше в микроокружении больных РМП. Таким образом, у больных раком почки и предстательной железы отмечается превалирование иммуносупрессивных компонентов. Такой закономерности не наблюдается у больных раком мочевого пузыря.

Сравнительный анализ спонтанной продукции цитокинов в микроокружении опухоли и крови выявил следующие закономерности: а) спонтанная продукция IL-4 достоверно выше в микроокружении больных РМП; б) спонтанная продукция IL-6, IL-8, IL-10 и VEGF достоверно выше в микроокружении у больных всех исследуемых групп; в) спонтанная продукция IFN- $\alpha$  достоверно выше в микроокружении больных РПЖ; г) спонтанная продукция IFN- $\gamma$  достоверно выше в микроокружении больных ПКР и РПЖ; д) спонтанная продукция TGF- $\beta$  достоверно выше в микроокружении больных РПЖ.

Сравнительный анализ индуцированной продукции цитокинов в микроокружении опухоли и крови выявил следующие закономерности: а) индуцированная продукция IL-2 достоверно ниже в микроокружении больных РПЖ; б) индуцированная продукция IL-6 достоверно

**Таблица 6.** Индуцированная продукция цитокинов у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы**Table 6.** Induced production of cytokines in patients with kidney, bladder and prostate cancer

| Показатель            | Почечно-клеточный рак      |               | Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря |               | Рак предстательной железы  |               |
|-----------------------|----------------------------|---------------|--|---------------|----------------------------|---------------|
|                       | микроокружение опухоли, Ме | сыворотка, Ме | микроокружение опухоли, Ме             | сыворотка, Ме | микроокружение опухоли, Ме | сыворотка, Ме |
| IL-1, пг/мл           | 3227                       | 4128          | 5321                                   | 4832          | 3458                       | 4225          |
|                       | $p > 0,05$                 |               | $p > 0,05$                             |               | $p > 0,05$                 |               |
| IL-2, пг/мл           | 7,8                        | 14,2          | 9,4                                    | 1,8           | 3,2                        | 17,4          |
|                       | $p > 0,05$                 |               | $p > 0,05$                             |               | $p < 0,05$                 |               |
| IL-4, пг/мл           | 168,2                      | 212,5         | 234,1                                  | 278,5         | 181,2                      | 243,1         |
|                       | $p > 0,05$                 |               | $p > 0,05$                             |               | $p > 0,05$                 |               |
| IL-6, пг/мл           | 10231                      | 15280         | 12000                                  | 13655         | 12672                      | 11758         |
|                       | $p < 0,05$                 |               | $p > 0,05$                             |               | $p > 0,05$                 |               |
| IL-8, пг/мл           | 27000                      | 25345         | 7823                                   | 8654          | 48000                      | 32568         |
|                       | $p > 0,05$                 |               | $p > 0,05$                             |               | $p < 0,05$                 |               |
| IL-10, пг/мл          | 212,1                      | 453,1         | 128,3                                  | 231,2         | 112,7                      | 765,1         |
|                       | $p < 0,05$                 |               | $p < 0,05$                             |               | $p < 0,05$                 |               |
| IL-12, пг/мл          | 453,6                      | 317,9         | 312,5                                  | 289,1         | 765,1                      | 612,9         |
|                       | $p > 0,05$                 |               | $p > 0,05$                             |               | $p > 0,05$                 |               |
| IFN- $\alpha$ , пг/мл | 413,9                      | 512,3         | 312,6                                  | 452,3         | 389,6                      | 414,1         |
|                       | $p > 0,05$                 |               | $p > 0,05$                             |               | $p < 0,05$                 |               |
| IFN- $\gamma$ , пг/мл | 728,3                      | 3274,1        | 674,9                                  | 2134,2        | 125,5                      | 3564          |
|                       | $p < 0,05$                 |               | $p < 0,05$                             |               | $p < 0,05$                 |               |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | 529,1                      | 1127          | 112,5                                  | 543,1         | 96,8                       | 1369          |
|                       | $p < 0,05$                 |               | $p < 0,05$                             |               | $p < 0,05$                 |               |
| TGF- $\beta$ , пг/мл  | 100,4                      | 82,9          | 52,7                                   | 34,5          | 812,4                      | 62,6          |
|                       | $p > 0,05$                 |               | $p > 0,05$                             |               | $p < 0,05$                 |               |

Примечание. Ме — медиана;  $p$  — достоверность различий показателя в сыворотке и в микроокружении опухоли.

ниже в микроокружении больных ПКР; в) индуцированная продукция IL-8 достоверно выше в микроокружении больных РПЖ; г) индуцированная продукция IL-10, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  достоверно ниже в микроокружении больных всех исследованных групп; д) индуцированная продукция IFN- $\alpha$  достоверно ниже в микроокружении больных РПЖ; е) индуцированная продукция TGF- $\beta$  достоверно выше в микроокружении больных РПЖ; ж) индуцированная продукция VEGF достоверно выше в микроокружении больных всех исследуемых групп.

Микроокружение опухоли у больных ПКР характеризуется: а) низким содержанием CTL и активированных NK; б) высоким содержанием Treg; в) высокой спонтанной продукцией IL-6, IL-8, IL-10 и VEGF; г) низкой индуцированной продукцией IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ; д) высокой индуцированной продукцией VEGF.

Микроокружение опухоли у больных РМП характеризуется: а) высоким содержанием  $\gamma\delta$ -Т-клеток; б) высокой спонтанной продукцией IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и VEGF;

в) низкой индуцированной продукцией IL-10, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ; д) высокой индуцированной продукцией VEGF.

Микроокружение опухоли у больных РПЖ характеризуется: а) низким содержанием CTL, активированных NK и дубль-позитивных Т-клеток; б) высоким содержанием Treg; в) высокой спонтанной продукцией IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и VEGF; г) низкой индуцированной продукцией IL-2, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  и TNF- $\alpha$ ; д) высокой индуцированной продукцией TGF- $\beta$  и VEGF.

Проведенные исследования в целом подтверждают и детализируют данные, полученные другими исследователями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка количественных и качественных характеристик микроокружения опухоли необходима для решения основных задач, стоящих перед современной онкологией: поиск новых мишеней для разработки препаратов;

создание экспертных систем, основанных на прогностических и предсказательных возможностях иммуносупрессивных и эффекторных компонентов; индивидуализация лечебных программ и разработка протоколов комбинированного лечения.

Современные иммуноонкологические препараты блокируют какой-либо важный сигнальный или метаболический путь клеток-мишеней. Этот подход довольно сложно реализовать в отношении микроокружения опухоли вследствие ограниченного числа мишеней. Конъюгаты на основе химических компонентов или терапевтических радиофармпрепаратов, где макромолекулы выполняют лишь функции транспортных систем, являются идеальными средствами для элиминации иммуносупрессивных компонентов.

Компонентный состав микроокружения меняется с течением времени, а также при различных терапевтических вмешательствах. Кроме того, его структура может различаться в разных метастатических очагах. Поэтому для разработки прогностических систем и индивидуализации лечения необходимо использовать диагностические радиофармпрепараты, которые в режиме реального времени могут показывать распределение мишеней, а также иммунологические показатели, концентрация которых коррелирует с их содержанием в микроокружении. Некоторые авторы предлагают использовать для этой цели системы искусственного интеллекта [7, 9].

Мультимодальность канцерогенеза и многокомпонентность микроокружения приводит к необходимости использовать лечебные воздействия, реализующие различные механизмы элиминации опухоли. Кроме препаратов, непосредственно направленных на элиминацию иммуносупрессивных компонентов, необходимо применять лучевую терапию, а также препараты, направленные на трансформацию «холодных» и «иммуноисключенных» опухолей в «горячие». Лучевая терапия обеспечивает «обскопальный» эффект, заключающийся в повышении эффективности иммунотерапии при комбинации с облучением. Он реализуется за счет гибели иммуносупрессивных клеток и генерации «сигналов» опасности, включающих неоантигены и низкомолекулярные компоненты. Для коррекции микроокружения опухоли с целью повышения эффективности лечебных мероприятий в настоящее время

предлагают использовать клетки с химерным антигенным рецептором и биспецифические антитела, способствующие рекрутингу иммунокомпетентных клеток [8, 60].

Изучение компонентов микроокружения и особенностей взаимодействия между ними — ключевой компонент повышения эффективности лечения онкологических больных в ближайшей перспективе.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: О.Е. Молчанов — анализ полученных данных, написание текста; Д.Н. Майстренко — концепция исследования, правка текста; Д.А. Гранов — концепция исследования, редакция окончательного варианта текста; И.Ю. Лисицын — сбор и обработка материалов; А.А. Романов — сбор и обработка материалов.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (Государственное задание Э.03-2021; 121040200136-0).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contributions of each author: O.E. Molchanov — analysis of the received data, writing the text; D.N. Maistrenko — research concept, text editing; D.A. Granov — research concept, revision of the final version of the text; I.Yu. Lisitsyn — collection and processing of materials; A.A. Romanov — collection and processing of materials.

**Funding source.** The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (State assignment Э.03-2021; 121040200136-0).

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
3. Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment // *Cancer Cell.* 2012. Vol. 21, No. 3. P. 309–322. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
4. Yang L., Lin P.S. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression // *Semin Cancer Biol.* 2017. Vol. 47. P. 185–195. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.08.001
5. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The three Es of cancer immunotherapy // *Annu Rev Immunol.* 2004. Vol. 22, No. 1. P. 329–360. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803

6. Deshmukh A., Deshpande K., Arfuso F., et al. Cancer stem cell metabolism: a potential target for cancer therapy // *Mol Cancer*. 2016. Vol. 15, No. 1. ID 69. DOI: 10.1186/s12943-016-0555-x
7. Buoncervello M., Gabriele L., Toschi E. The Janus face of tumor microenvironment targeted by immunotherapy // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 17. ID 4320. DOI: 10.3390/ijms20174320
8. Jarosz-Biej M., Smolarczyk R., Cihon T., Kulach N. Tumor microenvironment as a "Game Changer" in cancer radiotherapy // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 13. ID 3212. DOI: 10.3390/ijms20133212
9. Giusturini G., Pavesi A., Adriani G. Nanoparticle-based therapies for turning cold tumors hot: how to treat an immunosuppressive tumor microenvironment // *Front Bioeng Biotechnol*. 2021. Vol. 9. ID 689245 DOI: 10.3389/fbioe.2021.689245
10. Mier J.W. The tumor microenvironment in renal cell cancer // *Curr Opin Oncol*. 2019. Vol. 31, No. 3. P. 194–199. DOI: 10.1097/cco.0000000000000512
11. Movassaghi M., Chung R., Anderson C.B., et al. Overcoming immune resistance in prostate cancer: challenges and advances // *Cancers*. 2021. Vol. 13, No. 19. ID 4757. DOI: 10.3390/cancers13194757
12. Vitkin N., Nersesian S., Siemens D.R., Koti M. The tumor immune contexture of prostate cancer // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. ID 603. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00603
13. Annels N.E., Simpson G.R., Pandha H. Modifying the non-muscle invasive bladder cancer immune microenvironment for optimal therapeutic response // *Front Oncol*. 2020. Vol. 10. ID 175. DOI: 10.3389/fonc.2020.00175
14. Joseph M., Enting D. Immune responses in bladder cancer — role of immune cell populations, prognostic factors and therapeutic implications // *Front Oncol*. 2019. Vol. 9. ID 1270. DOI: 10.3389/fonc.2019.01270
15. Talukdar S., Bhoopathi P., Emdad L., et al. Dormancy and cancer stem cells: an enigma for cancer therapeutic targeting // *Adv Cancer Res*. 2019. Vol. 141. P. 43–84. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.002
16. Katoh M., Katoh M. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review) // *Int J Mol Med*. 2020. Vol. 45, No. 2. P. 279–297. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4418
17. Zhang Y., Wang X. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer // *J Hematol Oncol*. 2020. Vol. 13, No. 1. ID 165. DOI: 10.1186/s13045-020-00990-3
18. Garbalo G.B., Honorato J.R., de Lopes G.P., de Sampaio e Spohr T.C.L. A highlight on Sonic hedgehog pathway // *Cell Commun Signal*. 2018. Vol. 16. ID 11. DOI: 10.1186/s12964-018-0220-7
19. Battle E., Massague J. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in immunity and cancer // *Immunity*. 2019. Vol. 50, No. 4. P. 924–940. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.024
20. Owen K.L., Brockwell N.K., Parker B.S. JAK-STAT Signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression // *Cancers*. 2019. Vol. 11, No. 12. ID 2002. DOI: 10.3390/cancers11122002
21. Yang L., Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application // *J Hematol Oncol*. 2017. Vol. 10, No. 1. ID 58. DOI: 10.1186/s13045-017-0430-2
22. Conejo-Garcia J.R., Rutkowski M.R., Cubillos-Ruiz J.R. State-of-the-art of regulatory dendritic cells in cancer // *Pharmacol Ther*. 2016. Vol. 164. P. 97–104. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.003
23. Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update // *Immunology*. 2013. Vol. 154, No. 1. P. 3–20. DOI: 10.1111/imm.12888
24. Fridlender Z.G., Sun G., Kim S., et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- $\beta$ : "N1" versus "N2" TAN // *Cancer Cell*. 2009. Vol. 16, No. 3. P. 183–194. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.017
25. Stabile H., Fionda C., Gismondi A., Santoni A. Role of distinct natural killer cell subsets in anticancer response // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. ID 293. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00293
26. Cicco P.D., Ercolano G., Lanaro A. The new era of cancer immunotherapy: targeting myeloid-derived suppressor cells to overcome immune evasion // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. ID 1680. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01680
27. Ducimetiere L., Vermeer M., Tugues S. The interplay between innate lymphoid cells and the tumor microenvironment // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. ID 2895. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02895
28. Hung C.-H., Chen F.-M., Lin Y.-C., et al. Altered monocyte differentiation and macrophage polarization patterns in patients with breast cancer // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, No. 1. ID 366. DOI: 10.1186/s12885-018-4284-y
29. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, mechanisms and significance of macrophage plasticity // *Annu Rev Pathol: Mechanisms of Disease*. 2020. Vol. 15. P. 123–147. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718
30. Wculek S.K., Cueto F.J., Mujal A.M., et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy // *Nat Rev Immunol*. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 7–24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z
31. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // *J Immunol*. 1995. Vol. 155, No. 3. P. 1151–1164. DOI: 10.4049/jimmunol.155.3.1151
32. Chiossone L., Dumas P.Y., Vienne M., Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer // *Nat Rev Immunol*. 2018. Vol. 18, No. 11. P. 671–688. DOI: 10.1038/s41577-018-0061-z
33. Ostroumov D., Fekete-Drimusz N., Saborowski M., et al. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth // *Cell Mol Life Sci*. 2018. Vol. 75, No. 4. P. 689–713. DOI: 10.1007/s00018-017-2686-7
34. Ye J., Su X., Hsueh E.C., et al. Human tumor-infiltrating Th17 cells have the capacity to differentiate into IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> and FOXP3<sup>+</sup> T cells with potent suppressive function // *Eur J Immunol*. 2011. Vol. 41, No. 4. P. 936–951. DOI: 10.1002/eji.201040682
35. Kuen D.S., Kim B.S., Chung Y. IL-17 — producing cells in tumor immunity: friends or foes? // *Immune Network*. 2020. Vol. 20, No. 1. ID e6. DOI: 10.4110/in.2020.20.e6
36. Wu Z., Zheng Y., Han Y., et al. CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (double-negative) T cells in inflammation, immune disorders and cancer // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. ID 816005. DOI: 10.3389/fimmu.2022.816005
37. Catakovic K., Klieser E., Neureiter D., Geisberger R. T cell exhaustion: from pathophysiological basics to tumor immunotherapy // *Cell Commun Signal*. 2017. Vol. 15. ID 1. DOI: 10.1186/s12964-016-0160-z
38. Michaud D., Steward C.R., Mirlekar B., Pylayeva-Gupta Y. Regulatory B cells in cancer // *Immunol Rev*. 2020. Vol. 299, No. 1. P. 74–92. DOI: 10.1111/imr.12939
39. Bruchard M., Ghiringhelli F. Deciphering the roles of innate lymphoid cells in cancer // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. ID 656. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00656



40. DeBerardinis R.J. Tumor microenvironment, metabolism, and immunotherapy // *N Eng J Med*. 2020. Vol. 382, No. 9. P. 869–871. DOI: 10.1056/nejmicbr1914890
41. Lin L., Hu X., Zhang H., Hu H. Tertiary lymphoid organs in cancer immunology: mechanisms and the new strategies for immunotherapy // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. ID 1398. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01398
42. Yu X., Zhang Z., Wang Z., et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Clin Transl Oncol*. 2016. Vol. 18, No. 5. P. 497–506. DOI: 10.1007/s12094-015-1391-y
43. Galon J., Mlecnik B., Bindea G., et al. Towards the introduction of the “immunoscore” in the classification of malignant tumors // *J Pathol*. 2014. Vol. 232, No. 2. P. 199–209. DOI: 10.1002/path.4287
44. Galon J., Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies // *Nat Rev Drug Discov*. 2019. Vol. 18, No. 3. P. 197–218. DOI: 10.1038/s41573-018-0007-y
45. Vuong L., Kotecha R.R., Voss M.H., Hakimi A.A. Tumor microenvironment dynamics in clear cell renal cell carcinoma // *Cancer Discov*. 2019. Vol. 9, No. 10. P. 1349–1357. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-19-0499
46. Lin E., Liu X., Liu Y., et al. Roles of the dynamic tumor immune microenvironment in the individualized treatment of advanced clear cell renal cell carcinoma // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. ID 653358. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653358
47. Adekoya T.O., Richardson R.M. Cytokines and chemokines as mediators of prostate cancer metastasis // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 12. ID 4449. DOI: 10.3390/ijms21124449
48. Ge R., Wang Z., Cheng L. Tumor microenvironment heterogeneity an important mediator of prostate cancer progression and therapeutic resistance // *Precis Oncol*. 2022. Vol. 6. ID 31. DOI: 10.1038/s41698-022-00272-w
49. Song D., Powles T., Shi L., et al. Bladder cancer, a unique model to understand cancer immunity and develop immunotherapy approaches // *J Pathol*. 2019. Vol. 249, No. 2. P. 151–165. DOI: 10.1002/path.5306
50. van Dijk N., Gil-Jimenez A., Silina K., et al. The tumor immune landscape and architecture of tertiary lymphoid structures in urothelial cancer // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. ID 793964. DOI: 10.3389/fimmu.2021.793964
51. Jian Y., Yang K., Sun X., et al. Current advance of immune evasion mechanisms and emerging immunotherapies in renal cell carcinoma // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. ID 639636. DOI: 10.3389/fimmu.2021.639636
52. Mennito A., Huber V., Ratta R., et al. Angiogenesis and immunity in renal carcinoma: can we turn an unhappy relationship into a happy marriage? // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, No. 4. ID 930. DOI: 10.3390/jcm9040930
53. Shi J., Wang K., Xiong Z., et al. Impact of inflammation and immunotherapy in renal cell carcinoma (review) // *Oncol Letters*. 2020. Vol. 20, No. 5. P. 1. DOI: 10.3892/ol.2020.12135
54. Stultz J., Fong L. How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer // *Prostate Cancer Prostatic Diseases*. 2021. Vol. 24, No. 3. P. 151–165. DOI: 10.1038/s41391-021-00340-5
55. Jansen C.S., Prokhnevskaya N., Kissick H.T. The requirement for immune infiltration and organization in the tumor microenvironment for successful immunotherapy in prostate cancer // *Urol Oncol Semin Original Investig*. 2019. Vol. 37, No. 8. P. 543–555. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.10.011
56. Matos A., Carvalho M., Bicho M., Ribeiro R. Arginine and arginases modulate metabolism, tumor microenvironment and prostate cancer progression // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No. 12. ID 4503. DOI: 10.3390/nu13124503
57. van Dijk N., Funt S.A., Blank C.U., et al. The cancer immunogram as a framework for personalized immunotherapy in urothelial cancer // *Eur Urol*. 2019. Vol. 7, No. 53. P. 435–444. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.022
58. Nassif E.F., Thibault C., Oudard S., Galon G. Precision immunity: immunoscore and neoadjuvant treatment in bladder cancer // *Oncoimmunology*. 2021. Vol. 10, No. 1. ID 1888488. DOI: 10.1080/2162402x.2021.1888488
59. Bonaventura P., Shekarian T., Alkazer V., et al. Cold tumors: a therapeutic challenge for immunotherapy // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. ID 168. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00168

## REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Kaprin AD, Starinskii VV, Shahzadova AO, et al, editors. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu*. Moscow: MNIOL im. P.A. Gercena — filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)
3. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21(3):309–322. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
4. Yang L, Lin PS. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression. *Semin Cancer Biol*. 2017;47:185–195. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.08.001
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22(1):329–360. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803
6. Deshmukh A, Deshpande K, Arfuso F, et al. Cancer stem cell metabolism: a potential target for cancer therapy. *Mol Cancer*. 2016;15(1):69. DOI: 10.1186/s12943-016-0555-x
7. Buoncervello M, Gabriele L, Toschi E. The Janus face of tumor microenvironment targeted by immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4320. DOI: 10.3390/ijms20174320
8. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cihon T, Kulach N. Tumor microenvironment as a “Game Changer” in cancer radiotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3212. DOI: 10.3390/ijms20133212
9. Giusturini G, Pavesi A, Adriani G. Nanoparticle-based therapies for turning cold tumors hot: how to treat an immunosuppressive tumor microenvironment. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:89245. DOI: 10.3389/fbioe.2021.689245
10. Mier JW. The tumor microenvironment in renal cell cancer. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(3):194–199. DOI: 10.1097/cco.0000000000000512

11. Movassaghi M, Chung R, Anderson CB, et al. Overcoming immune resistance in prostate cancer: challenges and advances. *Cancers*. 2021;13(19):4757. DOI: 10.3390/cancers13194757
12. Vitkin N, Nersesian S, Siemens DR, Koti M. The tumor immune contexture of prostate cancer. *Front Immunol*. 2019;10:603. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00603
13. Annels NE, Simpson GR, Pandha H. Modifying the non-muscle invasive bladder cancer immune microenvironment for optimal therapeutic response. *Front Oncol*. 2020;10:175. DOI: 10.3389/fonc.2020.00175
14. Joseph M, Enting D. Immune responses in bladder cancer — role of immune cell populations, prognostic factors and therapeutic implications. *Front Oncol*. 2019;9:1270. DOI: 10.3389/fonc.2019.01270
15. Talukdar S, Bhoopathi P, Emdad L, et al. Dormancy and cancer stem cells: an enigma for cancer therapeutic targeting. *Adv Cancer Res*. 2019;141:43–84. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.002
16. Katoh M, Katoh M. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review). *Int J Mol Med*. 2020;45(2):279–297. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4418
17. Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):165. DOI: 10.1186/s13045-020-00990-3
18. Garbalo GB, Honorato JR, de Lopes GP, de Sampaio e Spohr TCL. A highlight on Sonic hedgehog pathway. *Cell Commun Signal*. 2018;16:11. DOI: 10.1186/s12964-018-0220-7
19. Battle E, Massaue J. Transforming grown factor- $\beta$  signaling in immunity and cancer. *Immunity*. 2019;50(4):924–940. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.024
20. Owen KL, Brockwel NK, Parker BS. JAK-STAT Signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression. *Cancers*. 2019;11(12):2002. DOI: 10.3390/cancers11122002
21. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):58. DOI: 10.1186/s13045-017-0430-2
22. Conejo-Garcia JR, Rutkowski MR, Cubillos-Ruiz JR. State-of-the-art of regulatory dendritic cells in cancer. *Pharmacol Ther*. 2016;164:97–104. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.003
23. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. 2013;154(1):3–20. DOI: 10.1111/imm.12888
24. Fridlender ZG, Sun G, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- $\beta$ : “N1” versus “N2” TAN. *Cancer Cell*. 2009;16(3):183–194. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.017
25. Stabile H, Fionda C, Gismondi A, Santoni A. Role of distinct natural killer cell subsets in anticancer response. *Front Immunol*. 2017;8:293. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00293
26. Cicco PD, Ercolano G, Lanaro A. The new era of cancer immunotherapy: targeting myeloid-derived suppressor cells to overcome immune evasion. *Front Immunol*. 2020;11:1680. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01680
27. Ducimetiere L, Vermeer M, Tugues S. The interplay between innate lymphoid cells and the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2019;10:2895. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02895
28. Hung C-H, Chen F-M, Lin Y-C, et al. Altered monocyte differentiation and macrophage polarization patterns in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):366. DOI: 10.1186/s12885-018-4284-y
29. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, Mechanisms and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol: Mechanisms of Disease*. 2020;15:123–147. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718
30. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2019;20(1):7–24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z
31. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995;155(3):1151–1164. DOI: 10.4049/jimmunol.155.3.1151
32. Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(11):671–688. DOI: 10.1038/s41577-018-0061-z
33. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, et al. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(4):689–713. DOI: 10.1007/s00018-017-2686-7
34. Ye J, Su X, Hsueh EC, et al. Human tumor-infiltrating Th17 cells have the capacity to differentiate into IFN- $\gamma$ \* and FOXP3\* T cells with potent suppressive function. *Eur J Immunol*. 2011;41(4):936–951. DOI: 10.1002/eji.201040682
35. Kuen DS, Kim BS, Chung Y. IL-17 — producing cells in tumor immunity: friends or foes? *Immune Network*. 2020;20(1):e6. DOI: 10.4110/in.2020.20.e6
36. Wu Z, Zheng Y, Han Y, et al. CD3\*CD4\*CD8\* (double-negative) T cells in inflammation, immune disorders and cancer. *Front Immunol*. 2022;13:816005. DOI: 10.3389/fimmu.2022.816005
37. Catakovic K, Klieser E, Neureiter D, Geisberger R. T cell exhaustion: from pathophysiological basics to tumor immunotherapy. *Cell Commun Signal*. 2017;15:1. DOI: 10.1186/s12964-016-0160-z
38. Michaud D, Steward CR, Mirlekar B, Pylayeva-Gupta Y. Regulatory B cells in cancer. *Immunol Rev*. 2020;299(1):74–92. DOI: 10.1111/imr.12939
39. Bruchard M, Ghiringhelli F. Deciphering the roles of innate lymphoid cells in cancer. *Front Immunol*. 2019;10:656. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00656
40. DeBerardinis RJ. Tumor microenvironment, metabolism, and immunotherapy. *N Eng J Med*. 2020;382(9):869–871. DOI: 10.1056/nejmcibr1914890
41. Lin L, Hu X, Zhang H, Hu H. Tertiary lymphoid organs in cancer immunology: mechanisms and the new strategies for immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1398. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01398
42. Yu X, Zhang Z, Wang Z, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(5):497–506. DOI: 10.1007/s12094-015-1391-y
43. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the “immunoscore” in the classification of malignant tumors. *J Pathol*. 2014;232(2):199–209. DOI: 10.1002/path.4287
44. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(3):197–218. DOI: 10.1038/s41573-018-0007-y
45. Vuong L, Kotecha RR, Voss MH, Hakimi AA. Tumor microenvironment dynamics in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Discov*. 2019;9(10):1349–1357. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-19-0499
46. Lin E, Liu X, Liu Y, et al. Roles of the dynamic tumor immune microenvironment in the individualized treatment of advanced clear cell renal cell carcinoma. *Front Immunol*. 2021;12:653358. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653358
47. Adekoya TO, Richardson RM. Cytokines and chemokines as mediators of prostate cancer metastasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4449. DOI: 10.3390/ijms21124449

48. Ge R, Wang Z, Cheng L. Tumor microenvironment heterogeneity an important mediator of prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Precis Oncol.* 2022;6:31. DOI: 10.1038/s41698-022-00272-w
49. Song D, Powles T, Shi L, et al. Bladder cancer, a unique model to understand cancer immunity and develop immunotherapy approaches. *J Pathol.* 2019;249(2):151–165. DOI: 10.1002/path.5306
50. van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, et al. The tumor immune landscape and architecture of tertiary lymphoid structures in urothelial cancer. *Front Immunol.* 2021;12:793964. DOI: 10.3389/fimmu.2021.793964
51. Jian Y, Yang K, Sun X, et al. Current advance of immune evasion mechanisms and emerging immunotherapies in renal cell carcinoma. *Front Immunol.* 2021;12:639636. DOI: 10.3389/fimmu.2021.639636
52. Mennito A, Huber V, Ratta R, et al. Angiogenesis and immunity in renal carcinoma: can we turn an unhappy relationship into a happy marriage? *J Clin Med.* 2020;9(4):930. DOI: 10.3390/jcm9040930
53. Shi J, Wang K, Xiong Z, et al. Impact of inflammation and immunotherapy in renal cell carcinoma (review). *Oncol Letters.* 2020;20(5):1. DOI: 10.3892/ol.2020.12135
54. Stultz J, Fong L. How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Diseases.* 2021;24(3):151–165. DOI: 10.1038/s41391-021-00340-5
55. Jansen CS, Prokhnevskaya N, Kissick HT. The requirement for immune infiltration and organization in the tumor microenvironment for successful immunotherapy in prostate cancer. *Urol Oncol Semin Original Investig.* 2019;37(8):543–555. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.10.011
56. Matos A, Carvalho M, Bicho M, Ribeiro R. Arginine and arginases modulate metabolism, tumor microenvironment and prostate cancer progression. *Nutrients.* 2021;13(12):4503. DOI: 10.3390/nu13124503
57. van Dijk N, Funt SA, Blank CU, et al. The cancer immunogram as a framework for personalized immunotherapy in urothelial cancer. *Eur Urol.* 2019;7(53):435–444. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.022
58. Nassif EF, Thibault C, Oudard S, Galon G. Precision immunity: immunoscore and neoadjuvant treatment in bladder cancer. *Oncoimmunology.* 2021;10(1):1888488. DOI: 10.1080/2162402x.2021.1888488
59. Bonaventura P, Shekarian T, Alkazer V, et al. Cold tumors: a therapeutic challenge for immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:168. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00168

## ОБ АВТОРАХ

**\*Олег Евгеньевич Молчанов**, д-р мед. наук, руководитель отдела фундаментальных исследований; адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-1720>; eLibrary SPIN: 5557-6484; Scopus: 25637650600; e-mail: molchanovo@mail.ru

**Дмитрий Николаевич Майстренко**, д-р мед. наук, директор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>; eLibrary SPIN: 7363-4840; Scopus: 57193120885; e-mail: may64@inbox.ru

**Дмитрий Анатольевич Гранов**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; eLibrary SPIN: 5256-2744; e-mail: da\_granov@rrcrst.ru

**Игорь Юрьевич Лисицын**, канд. мед. наук, врач-уролог, руководитель амбулаторно-консультативным центром; e-mail: urologlis@mail.ru

**Александр Анатольевич Романов**, научн. сотр.; главный врач; e-mail: tiffози@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Oleg E. Molchanov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Fundamental Investigations; address: 70, Leningradskaya st., Pesochnyj village, Saint Petersburg, 197758, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-1720>; eLibrarySPIN: 5557-6484; Scopus: 25637650600; e-mail: molchanovo@mail.ru

**Dmitriy N. Maistrenko**, Dr. Sci. (Med.), Director; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>; eLibrarySPIN: 7363-4840; Scopus: 57193120885; e-mail: may64@inbox.ru

**Dmitriy A. Granov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Adviser; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; eLibrarySPIN: 5256-2744; e-mail: da\_granov@rrcrst.ru

**Igor Yu. Lisitsyn**, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Head of the Outpatient Consultation Center; e-mail: urologlis@mail.ru

**Aleksandr A. Romanov**, Research Associate; Chief Physician; e-mail: tiffози@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author