

Е.А. Козинцева¹, А.А. Аклевев²

РОЛЬ КЛЕТОК-ЭФФЕКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА. ОБЗОР (ЧАСТЬ 1)

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск² Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Контактное лицо: Екатерина Александровна Козинцева, e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Компоненты врожденного иммунитета и канцерогенез
2. Опухольсассоциированные клетки миелоидного происхождения и миелоидные супрессорные клетки
3. Опухольсассоциированные нейтрофилы
4. Опухольсассоциированные моноциты/макрофаги
5. Натуральные киллеры микроокружения злокачественных новообразований
6. Заключение

Ключевые слова: клетки периферической крови, радиационное воздействие, злокачественные новообразования, канцерогенез, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, межклеточная кооперация, радиочувствительность

Для цитирования: Козинцева Е.А., Аклевев А.А. Роль клеток-эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе радиационно-индуцированного канцерогенеза. Обзор (часть 1) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 25–32. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-25-32

Е.А. Kodintseva¹, А.А. Akleyev²

The Contribution of Effector Cells of the Innate and Adaptive Immunity to the Pathogenesis of Radiation-Induced Carcinogenesis. Review (Part 1)

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia² Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: E.A. Kodintseva, e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

CONTENTS

Background

1. Components of innate immunity and carcinogenesis
2. Tumor-associated myeloid cells and myeloid-derived suppressor cells
3. Tumor-associated neutrophils
4. Tumor-associated monocytes/macrophages
5. Natural killers of malignant neoplasm microenvironment
6. Conclusion

Keywords: peripheral blood cells, radiation exposure, malignant neoplasms, carcinogenesis, innate immunity, adaptive immunity, intercellular cooperation, radiosensitivity

For citation: Kodintseva EA, Akleyev AA. The Contribution of Effector Cells of the Innate and Adaptive Immunity to the Pathogenesis of Radiation-Induced Carcinogenesis. Review (Part 1). Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):25–32. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-25-32

Введение

Онкогенез – это полиэтиологичный процесс, роль эффекторных клеток воспаления в реализации которого доказана [1], при этом специфические маркеры радиационно-индуцированного канцерогенеза до сих пор не выявлены. Фактический материал, накопленный в области радиационной эпидемиологии и радиобиологии, не позволяет исключить канцерогенный риск малых доз ионизирующих излучений (ИИ) [2] и рассчитать относительный риск канцерогенных эффектов малых доз

ИИ с приемлемой статистической значимостью [3]. Открыт вопрос о различиях в механизмах развития радиационно-индуцированных солидных злокачественных новообразований (ЗНО) и лейкозов, о чем косвенно свидетельствует наличие линейной зависимости доза–эффект для солидных ЗНО у людей, пострадавших при атомных бомбардировках в Японии, и отсутствие таковой для лейкозов [4]. Механизмы реализации адаптивного ответа и индукции радиационно-индуцированной нестабильности генома при облучении в малых дозах

неизвестны, идет активный поиск индикаторов индивидуальной радиочувствительности человека и повышенного канцерогенного риска [5]. Предполагается, что при нарушениях компенсаторных процессов в организме облученных людей изменения противоопухолевой функции иммунокомпетентных клеток (ИКК), включая активность клеточных элементов врожденного иммунитета, могут служить одним из ключевых механизмов патогенеза ЗНО [6].

Важная роль иммунных нарушений в реализации таких отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия, как радиационно-индуцированный канцерогенез [7] и заболевания сердечно-сосудистой системы неинфекционной этиологии [8], не вызывают сомнений, однако конкретные патогенетические механизмы требуют дальнейшего изучения. Комплексное исследование функционального состояния иммунной системы человека, включая оценку функциональной активности клеток-эффекторов врожденного иммунитета с использованием современных методов анализа в отдаленные сроки после воздействия ИИ может быть крайне полезно для идентификации степени выраженности нарушений компенсаторных процессов и прояснения механизмов патогенеза патологий, опосредованных воздействием ионизирующей радиации.

Возраст-ассоциированное ослабление противоопухолевой защиты организма связано с физиологическим угасанием функций иммунной системы (иммуносенесценцией) и сопровождается состоянием вялотекущего хронического воспаления, для которого характерен повышенный уровень провоспалительных цитокинов [9], физиологическая регуляция которого происходит предположительно за счет повышения продукции противовоспалительных факторов [10]. Иммунные комплексы, цитокины, гормоны, свободные жирные кислоты, окисленные липопротеины низкой плотности и иммуноглобулины, накапливаясь в процессе старения организма в тканях, активируют макрофаги, что способствует развитию тканеспецифичного низкоинтенсивного хронического воспаления [11]. При длительном воздействии на клетки повреждающих факторов, например, при облучении, продолжительный окислительный стресс, опосредованный, в частности, активными формами кислорода (АФК) и азота (АФА), и хроническое воспаление приводят к ускоренному клеточному старению и секреции биологически активных молекул, что может способствовать инициации ЗНО [12]. Недавно была выдвинута требующая подтверждения гипотеза о том, что основным источником АФК и хронического воспаления после воздействия ИИ являются стареющие клетки [12]. Состояние радиационно-индуцированного старения в сочетании с продолжительной секрецией провоспалительных факторов – секреторный фенотип, связанный со стареющими клетками [12], изменения адаптивного иммунитета и нарушения эпигенетической регуляции стареющей иммунной системы [11] могут способствовать развитию ЗНО, фиброзу лёгких и кожи, когнитивной дисфункции и др. патологических состояний. Патогенез таких заболеваний связан с повреждением нормальных тканей и органов за счет АФК, АФА и посредством провоспалительных цитокинов и хемокинов, обеспечивающих реакции врожденной иммунной системы, и в норме выполняющих защитную функцию. Клеточное старение создаёт благоприятную для развития опухоли среду за счёт секреции биологически активных молекул (цитокинов, хемокинов и др. медиаторов воспаления) [12].

По мере широкого внедрения в практику новых методов исследований накапливается разноплановая ин-

формация о функциональной пластичности клеточных компонентов врожденного иммунитета и существенной роли данного явления в развитии различных заболеваний, включая опосредованные воздействием ИИ патологические состояния, возникающие в отдаленные сроки после облучения. Вышеизложенное определяет актуальность настоящей работы.

Целью первой части обзора является критический анализ актуальных научных сведений о неоднозначной роли основных клеток-эффекторов врожденного иммунитета в патогенезе злокачественных новообразований.

1. Компоненты врожденного иммунитета и канцерогенез

Микроокружение опухоли представляет собой сложную совокупность клеток, включая фибробласты, эпителиальные клетки, жировые клетки, иммунные клетки (т. е. нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, регуляторные Т-клетки (T_{reg}) и другие лимфоциты) и внеклеточный матрикс. Уклонение от иммунного обнаружения и ликвидации является отличительной чертой многих видов рака. Опухолевые стромальные клетки функционально изменяются в результате их взаимодействия с опухолевыми клетками и/или друг с другом. Миелоидные клетки особенно пластичны в этом отношении. Иммунодепрессивные опухолеассоциированные миелоидные клетки включают тумор-ассоциированные нейтрофилы (ТАН), миелоидные супрессорные клетки (MDSC) и опухолеассоциированные макрофаги (ТАМ) [11].

2. Опухолеассоциированные клетки миелоидного происхождения и миелоидные супрессорные клетки

При хронической инфекции, воспалении или ЗНО выявлена постоянная стимуляция миелопоэза, которая приводит к образованию клеток, похожих на нейтрофилы и моноциты по морфологии и фенотипу, но обладающих мощной способностью подавлять иммунные реакции – MDSC [13]. Считается, что MDSC представляют собой гетерогенную популяцию, возникающую из миелоидных клеток-предшественников, сходных с незрелыми макрофагами, дендритными клетками и нейтрофилами. Описаны два основных подтипа MDSC – моноцитарные MDSC и полиморфноядерные MDSC, которые фенотипически и морфологически различны [14]. Показано, что предшественниками супрессорных клеток миелоидного происхождения могут являться как гранулоциты, так и моноциты, формируя в ткани гетерогенную популяцию [15]. Моноцитарные MDSC напоминают макрофаги и могут давать начало ТАМ, в то время как полиморфноядерные MDSC похожи на ТАН [14].

Выделение колониестимулирующих факторов (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)) опухолевыми клетками приводит к грануломоноцитопозу и расширению пула MDSC в микроокружении опухоли [16]. MDSC могут увеличиваться в микроокружении опухоли в ответ на провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ) и интерферон-гамма (ИФН), а присутствующие в микроокружении опухоли ИЛ-4, ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста бета (TGF β) усиливают иммуносупрессивную активность MDSC. MDSC подавляют реакции Т-клеток и увеличивают пул регуляторных Т-клеток посредством секреции ИЛ-6, ИЛ-10

и аргиназы. Т_{рег} дополнительно увеличивают секрецию ИЛ-4, ИЛ-10 и TGF β . Наконец, перекрестные взаимодействия между MDSC и макрофагами склоняют макрофаги к секреции большего количества ИЛ-10 [11].

Различие между нейтрофилами и MDSC при ЗНО остается неясным [17]. Исследования на молодых мышах с опухолями показывают, что нейтрофилы и MDSC демонстрируют схожие функции [18]. Например, инфильтрирующие нейтрофилы приобретают проопухолевый фенотип N₂, управляемый TGF β , что приводит к ингибированию противоопухолевой функции CD8⁺ Т-клеток [19]. Подобно MDSC, нейтрофилы могут быть привлечены к опухоли из селезеночных и костномозговых резервуаров. Стареющие клетки микроокружения потенциально могут стимулировать иммуносупрессивные нейтрофилы N₂, однако для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования [11].

3. Опухолеассоциированные нейтрофилы

Нейтрофилы участвуют как в про-, так и в противоопухолевых иммунных реакциях [20]. Среди клеток микроокружения ЗНО описаны два подтипа нейтрофилов: N₁ (с проопухолевым фенотипом) и N₂ (противоопухолевый фенотип нейтрофилов), которые влияют на функцию Т-клеток [19].

Основные противоопухолевые эффекты нейтрофилов опосредованы их прямой антителозависимой цитотоксичностью и продукцией провоспалительных цитокинов вблизи и внутри опухоли [18]. Противоопухолевое влияние TGF β на клетки ЗНО обусловлено, по крайней мере частично, подавлением экспрессии хемоаттрактантов миелоидных клеток [21]. АФК и АФА могут быть цитотоксичными для опухолевых клеток. Активированные интерфероном нейтрофилы или «цитотоксические нейтрофилы» характеризуются высокой экспрессией фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), CCL3, ICAM1 и низкой экспрессией аргиназы [22]. Они способны высвобождать биологически активный лиганд (TRAIL/APO2), который селективно индуцирует апоптоз опухолевых клеток посредством фактора некроза опухоли и Fas. Нейтрофилы могут напрямую стимулировать Т-клетки посредством экспрессии костимулирующих молекул OX-40L и 4-1BBL, которые усиливают пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и повышают их цитотоксические способности на ранних стадиях ЗНО [23]. Нейтрофилы способствуют отсоединению опухолевых клеток от базальной мембраны, ингибируя начальные фазы канцерогенеза [22]. К косвенным механизмам, за счет которых нейтрофилы стимулируют адаптивный иммунный ответ против клеток опухоли, относят высвобождение внеклеточных нейтрофильных ловушек [23], продукцию цитокинов и хемокинов, привлекающих моноциты и лимфоциты в место локализации онкотрансформированных клеток, что способствует взаимодействию ИКК в иммунном ответе и организации клеток опухолевого микроокружения [13, 23].

Проопухолевые эффекты нейтрофилов опосредованы различными механизмами. В мышинной модели рака молочной железы нейтрофилы N₂ подавляли противоопухолевую функцию CD8⁺ Т-клеток посредством индуцируемой продукции синтазы оксида азота и за счет АФК – посредством миелопероксидазной и NADPH-оксидазной активности [13]. Эти биологически активные молекулы способствуют дальнейшему повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и генетической нестабильности.

Стимулирующие опухолевую прогрессию ответы ТАН и MDSC опосредованы сигнализацией TGF β , при

этом генетическое ингибирование сигнализации TGF β в онкотрансформированных клетках приводит к привлечению незрелых миелоидных клеток и MDSC в микроокружение опухоли. В модели рака легких TGF β индуцирует или рекрутирует N₁-нейтрофилы, тогда как блокирование TGF β индуцирует N₂-нейтрофилы [20].

ТАН способны поддерживать рост опухоли и ее инвазию посредством секреции проопухолевых цитокинов и факторов роста (EGF, TGF β , PDGF, HGF, VEGF), а также усиливать продукцию VEGF опухолевыми клетками и инвазию посредством продукции онкостатина М. Хемокины и цитокины, продуцируемые ТАН, активно привлекают поддерживающие опухоль клетки в ложе опухоли [23]. Нейтрофилы способствуют отсоединению опухолевых клеток от базальной мембраны, облегчая инвазию [22].

Незрелые миелоидные клетки, присутствующие в микроокружении опухоли [24], и MDSC [25] экспрессируют матриксные металлопротеиназы, которые способствуют инвазии опухолевых клеток, ангионезу и метастазированию [20]. Нейтрофильная эластаза, нейтрофильная коллагеназа и нейтрофильная желатиназа В могут способствовать инвазии опухолевых клеток путем ремоделирования внеклеточного матрикса или непосредственного воздействия на опухолевые клетки. Нейтрофильная эластаза, простагландин Е2 и лейкотриены непосредственно активируют внутриклеточные сигнальные каскады, которые приводят к пролиферации опухолевых клеток. Гранулярные ферменты способны протеолитически активировать проангиогенные факторы EGF, TGF β и PDGF из внеклеточного матрикса [23].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки, продуцируемые ТАН, облегчают адгезию опухолевых клеток к эндотелиальным клеткам в месте экстравазации, разрушают внеклеточный матрикс (облегчая метастазирование) [26], могут способствовать пролиферации раковых клеток (ингибируя апоптоз) [23], а также играют ключевую роль в рецидиве опухоли, поскольку ассоциированные с ловушками протеазы (т. е. эластаза и MMP9) путем расщепления ламинина способствуют пролиферации «спящих» раковых клеток [27].

Подавление противоопухолевых реакций Т-клеток нейтрофилами во многом обуславливает метастазирование, в частности, $\gamma\delta$ -Т-клетки способствуют привлечению нейтрофилов в опухоль через опосредованный ИЛ-17 и Г-КСФ путь [13].

Остается нерешенным вопрос о том, чем обусловлена поляризация ТАН в сторону про- или антиопухолевого фенотипа: спектром цитокинов в микроокружении опухоли или инфильтрацией опухоли отдельными субпопуляциями нейтрофилов [23].

Получены убедительные доказательства значительной гетерогенности нейтрофильных гранулоцитов на основе различий в функциональности и экспрессии маркеров клеточной поверхности [28]. В частности, при изучении патогенеза ЗНО описаны различные подмножества нейтрофилов в крови с противоположными функциями и способностью менять фенотипы и функции [29]. Доказано, что нейтрофилы способны проявлять проопухолевые свойства в гипоксической среде опухоли, а оксигенация опухоли побуждала эти клетки возвращаться к своему фенотипу, ингибирующему опухоль [30]. На основании экспериментальных данных Массена и коллеги выявили субпопуляцию присутствующих в кровотоке нейтрофилов, готовых реагировать на локализованную гипоксию и преимущественно отслеживать ее. Неясно, какую стадию дифференциации представляет такая популяция, однако процесс зависит от нейтрофильного VEGFR 1 и эндотелиальной экспрес-

сии VEGFR2. Привлеченные нейтрофилы коэкспрессируют CD49d, CXCR4 и VEGFR1 и используют интегрин VLA-4 для облегчения экстравазации [31]. Идентифицированы подмножества нейтрофильных гранулоцитов, которые способны:

- обратно мигрировать из ткани в кровотоки [32];
- перемещаться в местные лимфатические узлы и осуществлять презентацию антигена Т-клеткам [33];
- стимулировать В-клетки маргинальной зоны селезенки для выработки разнообразных иммуноглобулинов [34].

Уровни экспрессии хемоаттрактантных рецепторов зависят от уровня созревания нейтрофилов и состояния активации, с ключевой способностью модулировать среду, в первую очередь – воспалительную [35]. Считается, что все фенотипы нейтрофильных гранулоцитов возникают из общего, окончательно дифференцированного предшественника [36]. Методом массовой цитометрии выявлена пролиферирующая клетка-предшественник, расположенная ниже предшественника гранулоцитомоноцитов, которая дает начало исключительно полиморфноядерным нейтрофилам [37].

В костном мозге идентифицированы три уникальные популяции нейтрофильных гранулоцитов, включая пре-нейтрофильные клетки, незрелые и зрелые нейтрофилы, которые имели различные транскрипционные и функциональные сигнатуры. Функциональный выход, включая продукцию АФК, фагоцитоз, хемотаксис и уровни экспрессии транскриптов гранулярных белков, увеличивался с уровнем зрелости нейтрофилов. Обнаружено, что у мышей с опухолями незрелые нейтрофильные гранулоциты мобилизуются из костного мозга [29] и что незрелые нейтрофилы, ингибирующие Т-цитотоксические лимфоциты (Тц), относятся к фракции нейтрофилов низкой плотности, что согласуется с уменьшенным содержанием гранул и, следовательно, более низкой плотностью, характерной для незрелых клеток. В соответствии с этим, в костном мозге мышей и людей была идентифицирована предопределенная унипотентная клетка-предшественник нейтрофильных гранулоцитов на ранней стадии созревания, которая при ЗНО дает начало нейтрофилам с проопухолевым фенотипом, способным ингибировать Т-клетки [38].

Показана способность нейтрофильных гранулоцитов к созреванию или старению в системе кровообращения, в частности, в ответ на микробное воздействие, которое в основном характеризовалось поверхностным сбросом L-селектина (CD62L) [39]. *In vivo* старые циркулирующие нейтрофилы имели провоспалительные свойства, включая повышенную активацию интегрина и высокую способность формировать внеклеточные ловушки [36].

Остается открытым вопрос: являются эти субпопуляции подмножествами дифференцированных клеток или это клетки, которые изменили свое состояние активации в процессе развития и в ответ на определенные стимулы? Общепризнанной является гипотеза о том, что функциональные различия нейтрофильных гранулоцитов возникают как следствие старения или созревания, а не дифференциации в отдельные подмножества [36].

4. Опухлеассоциированные моноциты/макрофаги

Участие моноцитов в патогенезе злокачественного роста также связано с пополнением различных клеточных популяций опухолевого микроокружения, таких как ТАМ, супрессорные клетки миелоидного происхождения и определенная часть дендритных клеток. Влияние ЗНО на моноциты начинает проявляться на уровне гене-

рации их ранних форм в костном мозге либо в селезенке, затрагивает фенотип и экспрессию генов в данных клетках [15]. В солидных ЗНО макрофаги могут оставлять до 50 % массы опухоли, их количество прямо коррелирует с плохим прогнозом ряда ЗНО [40].

ТАМ в первичных опухолевых узлах и в метастазах происходят из моноцитов-предшественников, предположительно CD14⁺⁺ клеток [15], источником которых может быть костный мозг и селезенка. Альтернативный источник ТАМ – самопролиферирующие резидентные тканевые макрофаги. При этом ТАМ костномозгового происхождения обладают более высокой пролиферативной способностью по сравнению с макрофагами, находящимися в тканях, и способны рекрутировать лимфоциты и моноциты за счет экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM) 1, CD106. Роль костного мозга и селезенки в качестве источников ТАМ в стареющем организме не изучена [11]. Насколько значим вклад моноцитов в пополнение основного пула ТАМ также неизвестно.

На мышинной модели канцерогенеза показано, что популяции ТАМ на начальных стадиях развития ЗНО преимущественно экспрессируют провоспалительный противоопухолевый фенотип M1, способны к противоопухолевым ответам (активируют Тц, в активированном состоянии способны к цитолизу онкотрансформированных клеток), в местах хронического воспаления могут способствовать неопластической трансформации за счет синтеза АФК и АФА, активации Т-регуляторных клеток, синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов. На более поздних стадиях канцерогенеза под влиянием клеток микроокружения опухоли, гипоксии и медиаторов, выделяемых опухолевыми клетками, популяции макрофагов через ряд промежуточных фенотипов [41] принимают преимущественно проопухолевый фенотип M2 с противовоспалительными, иммуносупрессивными и проангиогенными функциями [40]. ТАМ, высвобождая CCL22, CCL17 и CCL18, привлекают Т-регуляторные клетки и секретируют медиаторы (PDGF, TGFβ, VEGF и широкого спектра хемокинов), которые поддерживают лимфангиогенез и метастазирование по лимфатической системе [11], и компоненты внеклеточного матрикса [41]. Процесс поляризации ТАМ является динамичным, и макрофаги часто демонстрируют характеристики обеих профилей одновременно [42].

Одним из основных иммуносупрессивных цитокинов, продуцируемых ТАМ, является TGFβ [43], который инициирует различные программы в клетках линии моноцитов/макрофагов в зависимости от состояния дифференциации и контекста и является хемоаттрактантом для моноцитов в местах воспаления [21]. Опухолевые клетки секретируют TGFβ, который активирует CXCR4 в моноцитах, в то время как лиганд C-X-C хемокинового рецептора (CXCL) 12, секретируемый периваскулярными фибробластами, привлекает эти моноциты к ложу опухоли [44]. Впоследствии моноциты дифференцируются в периваскулярные макрофаги и облегчают экстравазацию опухолевых клеток, способствуя проницаемости кровеносных сосудов [44]. Сигнализация TGFβ в макрофагах подавляет противовоспалительные реакции, опосредованные ядерным фактором каппа-би (NF-κB), а проявление у ТАМ фенотипа M2 коррелирует с ингибированием активности NF-κB. Это позволяет предположить, что высокие концентрации TGFβ в микроокружении опухоли могут способствовать ее уклонению от иммунного надзора за счет ослабления провоспалительных функций макрофагов [21].

В процессе онкотрансформации нормальных клеток на фоне хронического воспаления может играть роль продуцируемый макрофагами фактор MIF, который, подавляя активность p53, отменяет апоптоз и сохраняет жизнеспособность клеток с генетическими повреждениями. В большинстве типов солидных опухолей TAM поддерживают прогрессию опухолей за счет продукции хемокинов и ростовых факторов [41], стимулирующих ангиогенез и неоангиогенез (фактор, индуцируемый гипоксией (HIF) 2 α , VEGF, FНО α , ИЛ-1, активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) и его рецептор ингибитор активатора плазминогена (PAI) 1 и др.). Выявлена субпопуляция тирозинкиназа ТЕК (Tie2)-позитивных моноцитов, которые уже в циркуляции запрограммированы для осуществления проангиогенных функций [15]. Часть биологически активных молекул, секретируемых TAM, обеспечивает хемотракцию макрофагов в микроокружение опухоли. В TAM с фенотипом M2 ответ, опосредуемый аргининазой 1 и обеспечивающий цитотоксический эффект, блокируется и заменяется синтезом орнитина и полиаминов, которые способствуют пролиферации опухолевых клеток, оксид азота обеспечивает вазодилатирующий эффект и лучшее кровоснабжение опухоли [42].

TAM обладают способностью к секреции ростовых факторов, стимулирующих рост и подвижность опухолевых клеток: фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, лиганды рецепторов семейства эпидермального фактора роста (EGFR), тромбоцитарный ростовой фактор и белки семейства TGF β . В экспериментах на мышах показано, что опухолевые клетки реагируют на производимый макрофагами EGF усилением пролиферации, инвазии и метастазирования, при этом в модели на мышах, у которых полностью отсутствуют макрофаги, установлено значительное снижение метастазирования. TAM секретируют различные протеазы (включая MMP-2, MMP-10, MMP-12), которые, разрушая внеклеточный матрикс, способствуют нарушению базальной мембраны и опухолевой инвазии [41].

TAM, как и другие клетки системы дендритных клеток, полученных из моноцитов, продемонстрировали фагоцитарную активность. Усиленное образование апоптотических опухолевых клеток после химиолучевой терапии активирует пути эффероцитоза и стимулирует их противовоспалительные функции [42].

Соотношение основных фракций моноцитов при определенных локализациях ЗНО может изменяться. Так, при раке желудка и толстой кишки установлено четырехкратное увеличение количества клеток моноцитарной субпопуляции CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺ по сравнению со здоровыми лицами [45] и трехкратное повышение субпопуляции CD16⁺ при холангиокарциноме, ассоциированное с более выраженной инфильтрацией ткани опухоли опухолеассоциированными макрофагами. Оперативное удаление опухоли приводило к снижению количества CD16⁺ моноцитов в крови [15].

Данные о наличии поляризованных моноцитов в периферической крови у больных с ЗНО немногочисленны и неоднозначны. При немелкоклеточном раке легкого не выявлено различий в содержании моноцитов с фенотипами CD14⁺CD204⁺ и CD14⁺CD163⁺, CD14⁺CD36⁺, характеризующими M2-поляризацию, между больными и здоровыми лицами [46]. Сообщается, что увеличение моноцитов CD14⁺CD204⁺ в крови из легочной вены, взятой во время удаления опухоли легкого, было статистически значимо связано с ранним рецидивом болезни [47]. Содержание моноцитов CD14⁺CD163⁺ и CD14⁺CD204⁺ при раке молочной же-

лезы было значительно выше соответствующих показателей у здоровых лиц и коррелировало с размером и распространенностью опухоли [48]. В циркулирующей крови онкологических пациентов описаны моноцитарные клетки с фенотипом тканевых макрофагов – циркулирующих ассоциированных с раком макрофагоподобных клеток, источником которых предположительно является опухоль, поскольку у здоровых людей данная субпопуляция отсутствует [15].

Взаимосвязь популяций моноцитов и TAM очевидна, однако механизмы дифференцировки в функционально поляризованные клетки опухолевого микроокружения остаются малоизученными.

5. Натуральные киллеры микроокружения злокачественных новообразований

Инфильтрация опухоли НК-клетками описана при нескольких типах солидных ЗНО, включая меланому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, колоректальный рак, ЗНО почки, рак легкого и рак молочной железы. Продемонстрирована важная роль НК микроокружения опухоли в прогрессировании и исходе ЗНО [49].

Установлено, что онкологические пациенты, демонстрирующие большое количество инфильтрирующих опухоль НК, характеризуются лучшим прогнозом и сниженным метастазированием [50]. При этом недавно показано, что заболеваемость ЗНО у пациентов с дефицитом НК не выше, чем у здоровых людей, что предполагает компенсаторный механизм из-за активации других лейкоцитов [51].

НК, инфильтрирующие солидные ЗНО, в основном являются CD56^{bright} с нарушенными цитотоксическими функциями [52]. Сообщается о нескольких механизмах, посредством которых микроокружение опухоли может изменять функции НК:

- снижение экспрессии рецепторов цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), пониженный уровень маркера активации NKG2D и нарушение способности к дегрануляции;
- повышенная экспрессия маркеров истощения клеток, таких как молекулы NKG2A, программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), T-клеточный рецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и CD96;
- ингибирование НК-клеток внеклеточными стимулами (гипоксия, выработка TGF β , простагландин Е) и иммуносупрессивными клетками (MDSC, T-регуляторные клетки) [53].

Провоспалительные, проангиогенные и децидуальноподобные НК-клетки (CD56^{bright}CD9⁺CD49a⁺) были охарактеризованы в периферической крови и тканях пациентов с немелкоклеточным раком легкого, колоректальным раком, раком предстательной железы и в плевральных выпотах пациентов с метастазами [54]. Децидуальноподобные НК продуцируют VEGF, плацентарный фактор роста (PlGF), CXCL8, ангиогенин и металлопротеиназы [55], которые могут поддерживать воспалительный ангиогенез *ex vivo* и поляризовать макрофаги в сторону M2 TAM [22]. TGF β и ось преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (STAT) STAT3/STAT5 были описаны как основные драйверы ангиогенного переключения НК-клеток у пациентов с солидными ЗНО. На мышах показано, что НК с дефицитом STAT5 могут приобретать фенотип, способствующий развитию опухоли [56].

Таким образом, НК-клетки являются высокопластичными и способны адаптировать свой фенотип и функции в ответ на различные стимулы в пределах опухолевого микроокружения [22].

6. Заключение

Изменения иммунного статуса возникают как комплексная нейро-иммуно-гуморальная реакция макроорганизма на воздействие стрессирующих агентов, различающихся по природе, силе и режиму воздействия, и могут приводить к нарушению функций на клеточном, тканевом и/или организменном уровнях [57], поэтому болезнь можно рассматривать как несовершенство адаптационных процессов. Интегральная оценка состояния иммунной системы считается перспективной для определения групп повышенного риска в отношении развития ЗНО [58]. Она важна как для изучения патогенеза отдаленных последствий радиационного воздействия на организм человека, так и для медицинского сопровождения облученного населения. При разработке стандартизированного подхода

к интегральной оценке функционального состояния иммунной системы человека представляется необходимым поиск и внедрение в практику радиобиологических исследований адекватных и информативных показателей, характеризующих, с одной стороны, пластичность клеточных элементов системы врожденного иммунитета, а, с другой стороны, позволяющих как можно раньше выявлять критические изменения функциональной активности ИКК. Особенности кооперации компонентов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе развития ЗНО будут рассмотрены во второй части данного обзора.

Благодарность

Авторы благодарят ведущего специалиста отдела Базы данных «Человек» Н.В. Старцева.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-Related Inflammation. *Nature*. 2008;454:7203:436-444. doi: 10.1038/nature07205.
- Weinstein I.B. Mitogenesis is Only One Factor in Carcinogenesis. *Science*. 1991;251: 4992:387-388. doi: [10.1126/science.1989073](https://doi.org/10.1126/science.1989073).
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR, 2006). Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. V. 2. Annex C: Non-targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation. New York, United Nations, 2008. 80 p.
- Голивец Т.П., Коваленко Б.С., Волков Д.В. Актуальные аспекты радиационного канцерогенеза: проблема оценки эффектов воздействия «малых» доз ионизирующего излучения. Аналитический обзор // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация». 2012. Т.19. №16. С. 5-13 [Golivets T.P., Kovalenko B.S., Volkov D.V. Current Aspects of Radiation Carcinogenesis: The Problem of Assessing the Effects of Exposure to «Small» Doses of Ionizing Radiation. Analytical Review. *Nauchnyye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Meditsina. Farmatsiya* = Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Medicine. Pharmacy. 2012;19;16:5-13 (In Russ.)].
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR 2020/2021). Report to the General Assembly, with Scientific Annexes: Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. New York, United Nations, 2021. 244 p.
- Аклеев А.В., Аклеев А.А., Андреев С.С., Блинова Е.А. и др. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи: Монография / Под ред. А.В.Аклеева. Челябинск: Книга, 2016. 400 с. [Akleyev A.V., Akleyev A.A., Andreyev S.S., Blinova Ye.A., et al. *Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Tечи* = Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Monograph. Ed.by A.V.Akleyev. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2016. 400 p. (In Russ.)].
- Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Елифанова С.Б., Аклеев А.В. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1956-2017 // Радиационная гигиена. 2020. Т.13. №3. С. 6-17 [Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Yefifanova S.B., Akleyev A.V. Risk of Solid Malignant Neoplasms in the Ural Cohort of the Accident-Exposed Population: 1956-2017. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2020;13;3:6-17 (In Russ.)]. doi: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17.
- Тукнов А.Р., Шафранский И.Л., Котеров А.Н., Зиятдинов М.Н., Прохорова О.Н., Михайленко А.М. Оценка радиационного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников предприятий атомной промышленности по данным о дозах различных видов облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т.69. №3. С. 53-56 [Tukov A.R., Shafranskiy I.L., Koterov A.N., Ziyatdinov M.N., Prokhorova O.N., Mikhaylenko A.M. Assessment of the Radiation Risk of Death from Cardiovascular Diseases in Liquidators of the Consequences of the Chernobyl Accident - Workers of Nuclear Industry Enterprises Based on Data on Doses of Various Types of Radiation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;3:53-56 (In Russ.)]. doi:10.33266/1024-6177-2024-69-3-53-56.
- Castelo-Branco C., Soveral I. The Immune System and Aging: a Review. *Gynecological Endocrinology*. 2013;30;1:16-22. doi: 10.3109/09513590.2013.852531.
- Morrisette-Thomas V., Cohen A.A., Fülöp T., Riesco É., Legault V., Li Q., Milot E., Dusseault-Bélanger F., Ferrucci L. Inflamm-Aging does not Simply Reflect Increases in Pro-Inflammatory Markers. Mechanisms of Ageing and Development. 2014;139:49-57. doi: 10.1016/j.mad.2014.06.005.
- Jackaman C., Tomay F., Duong L., Abdol Razak N.B., Pixley F.J., Metharom P., Nelson D.J. Aging and Cancer: the Role of Macrophages and Neutrophils. *Ageing Research Reviews*. 2017;36:105-116. doi: 10.1016/j.arr.2017.03.008.
- Kim J.H., Brown S.L., Gordon M.N. Radiation-Induced Senescence: Therapeutic Opportunities. *Radiation Oncology*. 2023;18;10:1-11. doi:10.1186/s13014-022-02184-2.
- Coffelt S.B., Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hau C.S., Verstegen N.J.M., Ciampicotti M., Hawinkels L.J.A.C., Jonkers J., de Visser K.E. IL-17-Producing Gammadelta T Cells and Neutrophils Conspire to Promote Breast Cancer Metastasis. *Nature*. 2015;522:345-348. doi: 10.1038/nature14282.
- Bronte V., Brandau S., Chen S.H. Colombo M.P., Frey A.B., Greten T.F., Mandruzzato S., Murray P.J., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., Rodriguez P.C., Sica A., Umansky V., Vonderheide R.H., Gabrilovich D.I. Recommendations for Myeloid-Derived Suppressor Cell Nomenclature and Characterization Standards. *Nature Communications*. 2016;7:12150. doi: 10.1038/ncomms12150.
- Патышева М.Р., Стахеева М.Н., Ларионова И.В., Тарабановская Н.А., Григорьева Е.С., Слонимская Е.М., Кжышкова Ю.Г., Чердынцева Н.В. Моноциты при злокачественных новообразованиях: перспективы и точки приложения для диагностики и терапии // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т.18. №1. С. 60-75 [Patsysheva M.R., Stakheyeva M.N., Larionova I.V., Tarabanovskaya N.A., Grigor'yeva Ye.S., Slonimskaya Ye.M., Kzhyshkovska YU.G., Cherdynitseva N.V. Monocytes in Malignant Neoplasms: Prospects and Application Points for Diagnostics and Therapy. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18;1:60-75 (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-60-75.
- Strauss L., Sangaletti S., Consonni F.M., Szebeni G., Morlacchi S., Totaro M.G., Porta C., Anselmo A., Tartari S., Doni A., Zitelli F., Tripodo C., Colombo M.P., Sica A. RORC1 Regulates Tumor-Promoting “Emergency” Granulo-Mono-

- cytopoiesis. *Cancer Cell*. 2015;28;2:253-269. doi: 10.1016/j.ccr.2015.07.006.
17. Pillay J., Kamp V.M., van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L. A Subset of Neutrophils in Human Systemic Inflammation Inhibits T Cell Responses Through MAC1. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122;1:327-336. doi: 10.1172/JCI57990.
 18. Brandau S., Dumitru C.A., Lang S. Protumor and Antitumor Functions of Neutrophil Granulocytes. *Seminars in Immunopathology*. 2013;35:163-176. doi: 10.1007/s00281-012-0344-6.
 19. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S., Kapoor V., Cheng G., Ling L., Worthen G.S., Albelda S.M. Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF- β : N1 Versus N2 TAN. *Cancer Cell*. 2009;16;3:183-194. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017.
 20. Leliefeld P.H.C., Koenderman L., Pillay J. How Neutrophils Shape Adaptive Immune Responses. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:471. doi: 10.3389/fimmu.2015.00471.
 21. Battle E., Massagué J. Transforming Growth Factor- β Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity*. 2019;50;4:924-940. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.024.
 22. Palano M.T., Gallazzi M., Cucchiara M., De Lerma Barbaro A., Gallo D., Bassani B., Bruno A., Mortara L. Neutrophil and Natural Killer Cell Interactions in Cancers: Dangerous Liaisons Instructing Immunosuppression and Angiogenesis. *Vaccines*. 2021;9;12:1488. doi: 10.3390/vaccines9121488.
 23. Bonavita O., Massara M., Bonecchi R. Chemokine Regulation of Neutrophil Function in Tumors. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016;30:81-86. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.03.012.
 24. Kitamura T., Fujishita T., Loetscher P., Revesz L., Hashida H., Kizaka-Kondoh S., Aoki M., Taketo M.M. Inactivation of Chemokine (C-C motif) Receptor 1 (CCR1) Suppresses Colon Cancer Liver Metastasis by Blocking Accumulation of Immature Myeloid Cells in a Mouse Model. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107;29:13063-13068. doi: 10.1073/pnas.1002372107.
 25. Yang L., Huang J., Ren X., Gorska A.E., Chytil A., Aakre M., Carbone D.P., Matrisian L.M., Richmond A., Lin P.C., Moses H.L. Abrogation of TGF β Signaling in Mammary Carcinomas Recruits Gr-1+CD11b+. Myeloid Cells that Promote Metastasis. *Cancer Cell*. 2008;13:23-35. doi: 10.1016/j.ccr.2007.12.004.
 26. Masucci M.T., Minopoli M., Del Vecchio S., Carriero M.V. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Tumor Progression and Metastasis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1749. doi: 10.3389/fimmu.2020.01749.
 27. Albrengues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G., Ambrico A., Poindexter M.E., Upadhyay P., Uyeminami D.L., Pommier A., Küttner V., Bruzas E., Maiorino L., Bautista C., Carmo E.M., Gimotty P.A., Fearon D.T., Chang K., Lyons S.K., Pinkerton K.E., Trotman L.C., Goldberg M.S., Yeh J.T., Egeblad M. Neutrophil Extracellular Traps Produced during Inflammation Awaken Dormant Cancer Cells in Mice. *Science*. 2018;361;6409:eaao4227. doi: 10.1126/science.aao4227.
 28. Grayson P.C., Carmona-Rivera C., Xu L., Lim N., Gao Z., Asare A.L., Specks U., Stone J.H., Seo P., Spiera R.F., Langford C.A., Hoffman G.S., Kallenberg C.G., St Clair E.W., Tchao N.K., Ytterberg S.R., Phippard D.J., Merkel P.A., Kaplan M.J., Monach P.A. Neutrophil-Related Gene Expression and Low-Density Granulocytes Associated with Disease Activity and Response to Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatology*. 2015;67:1922-1932. doi: 10.1002/art.39153.
 29. Sagiv J.Y., Michaeli J., Assi S., Mishalian I., Kisos H., Levy L., Damti P., Lumbroso D., Polyansky L., Sionov R.V., Ariel A., Hovav A.H., Henke E., Fridlender Z.G., Granot Z. Phenotypic Diversity and Plasticity in Circulating Neutrophil Subpopulations in Cancer. *Cell Reports*. 2015;10;4:562-573. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.039.
 30. Mahiddine K., Blaisdell A., Ma S. Créquer-Grandhomme A., Lowell C.A., Erlebacher A. Relief of Tumor Hypoxia Unleashes the Tumorcidal Potential of Neutrophils. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;130;1:389-403. doi: 10.1172/JCI130952.
 31. Campbell E.L. Hypoxia-Recruited Angiogenic Neutrophils. *Blood*. 2015;126;17: 1972-1973. doi: 10.1182/blood-2015-09-666578.
 32. Powell D., Tauzin S., Hind L.E., Deng Q., Beebe D.J., Huttenlocher A. Chemokine Signaling and the Regulation of Bidirectional Leukocyte Migration in Interstitial Tissues. *Cell Reports*. 2017;19;8:1572-1585. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.078.
 33. Vono M., Lin A., Norrby-Teglund A., Koup R.A., Liang F., Loré K. Neutrophils Acquire the Capacity for Antigen Presentation to Memory CD4(+) T Cells in vitro and ex vivo. *Blood*. 2017;129;14:1991-2001. doi: 10.1182/blood-2016-10-744441.
 34. Puga I., Cols M., Barra C.M., He B., Cassis L., Gentile M., Comerma L., Chorny A., Shan M., Xu W., Magri G., Knowles D.M., Tam W., Chiu A., Bussell J.B., Serrano S., Lorente J.A., Bellosillo B., Lloreta J., Juanpere N., Alameda F., Baró T., de Heredia C.D., Torán N., Català A., Torredadell M., Fortuny C., Cusi V., Carreras C., Diaz G.A., Blander J.M., Farber C.M., Silvestri G., Cunningham-Rundles C., Calvillo M., Dufour C., Notarangelo L.D., Lougaris V., Plebani A., Casanova J.L., Ganai S.C., Diefenbach A., Aróstegui J.I., Juan M., Yagüe J., Mahlaoui N., Donadieu J., Chen K., Cerutti A. B Cell-Helper Neutrophils Stimulate the Diversification and Production of Immunoglobulin in the Marginal Zone of the Spleen. *Nature Immunology*. 2011;13:170-180. doi: 10.1038/ni.2194.
 35. Metzemaekers M., Gouwy M., Proost P. Neutrophil Chemoattractant Receptors in Health and Disease: Double-Edged Swords. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17:433-450. doi: 10.1038/s41423-020-0412-0.
 36. Fine N., Tasevski N., McCulloch C.A., Tenenbaum H.C., Glogauer M. The Neutrophil: Constant Defender and First Responder. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:571085. doi: 10.3389/fimmu.2020.571085.
 37. Evrard M., Kwok I.W.H., Chong S.Z., Teng K.W.W., Becht E., Chen J., Sieow J.L., Penny H.L., Ching G.C., Devi S., Adrover J.M., Li J.L.Y., Liong K.H., Tan L., Poon Z., Foo S., Chua J.W., Su I.H., Balabanian K., Bachelier F., Biswas S.K., Larbi A., Hwang W.Y.K., Madan V., Koeffler H.P., Wong S.C., Newell E.W., Hidalgo A., Ginhoux F., Ng L.G. Developmental Analysis of Bone Marrow Neutrophils Reveals Populations Specialized in Expansion, Trafficking, Effector Functions. *Immunity*. 2018;48;2:364-379.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2018.02.002.
 38. Zhu Y.P., Padgett L., Dinh H.Q., Marcovecchio P., Blatchley A., Wu R., Ehinger E., Kim C., Mikulski Z., Seumois G., Madrigal A., Vijayanand P., Hedrick C.C. Identification of an Early Unipotent Neutrophil Progenitor with Pro-Tumoral Activity in Mouse and Human Bone Marrow. *Cell Reports*. 2018;24;9:2329-2341. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.097.
 39. Zhang D., Chen G., Manwani D., Mortha A., Xu C., Faith J.J., Burk R.D., Kunisaki Y., Jang J.E., Scheiermann C., Merad M., Frenette P.S. Neutrophil Ageing is Regulated by the Microbiome. *Nature*. 2015;525:528-532. doi: 10.1038/nature15367.
 40. Szebeni G.J., Vizler C., Kitajka K., Puskas L.G. Inflammation and Cancer: Extra- and Intracellular Determinants of Tumor-Associated Macrophages as Tumor Promoters. *Mediators of Inflammation*. 2017;9294018. doi: 10.1155/2017/9294018.
 41. Грачев А.Н., Самойлова Д.В., Рашидова М.А., Петренко А.А., Ковалева О.В. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т.5. №4. С. 20-28 [Grachev A.N., Samoylova D.V., Rashidova M.A., Petrenko A.A., Kovaleva O.V. Tumor-Associated Macrophages: Current State of Research and Prospects for Clinical Use. *Uspekhi Molekulyarnoy Onkologii* = *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5;4:20-28 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28.
 42. Becherini C., Lancia A., Detti B., Lucidi S., Scartoni D., Ingrassio G., Carnevale M.G., Roghi M., Bertini N., Orsatti C., Mangoni M., Francolini G., Marani S., Giacomelli I., Loi M., Pergolizzi S., Bonzano E., Aristei C., Livi L. Modulation of Tumor-Associated Macrophage Activity with Radiation Therapy: a Systematic Review. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2023;199:1173-1190. doi: 10.1007/s00066-023-02097-3.
 43. Kelly A., Gunaltay S., McEntee C.P., Shuttleworth E.E., Smedley C., Houston S.A., Fenton T.M., Levison S., Mann E.R., Travis M.A. Human Monocytes and Macrophages Regulate Im-

- Imune Tolerance Via Integrin $\alpha\beta$ -Mediated TGF β Activation. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215;11:2725-2736. doi: 10.1084/jem.20171491.
44. Arwert E.N., Harney A.S., Entenberg D., Wang Y., Sahai E., Pollard J.W., Condeelis J.S. A Unidirectional Transition from Migratory to Perivascular Macrophage is Required for Tumor Cell Intravasation. *Cell Reports*. 2018;23:1239-1248. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.007.
 45. Bron S., Henry L., Faes-Van't Hull E., Turrini R., Vanhecke D., Guex N., Ifticene-Treboux A., Marina Iancu E., Semilietof A., Rufer N., Lehr H.A., Xenarios I., Coukos G., Delaloye J.F., Doucey M.A. TIE-2-Expressing Monocytes are Lymphangiogenic and Associate Specifically with Lymphatics of Human Breast Cancer. *Oncoimmunology*. 2016;5;2:e1073882. doi: 10.1080/2162402X.2015.1073882.
 46. Guilliams M., van de Laar L. A Hitchhiker's Guide to Myeloid Cell Subsets: Practical Implementation of a Novel Mononuclear Phagocyte Classification System. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:406. doi: 10.3389/fimmu.2015.00406.
 47. Чердынцева И.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А., Стахеева М.Н., Патышева М.Р., Завьялова М.В., Кзышкoвска Ю.Г. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16. №4. С. 61-74 [Cherdyntseva I.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A., Stakheyeva M.N., Patysheva M.R., Zav'yalova M.V., Kzhyshkovskaya Yu.G. Macrophages and Tumor Progression: Towards Macrophage-Specific Therapy. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16;4:61-74 (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74.
 48. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage Biology in Development, Homeostasis and Disease. *Nature*. 2013;496:445-455. doi: 10.1038/nature12034.
 49. Sierra J.M., Secchiari F., Nunez S.Y., Iraolagoitia X.L.R., Ziblat A., Friedrich A.D., Regge M.V., Santilli M.C., Torres N.I., Gantov M., Trotta A., Ameri C., Vitagliano G., Pita H.R., Rico L., Rovegno A., Richards N., Domaica C.I., Zwirner N.W., Fuertes M.B. Tumor-Experienced Human NK Cells Express High Levels of PD-L1 and Inhibit CD8(+) T Cell Proliferation. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:745939. doi: 10.3389/fimmu.2021.745939.
 50. Stojanovic A., Cerwenka A. Natural Killer Cells and Solid Tumors. *Journal of Innate Immunity*. 2011;3;4:355-364. doi: 10.1159/000325465.
 51. Habif G., Crinier A., Andre P., Vivier E., Narni-Mancinelli E. Targeting Natural Killer Cells in Solid Tumors. *Cellular & Molecular Immunology*. 2019;16:415-422. doi: 10.1038/s41423-019-0224-2.
 52. Levi I., Amsalem H., Nissan A., Darash-Yahana M., Peretz T., Mandelboim O., Rachmilewitz J. Characterization of Tumor Infiltrating Natural Killer Cell Subset. *Oncotarget*. 2015;6:13835-13843. doi: 10.18632/oncotarget.3453.
 53. C  zar B., Greppi M., Carpentier S., Narni-Mancinelli E., Chiossone L., Vivier E. Tumor-Infiltrating Natural Killer Cells. *Cancer Discovery*. 2021;11:34-44. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0655.
 54. Gallazzi M., Baci D., Mortara L., Bosi A., Buono G., Naselli A., Guarneri A., Deh   F., Capogrosso P., Albin A., Noonan D.M., Bruno A. Prostate Cancer Peripheral Blood NK Cells Show Enhanced CD9, CD49a, CXCR4, CXCL8, MMP-9 Production and Secrete Monocyte-Recruiting and Polarizing Factors. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:586126. doi: 10.3389/fimmu.2020.586126.
 55. Bruno A., Bassani B., D'Urso D.G., Pitaku I., Cassinotti E., Pelosi G., Boni L., Dominioni L., Noonan D.M., Mortara L., Albin A. Angiogenin and the MMP9-TIMP2 Axis are Up-Regulated in Proangiogenic, Decidual NK-Like Cells from Patients with Colorectal Cancer. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2018;32:5365-5377. doi: 10.1096/fj.201701103R.
 56. Gotthardt D., Putz E.M., Grundschober E., Prchal-Murphy M., Straka E., Kudweis P., Heller G., Bago-Horvath Z., Witalisz-Siepracka A., Cumaraswamy A.A., Gunning P.T., Strobl B., M  ller M., Moriggl R., Stockmann C., Sexl V. STAT5 is a Key Regulator in NK Cells and Acts as a Molecular Switch from Tumor Surveillance to Tumor Promotion. *Cancer Discovery*. 2016;6:414-429. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0732.
 57. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. №3. С. 405-418 [Korneva Ye.A. Pathways of Interaction between the Nervous and Immune Systems: History and Modernity, Clinical Application. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2020;22;3:405-418 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974.
 58. Stakheyeva M., Eidenzon D., Slonimskaya E., Patysheva M., Bogdashin I., Kolegova E., Grigoriev E., Choinzonov E., Cherdyntseva N. Integral Characteristic of the Immune System State Predicts Breast Cancer Outcome. *Experimental Oncology*. 2019;41;1:32-38.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России по теме «Исследование функционального состояния клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета человека в период реализации канцерогенных эффектов хронического радиационного воздействия» (Соглашение о предоставлении субсидии из федерального бюджета на финансовое обеспечение выполнения государственного задания на оказание государственных услуг (выполнение работ) № 388-03-2025-085 от 24 января 2025 года).

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. *Кодинцева Е.А.* – разработала концепцию статьи, подготовила первый вариант документа, прочитала и согласовала последний вариант рукописи. *Аклеев А.А.* – разработал концепцию статьи, выполнил научное редактирование, прочитал и утвердил последний вариант рукописи.

Поступила: 20.03.2025. Принята к публикации: 25.04.2025.

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

Financing. The research work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Medical and Biological Agency of Russia on the topic 'Study of the functional state of effector cells of human antitumor immunity during the implementation of carcinogenic effects of chronic radiation exposure' (Agreement on granting a subsidy from the federal budget for financial provision of the state assignment for public services (works) No. 388-03-2025-085 dated 24 January 2025).

Contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria. *Kodintseva E.A.* – conceived and designed the study, prepared the first draft of the article, read and approved the final version before publication. *Akleyev A.A.* – conceived and designed the study, scientific editing, read and approved the final version before publication.

Article received: 20.03.2025. Accepted for publication: 25.04.2025.