

Введение. Важнейшими функциями макрофагов является защита хозяина от агрессии патогенов, а также элиминация злокачественно трансформированных собственных клеток. Однако привлечение макрофагов в неопластической ткани вызывает их альтернативную поляризацию и превращает в клетки - союзники злокачественного новообразования. Рекрутированными и поляризованными в зоне роста опухоли мононуклеарные фагоциты способствуют пролиферации опухолевых клеток, играют важную роль в их инвазии в окружающие ткани, а также в формировании локальных и отдаленных метастазов.

Анализ последних публикаций по теме исследования.

Особенности возникновения различных видов макрофагов и особенности их функционирования.

Фенотипически-функциональная гетерогенность макрофагов обусловлена многозначной природой их функций. Макрофаги относятся к категории мононуклеарных фагоцитов. Они происходят из миелоидных предшественников, расположенных в костном мозге, а также в селезенке и фетальной печени. Миелоидные предшественники развиваются до стадии промоноциты и дальше дифференцируются в моноциты. Вновь моноциты («неопытные» макрофаги) оставляют уникальное микроокружения костного мозга и попадают в кровь. В циркулирующей крови они сталкиваются с многочисленными агентами (цитокины, хемокины, адренергические и холинергические агонисты, гормоны, иммуноглобулины, жирные кислоты и др.), способными оказывать определяющее влияние на их фенотипические и функциональные характеристики [1, 2]. Под влиянием хемокинов и хомин-факторов циркулирующие моноциты селективно направляются в различные ткани благодаря адгезии к сосудистому эндотелию.

Адгезия циркулирующих моноцитов к эндотелию сосудов опосредуется взаимодействием лигандов, таких как LFA1, на поверхности моноцитов и молекулами межклеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов. После излияния моноциты мигрируют в ткань, под

влиянием микроокружения, в котором они дифференцируются, превращаясь в постоянные макрофаги и остаются в ткани в течение 30-90 суток, после чего погибают или эмигрируют в региональные лимфоузлы.

Отличительной особенностью макрофагов является их фенотипически-функциональная гетерогенность, определяемая как тканевым микроокружением, так и природой активационных стимулов. Ключевые фенотипические маркеры присутствуют на поверхности постоянных макрофагов в различных тканях, однако в зависимости от функциональной специализации ткани, уровень их экспрессии отличается [3, 4]. Независимо от конститутивной или индуцированной миграции, влияние на макрофаги оказывают лиганды, с которыми они связываются: измененные клетки хозяина, модифицированные молекулы, экзогенные агенты и тому подобное.

Эти лиганды распознаются разными поверхностно-клеточными рецепторами, что приводит в каждом конкретном случае к стимуляции фагоцитоза, эндцитоза, внутриклеточной подачи сигнала, комплекса изменений в активации или репрессии тех или иных генов и продукции более 150 биологически активных медиаторов [5]. Соответственно к Th1/Th2 дихотомии иммунного ответа существует, по меньшей мере, два типа направленности активации макрофагов: классическая (M1) и альтернативная (M2). Взаимодействие макрофагов с агентами воспаления, такими как патоген-ассоциированные микробные структуры или провоспалительные цитокины (например IFN γ), приводит к классической активации этих клеток, которая сопровождается производством цитокинов, реактивных форм кислорода, окиси азота и др. В совокупности такая активация макрофагов приводит к развитию воспалительного процесса и вызывает иммунный ответ Th1-типа [6].

Чрезмерная активация макрофагов может выступать патогенетическим фактором ряда заболеваний человека (подагра, ишемическая болезнь и др.) Альтернативная активация макрофагов приводит к развитию иммунного ответа Th2-типа. Такие макрофаги практически теряют цитотоксическую

активность. Несмотря на образование МНСII-молекул, они не способны к полноценной презентации антигена и, вместо того, выполняют функции регуляторных клеток. Классическая и альтернативная активация макрофагов приводит к различной направленности метаболизма аргинина. По классической активации iNOS метаболизируется аргинин с образованием NO, тогда как по альтернативной активации индуцируется аргиназа Arg1 и метаболизируется аргинин до мочевины и орнитина, предшественника полиаминов и пролина. Полиамины вовлекаются в процессы клеточного роста, а пролин является ключевым компонентом коллагена [7]. Альтернативно активированные макрофаги делятся на три подгруппы в зависимости от поляризирующих стимулов: M2A, стимулированные IL4 в совокупности с IL13, M2b, активированные иммунными комплексами в присутствии IL1 β или бактериального липополисахарида; M2c, активированные IL10, TGF- β или ГКС [8].

Активация макрофагов, таким образом, задействована в таких формообразующих процессах в организме, как заживление ран, реконструкция эндометрия в процессе менструального цикла и др. Альтернативная активация макрофагов превращает их в толерогенные клетки с регуляторными свойствами. Продукция такими клетками ростовых факторов и цитокинов активирует клеточную пролиферацию и ангиогенез. Альтернативная активация макрофагов способствует прогрессии ряда заболеваний человека, среди которых атеросклероз и рак [9].

Опухоль-ассоциированные макрофаги (MAO) образуются из циркулирующих моноцитов, привлеченных в зону роста злокачественного новообразования, поскольку одной из физиологических функций иммунной системы является распознавание и уничтожение трансформированных клеток. Большинство моноцитов, которые превращаются в MAO, передвигаясь в область опухолевого роста из при помощи хемокинов CCL2 (MCP-1) и CCL5 (RANTES) [10, 11]. Биологический эффект CCL2 при опухолевом росте имеет дозозависимый характер: низкий уровень его

экспрессии опухолевыми клетками ассоциируется с опухолевой прогрессией, а высокий - с регрессией, вероятно, обусловленной миграцией в зону роста опухоли макрофагов M1-фенотипа [12]. CCL5 производится наивными T-клетками, а также клетками некоторых опухолей. Этот хемокин вызывает миграцию моноцитов в область опухолевого роста, а также экспрессию им ряда хемокинов для миелоидных клеток, таких как CCL2, CCL3 (MCP-1 α), CCL4 (MCP-1 β) и CXCL8 (IL8) [13, 14]. Клеткам злокачественных новообразований присуща продукция и других хемокинов: CCL8 (MCP-2), CCL18 (MIP-4), CCL-22 (хемокин макрофагального происхождения) [15]. Привлечение моноцитов в опухоль находится также под контролем цитокинов, среди которых ключевое значение имеют CSF-1 и VEGF. Производство указанных цитокинов также присуще многим типам опухолей, таких как карцинома молочной железы, колоректальный рак, рак яичников и многие другие.

CSF-1 стимулирует пролиферацию, дифференцировку и жизнеспособность мононуклеарных фагоцитов, а также способствует инфильтрации злокачественных опухолей моноцитами [16]. Уровень VEGF в зоне роста злокачественного новообразования коррелирует с содержанием в нем MAO. Этот цитокин стимулирует миграцию циркулирующих моноцитов в зону опухолевого роста и опосредует возвращение миелоидных клеток в места опухолевого разрастания сосудов, вызывая экспрессию клетками в структуре опухоли CXCL-12 [17]. ET-2 опосредует проникновение в опухоль макрофагов, локализацию их в зоне гипоксии и активацию этих клеток к продуцированию биологически активных соединений, которые способствуют опухолевой прогрессии [18].

Функции макрофагов в зоне роста опухоли чрезвычайно разнообразны и, иногда, парадоксальны. Первоочередной и единственной задачей MAO длительное время считалось непосредственное цитотоксическое действие по отношению к злокачественно трансформированным клеткам, а также фагоцитоз умерших клеток. На сегодняшний день понятие о функциях MAO

значительно расширились. Известно, что рекрутированные моноциты в зоне роста опухоли способны испытывать функциональное деление на две популяции: M1-клетки, которые участвуют в активации противоопухолевого иммунитета, и M2-клетки, которые способствуют прогрессии опухоли [19-21].

Активация противоопухолевого иммунного ответа M1-МАО связана с реконструкцией тканевой стромы, которая сопровождает опухолевый рост. В процессе такой реконструкции экспрессируются классические медиаторы, которые привлекают в зону роста опухоли моноциты, а также дендритные клетки и естественные киллеры, что приводит к повышению в области опухолевого роста уровней IFN- γ и IL12. Моноциты в первую очередь дифференцируют в M1-макрофаги и активируются к образованию IL12, который стимулирует естественные киллеры и дендритные клетки к продуцированию IFN- γ . Под действием IFN- γ МАО стимулируется к цитотоксической активности с образованием реактивных форм кислорода и NO, задействованных в активации апоптоза. Одними из основных мишеней реактивных форм кислорода в клетке (в том числе и злокачественно трансформированной) есть лизосомы. Окисление вызывает дестабилизацию мембраны лизосомы, что приводит к выходу лизосомальных ферментов и повреждению клетки. С целью защиты в клетке активируется процесс аутофагии, однако длительный оксидативный стресс приводит к так называемой аутофагической гибели клетки, которая классифицируется на сегодня как родственный апоптозу вид программируемой клеточной гибели [22-24]. Противоопухолевое действие оказывает также продуцируемый фагоцитами TNF- α . Гибель опухолевых клеток сопровождается появлением опухолевых антигенов и активацией адаптивного противоопухолевого иммунного ответа. МАО действуют также как клетки, которые экспонируют чужеродный антиген в комплексе с молекулами главного комплекса и представляют опухолевые антигены Т-лимфоцитам после миграции в дренирующие лимфоузлы. Активированные лимфоциты пролиферируют с

образованием опухолеспецифических клонов и инфильтрируют опухоль, создавая противоопухолевый адаптивный иммунитет [1, 18, 25].

Переключение (switching) опухоль-ассоциированных макрофагов по фенотипу M1 на фенотип M2, согласно с многочисленными литературными данными, происходит тогда, когда опухоль достигает размеров около 2 мм² [26-28]. При дальнейшем увеличении размеров обмен кислородом, питательными веществами и продуктами обмена с окружающей тканью путем диффузии не обеспечивает полноценной жизнедеятельности опухолевых клеток и вызывает формирование в центре опухоли, развивающейся зоны гипоксии и гипогликемии. Парциальное давление кислорода в гипоксическом ядре опухоли почти втрое меньше по сравнению с нормальной здоровой тканью.

Это приводит к накоплению продуктов обмена в зоне гипоксии (главным образом, молочной кислоты), результатом чего является развитие тканевого гипоксии и создание метаболического стресса для опухолевых клеток. В условиях метаболического стресса нормальные клетки замедляют процессы роста путем модуляции синтеза фосфатадил-инозитол киназы-3 (PI3-K) с одновременным усилением аутофагии. Опухолевые клетки в процессе злокачественной трансформации приобретают способность к конститутивной экспрессии PI3-K, что делает невозможным регуляцию ее синтеза и активацию аутофагии в неблагоприятных условиях, а также приводит к интенсивной гибели опухолевых клеток путем апоптоза или некроза [29]. Локализация MAO в некротическом «гнезде» опухоли приводит к их провоспалительной активации, которая сопровождается усилением синтеза IL-12 и стимуляцией цитотоксической активности [18, 30]. Высокое содержание MAO такой локализации ассоциируется с позитивным прогнозом в онкологических больных [31], однако значительное количество MAO проходит функциональное созревание в условиях гипоксии вне зоны некротического островка опухоли. При неблагоприятных условиях, таких как гипоксия, макрофаги меняют профиль экспрессивных генов и

метаболическую активность.

Адаптация к гипоксии означает ограничение аэробных путей генерации энергии в клетке и переключение на анаэробные, гликолитические механизмы.

Среди генов, экспрессия которых усиливается в условиях гипоксии, важнейшее значение имеет ген VEGF, поскольку этот ростовой фактор является ключевым регулятором опухолевого процесса. Усиление транскрипции VEGF опосредуется связыванием транскрипционных факторов, индуцированных гипоксией (HIF), со специфическими мультипротеиновыми комплексами, локализованными в регуляторном регионе гена-мишени. В условиях метаболического стресса, составной частью которого является гипоксия, опухолевые клетки также перестраивают метаболизм. Специфическая транскрипционная программа, обусловленная HIF, усиливает в опухолевых клетках экспрессию гликолитических ферментов. Переключение опухолевых клеток в гликолитический механизм генерации энергии сопровождается формированием у них резистентности к апоптозу [32, 33]. Гипоксия в комплексе с опухолевым микроокружением специфическим образом влияет на дифференцировку МАО. Опухолевые клетки секретируют ряд биологически активных медиаторов из толерогенными и иммуносупрессивными свойствами: IL-10, PGE₂, TGF-β1, IL-4, IL-6 и т.д., что поляризуют дифференцировку МАО к М2-фенотипу. По сравнению с М1-клетками М2-МАО характеризуются меньшей степенью зрелости с пониженной экспрессией дифференцирующих антигенов, карбоксипептидазы М и CD51, повышенной конститутивной экспрессией IL-1 та IL-6 и пониженным уровнем продукции TNF-α и IL-12. М2-МАО характеризуется низким уровнем цитотоксической активности, пониженной экспрессией МНСII-молекул и молекул CD80, необходимых для презентации антигенов Т-лимфоцитам, усиленной экспрессией рецепторов маннозы и рецепторов очистки А (sczvenger-receptor-A, SR-A) [34, 35]. Такие макрофаги приобретают способность к усиленному синтезу биологически активных

медиаторов, которые способствуют опухолевой прогрессии. При взаимодействии с М2-МАО опухолевые клетки вдвое усиливают экспрессию около 50 генов, среди которых гены, вовлеченные в процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, адгезии и протеолиза, клеточного роста и регуляции клеточного цикла (IL-6, IL-7R, IL-8, ICAM-1, MMP-1, MMP-9, VEGF-A, VEGF-C и др.), а также много генов, функции которых неизвестны [31, 32, 36]. М2-МАО способствуют формированию в опухоли статуса иммунологической привилегированности путем продукции MMP-7, которая расщепляет Fas-лиганды на соседних опухолевых клетках, делая их таким образом не только резистентными к химиотерапевтическим агентам, как доксорубин, а также нечувствительными к цитотоксическому действию естественных киллеров и Т-лимфоцитов [32, 37, 38]. Такие макрофаги способствуют опухолевой прогрессии тремя основными путями: усилением опухолевого неоангиогенеза, стимуляцией пролиферации опухолевых клеток и повышением их инвазивной и метастатической активности.

Неоангиогенез - центральное событие в опухолевой прогрессии, которое обеспечивает злокачественным новообразованиям автономное кровоснабжение, а также способствует росту и метастазированию опухоли.

Опухолевый ангиогенез может начинаться на уже существующих в зоне роста опухоли кровеносных капиллярах. Индукция развития опухолевого процесса получила название ангиогенное переключение («angiogenic switch») и считается маркером опухолевой прогрессии. Это процесс состоит из двух стадий. На первой стадии происходит переключение опухолевых клеток с неангиогенного на ангиогенный фенотип с активацией ряда проангиогенных генов. На второй стадии состоится кооперативное взаимодействие между опухолевыми клетками и клетками стромы, значительную долю которых составляют МАО, что приводит к формированию опухолевых сосудов [39, 40]. Триггерный механизм ангиогенного переключения полностью не выяснен. В некоторых типах опухолей причиной этого явления может быть спонтанная серия мутаций в

онкогенах или опухолево-супрессорных генах [41, 42]. Существует предположение, что ангиогенное переключение свойственно не всем опухолевым клеткам, а только популяции стволовых опухолевых клеток [43-45]. Такие клетки способны к самовосстановлению, клеточный цикл у них не нарушен. Стволовые раковые клетки сравнительно нечувствительны к действию ростовых факторов и способны дифференцировать в различные опухолевые компоненты.

Для большинства типов злокачественных опухолей ангиогенное переключение связано с инфильтрацией опухолевой ткани макрофагами, в связи с чем M2-МАО отводится ключевая роль в триггере ангиогенного переключения. В литературе существует определение M2-макрофагов как макрофагов ангиогенного фенотипа благодаря их способности секретировать молекулы, которые способствуют или препятствуют ангиогенезу [18, 46]. В зависимости от активационного статуса (моноциты или зрелые макрофаги) M2-МАО производит различные проангиогенные и лимфангиогенные ростовые факторы, цитокины и протеазы (VEGF, bFGF(FGF2) TNF-A, IL-8, MMPs 1, 2, 3, 9, 12 и др.) [47-50]. Моноцитам свойственна продукция антиангиогенных факторов, которые тормозят пролиферацию эндотелиоцитов, тогда как зрелые M2-МАО секретируют преимущественно проангиогенные медиаторы, которые вызывают усиление пролиферативной активности эндотелиоцитов.

Образование новых сосудов – многоэтапный процесс, в начале которого происходит расширение сосуда, разветвление и дестабилизация его стенки путем удаления перицитов. Далее разрушается базальная мембрана эндотелиальных клеток и внеклеточный матрикс существующего ложа. После этого синтезируется и закладывается новый матрикс, который в совокупности с растворимыми ростовыми факторами стимулирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток.

После накопления достаточного количества эндотелиальных клеток они образуют монослой и впоследствии формируют тубулоподобную

структуру.

Завершается процесс ангиогенеза присоединением к аблюминальной поверхности нового сосуда муральных клеток. По физиологическому ангиогенезу, который имеет место в процессах лютеолиза в яичниках, реконструкции эндометрия матки после менструации, а также при заживлении ран, этот процесс является тщательно контролируемым и лимитированным. После опухолевого роста процесс неоваскуляризации продолжается постоянно и бесконтрольно.

Опухолевые сосуды имеют ряд структурных недостатков. Они расширены и извилисты, имеют «слепые» окончания, характеризуются значительным дефицитом перицитов и отсутствием полноценной базальной мембраны (незрелые), что приводит к образованию многочисленных межклеточных отверстий и обуславливает чрезмерную проницаемость таких сосудов. Кроме того, в состав стенки опухолевого сосуда, кроме эндотелиоцитов, могут входить опухолевые клетки. Структурные недостатки опухолевых сосудов отражают патологический характер их индукции и способность обеспечивать опухолевую прогрессию [39, 48].

Роль M2-MAO в развитии опухолевого процесса

M2-MAO принимает активное участие в ходе развития всех этапов опухолевого ангиогенеза [18, 46, 47, 51, 52]. Они идентифицируют опухоль как рану, которая не заживает. На момент репарации ткани раневые макрофаги исчезают (путем активации в них апоптоза или путем депортации). Зато динамическая природа формирования зон гипоксии в опухоли, что развивается, обуславливает постоянное присутствие в области ишемии хемоаттрактивных агентов, которые обуславливают подбор и ангиогенную дифференцировку MAO.

Высказывается также предположение о существовании неидентифицированных медиаторов опухолевого происхождения, которые предотвращают программируемую гибель и депортацию MAO из зоны гипоксии [47, 48]. Ангиогенные M2-MAO секретируют целый ряд

проангиогенных медиаторов, которые способствуют течению всех этапов ангиогенеза (таблица 1).

Таблица 1

Ангиогенные медиаторы, которые секретируют опухоль-ассоциированные макрофаги

Фактор	Участие в процессе ангиогенеза
VEGF	Усиливает проницаемость эндотелиоцитов, стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и тормозит их апоптоз.
bFGF	Индукцирует экспрессию VEGF и его рецепторов, действует синергично с VEGF.
Ангиопоэтин-2	В присутствии VEGF дестабилизирует стенку существующего кровеносного сосуда, делая его более чувствительным (восприимчивым) к индукции VEGF-опосредованного ветвления. Способствует ангиогенезу как непосредственно (стимулируя инвазию
Гепараназа	эндотелиальных клеток), так и опосредованно, вызывая высвобождение bFGF с комплекса с гепаран сульфатом.
IL-8	Индукцирует пролиферацию эндотелиальных клеток.
MMPs	Принимают участие в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны существующего сосудистого ложа, способствуют высвобождению проангиогенных медиаторов, ассоциированных с внеклеточным матриксом
IL-1 β	Усиливает образование VEGF, HGF, TNF-A
TNF- α	Усиливает экспрессию VEGF, bFGF, IL-8 и их рецепторов.
M-CSF	Усиливает образование VEGF, IL-8, TNF-A, хемоаттрактантных моноцитов.
MCP-1	Усиливает образование TNF-A, IL-1 β , CXC-хемокинов. Усиливает образование TNF-A, IL-1 β , VEGF, bFGF.
MIF	Усиливает экспрессию VEGF, bFGF, IL-8, TNF-A, IL-1 β ,
PAF	хемоаттрактантных моноцитов.
TGF- β	Усиливает образование VEGF и MMPs. Стимулирует подбор и миграцию макрофагов.

HB-EGF	
PDGF	

К числу этих факторов относятся ферменты, которые опосредствуют реконструкцию внеклеточного матрикса существующего ложа до начала опухолевого неоангиогенеза.

При действии CCL-2 и CCL-5 опухолевого происхождения M2-MAO значительно усиливают образование MMP-1, 2, 3, 9, 12, 19. Эти ферменты уничтожают базальную мембрану и внеклеточный матрикс существующего сосуда, что способствует миграции и пролиферации эндотелиальных клеток. Кроме того, деградация внеклеточного матрикса вызывает высвобождение ангиогенных медиаторов, находившихся в его структуре в связанном состоянии (с гепаран сульфатом, фибриногеном, коллагеном)[18, 53, 54].

Ростовые факторы, которые выделяют M2-MAO (FGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF), стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток, и при отсутствии такой продукции в опухолевых клетках являются единственным источником ростовых факторов - участников ангиогенеза. Кроме указанных ростовых факторов макрофагального происхождения, дозозависимую активацию пролиферации эндотелиоцитов вызывает IL-8 [18, 48, 55, 56].

Биологически активные медиаторы, которые секретируют M2-MAO, усиливают миграцию и формирование эндотелиоцитов (bFGF, IL-8 и др.), несмотря на присутствие специфических рецепторов к этим цитокинам на поверхности эндотелиальных клеток [57-61].

В норме и при опухолевом росте макрофаги принимают участие в стабилизации стенки новых сосудов. В нормальных условиях для приобретения сосудистой стенкой структурной зрелости процесс неоангиогенеза прекращается. Зато интенсивно синтезируются и секретируются медиаторы, которые перемещают перициты в зону новообразования. Контакт перицитов с эндотелиоцитами влечет за собой прекращение пролиферации последних и начинается процесс структурной стабилизации новых сосудов MAO в зоне роста опухоли, что является

единственным источником, кроме тромбоцитов (PDGF-B), действие которых направлено на привлечение муральных клеток для стабилизации сосудистой стенки. Однако M2-MAO производят PDGF-B на очень низком уровне, что в совокупности с непрерывностью процесса опухолевого неангиогенеза приводит к недостатку структурной целостности опухолевых сосудов. Кроме того, допускается существование неидентифицированных факторов опухолевого происхождения, которые тормозят образование муральных клеток и выработки PDGF-B M2-MAO [18, 47, 62].

M2-MAO способствуют метастазированию опухолей. Кооперативное взаимодействие между опухолевыми клетками и M2-MAO способствует распространению злокачественного новообразования. Одним из механизмов этого феномена является образование MAO ростовых факторов, которые вызывают пролиферацию опухолевых клеток: EGF, PDGF, TGF- β , bFGF, фактор роста гепатоцитов и др. [32]. Секреция этих факторов в свою очередь приводит к пролиферации опухолевыми клетками CSF-. Под влиянием цитокинов опухолевого происхождения MAO усиливают выработку TNF- α , который активирует в опухолевых клетках NF- κ B. Это приводит к активации генов, кодирующих внеклеточные формы матриксных металлопротеаз, в клетках опухоли.

Таким образом, опосредуется еще один механизм участия MAO в опухолевой прогрессии - опосредованное макрофагами усиления инвазии опухоли [32, 63]. Для интенсивного роста опухоли, что развивается необходимо разрушить внеклеточный матрикс. Для этого в опухолевых клетках в условиях тканевого ацидоза, сопровождающего опухолевый рост, активируется экспрессия внеклеточных лизосомальных протеаз, таких как катепсин D, L и B, а также матриксных металлопротеаз, которые и опосредствуют реконструкцию внеклеточного матрикса.

Экспрессии лизосомальных протеаз способствует явление опухолевого каннибализма, при котором опухолевая клетка вступает в контакт с MAO, после чего MAO превращается в опухолевую клетку. Это приводит к

образованию большой внутриклеточной так называемой вакуоли, где МАО некоторое время остается живым, но постепенно подлежит некрозу и дегенерации. Вакуоль содержат большое количество протеолитических ферментов, которые используются опухолевой клеткой для реконструкции тканевого матрикса.

Каннибализм свойственный исключительно метастатическим злокачественным клеткам [34, 64]. Существует еще один тип кооперации опухолевых клеток с макрофагами - гетеротипическое слияние. Макрофаги обладают способностью сливаться между собой с образованием многоядерных остеокластов или гигантских клеток в ответ на чужеродный антиген. Это гомотипическое слияние. В дополнение к гомотипическому слиянию макрофаги способны действовать как гемопоэтические стволовые клетки и сливаться с непролиферирующими соматическими клетками (гепатоцитами, мышечными клетками и нейронами), опосредующих таким образом «слияние» клеток и тканевую репарацию. Макрофаги могут сливаться и с опухолевыми клетками, таким образом, инициируя метастазирование. Гибриды макрофагов и опухолевых клеток приобретают способность мигрировать и населять отдаленные от первичной опухоли ткани [65-67]. Опухолевые клетки имеют также способность сливаться между собой. Таким способ популяция опухолевых клеток разнообразнее, что позволяет накапливать хромосомные aberrации, которые способствуют приобретению способности к метастазированию.

МАО задействованы в активации подвижности опухолевых клеток и их передвижению, которые являются неотъемлемыми составляющими метастазирования. Во время инвазии и метастазирования клетки карцином испытывают так называемый эпителиально-мезенхимальный переход (этот феномен присутствует по эмбриональном развитии). Эпителиально-мезенхимальный переход сопровождается потерей клеткой карциномы E-кадгерина, что обеспечивает ее отделение от соседних клеток и получение подвижности. Активатором эпителиально-мезенхимального

перехода опухоли клеток является TGF- В, которые производят M2-MAO [31, 69, 70]. MAO стимулирует также миграцию обособленных опухолевых клеток к сосудам, а отсутствие структурной целостности опухолевых сосудов облегчает их подвижность [31, 71].

Характеристика основных групп противоопухолевой терапии с участием MAO

Многогранность участия MAO в развитии опухолевой прогрессии обуславливает разработку методов противоопухолевой терапии, мишенями которой являются именно эти клетки. Большинство из них находятся на стадии разработки и лишь незначительное количество внедрены в клиническую практику. Такие терапевтические подходы можно условно разделить на четыре группы. Первая группа методов направлена на уменьшение количества MAO в структуре опухоли путем их удаления или торможения их распространения. Примером таких методов является создание Т-клеточного иммунитета против патогенных молекул MAO, одной из которых является фермент из семейства аспарагинил эндопептидазы [72]. Удаление MAO проводят также направленной деструкцией при помощи фотодинамической терапии, при которой нетоксичный фотосенсибилизатор избирательно накапливается внутри MAO и под действием света разрушает их [73]. Торможение распространения моноцитов осуществляется блокадой моноцитарных хемокинов или их рецепторов [74].

Вторую, самую распространенную, группу методов составляют методы антиангиогенной противоопухолевой терапии. Разработка этих методов базируется на открытии более 40 эндогенных ингибиторов ангиогенеза, которые делятся на четыре основные группы: интерфероны, протеолитические фрагменты, интерлейкины и тканевые ингибиторы металлопротеаз. Механизмы действия ингибиторов ангиогенеза, находятся на стадии разработки или проходят клиническую апробацию и являются очень разнообразными.

Некоторые из них представляют собой моноклональные антитела

(MAB) против ангиогенных факторов: Bevacizumab - мАТ против VEGF, Cetuximab - Мат против рецепторов EGF [75, 76]. Отдельную группу составляют ингибиторы металлопротеаз - неселективные (Marimastat) и селективные, направленные против конкретных ферментов (Metastat, Rolipram) [77, 78]. Клиническую эффективность демонстрируют ингибиторы сигнальных путей, задействованных в отношениях эндотелиоцитов с ангиогенными молекулами, такими как VEGF, EGF, bFGF (SU6668, ангиостатин, эндостатин) [79,80]. Механизм действия цитокинов как антиангиогенных агентов базируется на активации ними эндогенных ингибиторов ангиогенеза [80, 81].

В третьей группе методов противоопухолевой терапии с использованием МАО применяется их способность мигрировать в гипоксическое ядро злокачественного новообразования. В этих терапевтических подходах, которые принадлежат к методам адаптивной иммунотерапии, МАО используются как векторы [46, 82]. Например, макрофаги инфицированные аденовирусом, содержащим активатор предшественников лекарственных препаратов цитохрома P450, при введении их в опухоль накапливается в зоне гипоксии. Если в дальнейшем в опухоль ввести циклофосфамид, цитохром P450 преобразует его в активную лекарственную форму 4-гидроксициклофосфамид, который при проникновении в соседние опухолевые клетки встраивается в их ДНК и вызывает гибель при следующем митотическом делении.

Методы противоопухолевой терапии последней четвертой группы направлены на реактивацию противоопухолевого действия МАО. Для достижения этой цели на сегодняшний день существуют несколько подходов. Один из них базируется на использовании препаратов, которые вызывают разрушение опухолевого ядра, что приводит к некротической гибели опухолевых клеток. Среди перспективных препаратов такой направленности можно назвать флавоноиды и алкалоиды [83, 84].

Результатом некротической гибели опухолевых клеток является активация продукции MAO классических медиаторов, то есть переключение их с M2-фенотипа на M1. Переход MAO к M1-фенотипу стимулирует их к синтезу и секреции активных форм кислорода, которые при длительном воздействии на опухолевые клетки вызывают активацию их апоптической или аутофагической гибели. Учитывая тот факт, что большинство злокачественно трансформированных клеток характеризуются пониженной чувствительностью к проапоптическим агентам, именно аутофагия последнее время рассматривается как перспективная мишень для направленной опухолевой деструкции. В связи с этим использование проапоптических агентов, таких как Beclin 1, PTEN, DAP-киназы и др., в совокупности с созданием оксидативного стресса может составить основу для разработки методов противоопухолевой терапии, направленных на индукцию аутофагической гибели опухолевых клеток [85-87].

Переключение макрофагов с M2 профиля на M1 сопровождается также секрецией хемокинов, которые опосредствуют перемещение в зону роста опухоли клеток иммунной системы и рекрутируют T-клеточного противоопухолевого иммунного ответа. Разрушение опухолевого ядра - путь к созданию метаболической катастрофы, губительной для опухолевых клеток. Еще один путь к созданию метаболической катастрофы - расстройство метаболических циклов генерации энергии в опухолевой клетке, результатом которой является ее некроз или апоптоз. Для этого используются аналоги молочной кислоты, которые ингибируют как гликолитические, так и митохондриальные образования АТФ [29, 88], или ДНК-алкилированные агенты [89]. Реактивация противоопухолевого действия MAO влечет также введение в опухоль агонистов Toll-Like рецепторов микробного происхождения (CpG-ODN, липополисахаридов, мурамилпептидов) либо синтетического (имидазохинолины) [90, 91]. Еще одним аспектом применения агонистов TLRs в онкологии является их способность активировать апоптоз опухолевых клеток, несмотря на

присутствие этих рецепторов на поверхности клеток злокачественных новообразований [92, 93].

Заключение. Таким образом, опухолевая прогрессия - процесс, включающий трансформацию, опухолевый рост, инвазию и метастазирование. Он является результатом комплексного взаимодействия опухолевых клеток с клетками стромы, состоящей из внеклеточного матрикса, фибробластов, эндотелиальных, миелоидных и лимфоидных клеток. До 80% лейкоцитов стромы солидных опухолей составляют опухоль-ассоциированные макрофаги. Функциональное созревание перемещенных в зону опухолевого роста циркулирующих моноцитов вызывает их альтернативную активацию. Локализация в разных участках опухоли, а также многозначная природа этих клеток обуславливают их участие в опухолевой прогрессии разными путями.

Миграция в гипоксическое ядро опухоли приводит к продуцированию макрофагами проангиогенных факторов и воздействию опухолевому ангиогенезу. Периваскулярно расположенные мононуклеарные фагоциты активируют миграцию и вытекание опухолевых клеток, учреждая диссеминацию опухолевого роста: инвазию опухоли в окружающие ткани, образование локальных и отдаленных метастазов. Исключительная роль опухоль-ассоциированных макрофагов в опухолевой прогрессии делает их привлекательными мишенями для создания направленной противоопухолевой терапии. Разработка методов противоопухолевой терапии, ориентированных на опухоль-ассоциированные макрофаги и направленных на торможение опухолевого неоангиогенеза и реактивацию противоопухолевого действия мононуклеарных фагоцитов с активацией зависимого от кислорода метаболизма этих клеток, является перспективным направлением в современной онкологии.

Следует отметить также, что результативным является комбинированное применение методов антипролиферативной терапии (химио- и радиотерапии) с методами противоопухолевой терапии, где

опухоль-ассоциированные макрофаги используются как мишени. Но все же остается открытым вопрос: «Когда же опухоли приобретают устойчивость - изначально или после контакта с макрофагами?»

Список использованных источников:

1. Jeneway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Immunology: the immune system in health & disease – New York and London : Garland Publ., 2002. – 732 p.
2. Stout R.D., Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments // J. Leuk. Biol. – 2004. – 76(3). – P. 509– 513.
3. Laskin D.L., Weinberger B., Laskin J.D. Functional heterogeneity in liver and lung macrophages // J. Leuk. Biol. – 2001. – 70. – P. 163–170.
4. Mor G., Abrahams V.M. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy // Reprod Biol Endocrinol. – 2003. – 1. – P. 119.
5. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation // J. Leuk. Biol. – 2003. – 73. – P. 209–212.
6. Mills C.D., Kinaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M. M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm // J. Immunol. – 2000. – 164. – P. 6166–6173.
7. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // Front Biosci. – 2008. – 13. – P. 453–461.
8. Van Ginderachter J.A., Movahedi K., Hassanzadeh Ghassabeh G., Meerschaut S., Beschin A., Raes G., De Baetselier P. Classical and alternative activation of mononuclear phagocytes: picking the best of both worlds for tumor promotion // Immunobiology. – 2006. – 211(6–8). – P. 487–501.
9. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // Altern. Med Rev. – 2003. – 8(3). – P. 223–246.
10. Navratilova Z. Polymorphisms in CCL2&CCL5 chemokines/chemokine receptors genes and their association with diseases // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. – 2006. – 150(2). – P. 191–204.

11. Ben Baruch A. The multifaceted roles of chemokines in malignancy // *Cancer Metas. Rev.* – 2006. – 25(3). – P. 357–371.
12. Nesbit M., Schaidler H., Miller T.H., Herlyn M. Low-level monocyte chemoattractant protein-1 stimulation of monocytes leads to tumor formation in nontumorigenic melanoma cells // *J. Immunol.* – 2001. – 166. – P. 6483–6490.
13. Raman D., Baugher P.J., Thu Y.M., Richmond A. Role of chemokines in tumor growth // *Cancer Lett.* – 2007. – 256(2). – P. 137–165.
14. Ali S., Lazennec G. Chemokines: novel targets for breast cancer metastasis // *Cancer Metast. Rev.* – 2007. – 26(3/4). – P. 401–420.
15. Koizumi K., Hojo S., Akashi T., Yasumoto K., Saiki I. Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response // *Cancer Sci.* – 2007. – 98(11). – P. 1652–1658.
16. Mroczko B., Szmitkowski M. Hematopoietic cytokines as tumor markers // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2004. – 42(12). – P. 1347–1354.
17. Jiang Y.P., Wu X.H., King H.Y., Du X.Y. Role of CXCL12 in metastasis of human ovarian cancer // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2007. – 120(14). – P. 1251–1255.
18. Lamagna C., Arrand-Lions M., Inhof B.A. Dual role of macrophages in tumor growth and angiogenesis // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – 80. – P. 705–713.
19. Espey M.G. Tumor macrophage redox and effector mechanisms associated with hypoxia // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2006. – 41(11). – P. 621–628.
20. Knowles H.J., Harris A.L. Macrophages and the hypoxic tumour microenvironment // *Front Biosci.* – 2007. – 12. – P. 4298–4314.
21. Porta C., Subhra Kumar B., Larghi P., Rubino L., Mancino A., Sica A. Tumor promotion by tumor-associated macrophages // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – 604. – P. 67–86.
22. Djavaheri Mergny M., Amelotti M., Mathieu J., Besançon F., Bauvy C., Codogno P. Regulation of autophagy by NFkappaB transcription factor and reactive oxygen species // *Autophagy.* – 2007. – 3(4). – P. 390–392.
23. Chen Y., McMillan Ward E., Kong J., Israels S.J., Gibson S.B. Oxidative stress induces autophagic cell death independent of apoptosis in transformed and

- cancer cells // *Cell Death Diff.* – 2008. – 15(1). – P. 171– 182.
24. Kiffin R., Bandyopadhyay U., Cuervo A.M. Oxidative stress and autophagy // *Antioxid Redox Signal.* – 2006. – 8(1/2). – P. 152–162.
25. Hayakawa Y, Smyth MJ. Innate immune recognition and suppression of tumors // *Adv. Cancer Res.* – 2006. – 95. – P. 293–322.
26. Airley R.E., Mobasher A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics // *Chemotherapy.* – 2007. – 53 (4). – P. 233– 256.
27. Brahimi Horn M.C., Chiche J., Pouyssegur J. Hypoxia and cancer // *J. Mol. Med.* – 2007. – 85(12). – P. 1301– 1307.
28. Mizukami Y., Kohgo Y., Chung D.C. Hypoxia inducible factor-1 independent pathways in tumor angiogenesis // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – 13(19). – P. 5670– 5674.
29. Jin S., DiPaola R.S., Mathew R., White E. Metabolic catastrophe as a means to cancer cell death // *J. Cell Sci.* – 2006. – 120 (3). – P. 373–383.
30. Van der Bij G.L., Oosterling S.J., Meijer S., Beelen R.H., Van Gmond M. The role of macrophages in tumor development // *Cell Oncol.* – 2005. – 27. – P. 203– 213.
31. Shin J. Y., Yuan A., Chen J.J. W., Yang P. C. Tumor-associated macrophages: its role in cancer invasion and metastasis // *J. Cancer Mol.* – 2006. – 2(3). – P. 101– 106.
32. Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironment // *Cancer Res.* – 2006. – 66(2). – P. 605–612.
33. Haremann T., Wilson J., Burke F., Kulbe H., Li N.F., Plüddemann A., Charles K., Gordon S., Balkwill F.R. Ovarian cancer polarize macrophages toward a tumor associated phenotype // *J. Immunol.* – 2006. – 176. – P. 5023–5032.
34. Iessi E., Marino M.L., Lozupone F., Fais S., De Milito A. Tumor acidity and malignancy: novel aspects in the design of antitumor therapy // *Cancer Therapy.* – 2008. – 6. – P. 55–66.
35. Pistoia V., Morandi F., Wang X., Ferrone S. Soluble HLA-G: Are they

- clinically relevant? // *Semin Cancer Biol.* – 2007. – 17(6). – P. 469–479.
36. Mellor A.L., Munn D.H. Creating immune privilege: active local suppression that benefits friends, but protects foes // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – 8(1). – P. 74–80.
37. Debatin K.M. Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2004. – 53(3). – P. 153–159.
38. Zhang L., Fang B. Mechanisms of resistance to TRAIL-induced apoptosis in cancer // *Cancer Gene Ther.* – 2005. – 12(3). – P. 228–237.
39. Folkman J. Angiogenesis // *Annu Rev Med.* – 2006. – 57. – P. 1–18.
40. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – 285. – P. 1182–1186.
41. Naumov G.N., Akslen L.A., Folkman J. Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch // *Cell Cycle.* – 2006. – 5(16). – P. 1779–1787.
42. Narazuk M., Tosato G. Tumor cell populations differ in angiogenic activity: a model system for spontaneous angiogenic switch can tell us why // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – 98(5). – P. 294–295.
43. Ailles L.E., Weissman I.L. Cancer stem cells in solid tumors // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2007. – 18(5). – P. 460–466.
44. Spillane J.B., Henderson M.A. Cancer stem cells: a review // *ANZ J. Surg.* – 2007. – 77(6). – P. 464–468.
45. Rapp U.R., Ceteci F., Schreck R. Oncogeneinduced plasticity and cancer stem cells // *Cell Cycle.* – 2008. – 7(1). – P. 45–51.
46. Lin E.Y., Li J.F., Gnatovskiy L., Deng Y., Zhu L., Grzesic D.A., Qian H., Xue X., Pollard J.W. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer // *Cancer Res.* – 2006. – 66(23). – P. 11238–11246.
47. Crowther M., Brown N.J., Bishop E.T., Lewis C.E. Microenvironmental influence on macrophage regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – 70. – P. 478–490.
48. Papetti M., Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived

angiogenesis // *AJP Cell Physiol.* – 2002. – 282. – P. 947–963.

49. Indraccolo S., Stievano L., Minuzzo S., Tosello V., Esposito G., Piovan E., Zamarchi R., Chieco Bianchi L., Amadori A. Interruption of tumor dormancy by a transient angiogenic burst within the tumor microenvironment // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2006. – 103(11). – P. 4216–4221.

50. Naumov G.N., Bender E., Zurakovski D., Kang S. Y., Sampson D., Flynn E., Watnick R.S., Straume O., Akslen L.A., Folkman J., Almog N. A Model of human tumor dormancy: an angiogenic switch from the nonangiogenic phenotype // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – 98(5). – P. 316–325.

51. Noonan D.M., De Lerma Barbaro A., Vannini N., Mortara L., Albini A. Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions // *Cancer Metast. Rev.* – 2008. – 27(1). – P. 31–40.

52. Porta C., Subhra Kumar B., Larghi P., Rubino L., Mancino A., Sica A. Tumor promotion by tumor-associated macrophages // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – 604. – P. 67–80.

53. Magdolen V., Krüger A., Sato S., Nagel J., Sperl S., Reuning U., Rettenberger P., Magdolen G., Schmitt M. Inhibition of the tumor-associated urokinase-type plasminogen activation system: effects of high-level synthesis of soluble urokinase receptor in ovarian and breast cancer cells in vitro and in vivo // *Recent Results Cancer Res.* – 2003. – 162. – P. 43–63.

54. Ge Y., Elghetany M.T. Urokinase plasminogen activator receptor (CD87): something old, something new // *Lab. Hematol.* – 2003. – 9(2). – P. 67–71.

55. Tang D.G., Conti C.J. Endothelial cell development, vasculogenesis, angiogenesis, and tumor neovascularization: an update // *Semin Thromb Hemost.* – 2004. – 30(1). – P. 109–117.

56. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis // *Cancer Treat Res.* – 2004. – 117. – P. 3–32.

57. Bouis D., Kusumanto Y., Meijer C., Mulder N.H., Hospers G.A. A review on pro- and antiangiogenic factors as targets of clinical intervention // *Pharmacol. Res.* – 2006. – 53(2). – P. 89–103.

58. Distler J.H., Hirth A., Kurowska Stolarska M., Gay R.E., Gay S., Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis // *J. Nucl. Med.* – 2003. – 47(3). – P. 149–161.
59. Charalambous C., Pen L.B., Su Y.S., Milan J., Chen T.C., Hofman F.M. Interleukin-8 differentially regulates migration of tumor-associated and normal human brain endothelial cells // *Cancer Res.* – 2005. – 65. – P. 10347–10354.
60. Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis // *Neuro Oncol.* – 2005. – 7(2). – P. 122–133.
61. Li A., Dubey S., Varney M.L., Dave B.J., Singh R.K. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis // *J. Immunol.* – 2003. – 170. – P. 3369–3376.
62. Abramsson A., Berlin Ö., Papayan H., Paulin D., Shani M., Betsholtz C. Analysis of mural cell recruitment to tumor vessels // *Circulation.* – 2002. – 105. – P. 112–117.
63. Aias J.I., Aller M.A., Arias J. Cancer cell: using inflammation to invade the host // *Mol. Cancer.* – 2007. – 6. – P. 29.
64. Lugini L., Matarrese P., Tinari A., Lozupone F., Federici C., Iessi E., Gentile M., Luciani F., Parmiani G., Rivoltini L., Malorni W., Fais S. Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells // *Cancer Res.* – 2006. – 66. – P. 3629–3638.
65. Helming L., Gordon S. The molecular basis of macrophage fusion // *Immunobiology.* – 2007. – 212(9/10). – P. 785–793.
66. Condeelis J., Pollard J.W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis // *Cell.* – 2006. – 124(2). – P. 263–266.
67. Vignery A. Macrophage fusion: are somatic and cancer cells possible partners? // *Trends Cell Biol.* – 2005. – 15(4). – P. 188–193.
68. Mochizuki S., Okada Y. ADAMs in cancer cell proliferation and progression // *Cancer Sci.* – 2007. – 98(5). – P. 621–628.
69. Lin C.Y., Lin C.J., Chen K.H., Wu J.C., Huang S.H., Wang S.M. Macrophage

activation increases the invasive properties of hepatoma cells by destabilization of the adherens junction // *FEBS Lett.* – 2006. – 580(13). – P. 3042–3050.

70. Zavadil J., Bettinger E.P. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions // *Oncogene.* – 2005. – 24(37). – P. 5764–5774.

71. Luo Y., Zhou H., Krueger J., Kaplan C., Lee S.H., Dolman C., Markowitz D., Wu W., Liu C., Reisfeld R.A., Xiang R. Targeting tumor-associated macrophages as a novel strategy against breast cancer // *J. Clin. Invest.* – 2006. – 116(8). – P. 2132–2141.

72. Demidova T.N., Hamblin M.R. Macrophage-targeted photodynamic therapy // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2004. – 17(2). – P. 117–126.

73. Pan P.Y., Wang G.X., Yin B., Ozao J., Ku T., Divino C.M., Chen S.H. Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem cell factor function // *Blood.* – 2008. – 111(1). – P. 219–228.

74. John A.R., Branham S.R., Eggo M.C. Antiangiogenic therapy and surgical practice // *Brit. J. Surg.* – 2008. – 95(3). – P. 281–293.

75. Mahtani K.T., Macdonald J.S. Synergy between cetuximab and chemotherapy in tumors of the gastrointestinal tract // *Oncologist.* – 2008. – 13(1). – P. 39–50.

76. Nénan S., Boichot E., Lagente V., Bertrand C.P. Macrophage elastase (MMP12): a proinflammatory mediator? // *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* – 2005. – 100, Suppl 1. – P. 167–172.

77. Ramnath N., Creaven P.J. Matrix metalloproteinase inhibitors // *Curr. Oncol. Rep.* – 2004. – 6(2). – P. 96–102.

78. Gutierrez M., Giaccone G. Antiangiogenic therapy in nonsmall cell lung cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 2008. – 20(2). – P. 176–182.

79. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2007. – 6(4). – P. 273–286.

80. Weiss J.M., Subleski J.J., Wigginton J.M., Wiltrot R.H. Immunotherapy of cancer by IL-12-based cytokine combinations // *Exp. Opin. Biol. Ther.* – 2007. – 7(11). – P. 1705–1721.

81. Dirkx A.E.M., oude Egbrink M.G.A., Wagstaff J., Griffioen A.W. Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – 80. – P. 1183–1186.
82. Tozer G.M., Kanthou C., Baguley B.C. Disrupting tumour blood vessels // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – 5(6). – P. 423–435.
83. Yun San Yip A., Yuen Yuen Ong E., Chow L.W. Vinflunine: clinical perspectives of an emerging anticancer agent // *Exp. Opin Investig Drugs.* – 2008. – 17(4). – P. 583–591.
84. Moretti L., Yang E.S., Kim K.W., Lu B. Autophagy signaling in cancer and its potential as novel target to improve anticancer therapy // *Drug Resist. Updat.* – 2007. – 10(4/5). – P. 135–143.
85. Kondo Y., Kondo S. Autophagy and cancer therapy // *Autophagy.* – 2006. – 2(2). – P. 85–90.
86. Amaravadi R.K., Thompson C.B. The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – 13(24). – P. 7271–7279.
87. Pedersen P.L. The cancer cells «power plants» as promising therapeutic targets: an overview // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2007. – 39(1) – P. 1–12.
88. Nelson D.A., White E. Exploiting different ways to die // *Genes & Dev.* – 2004. – 18. – P. 1223–1226.
89. Hengge U.R., Ruzicka T. Topical immunomodulation in dermatology: potential of toll-like receptor agonists // *Dermatol Surg.* – 2004. – 30(8). – P. 1101–1112.
90. Azuma I., Seya T. Development of immunoadjuvants for immunotherapy of cancer // *Int. Immunopharmacol.* – 2002. – 1, № 7. – P. 1249–1259.
91. Jahrsdörfer B., Wooldridge J.E., Blackwell S.E., Taylor C.M., Griffith T.S., Link B.K., Weiner G.J. Immunostimulatory oligodeoxynucleotides induce apoptosis of B cell chronic lymphocytic leukemia cells // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – 77, № 3. – P. 378–387.
92. Garland S.M. Imiquimod // *Curr. Opin. Infect Dis.* – 2003. – 16(2). – P. 85–89.