

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

**А. В. ВЕЛИЧКО^{1), 2)}, Д. Б. НИЖЕГОРОДОВА^{1), 2)}, Е. М. НАЗАРЕНКО²⁾,
Б. А. МУЗЫЧЕНКО¹⁾, М. М. ЗАФРАНСКАЯ^{1), 2)}**

¹⁾Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Белорусский государственный медицинский университет, НИИ экспериментальной и клинической медицины,
пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Беларусь

Рост и прогрессирование новообразований – многостадийный процесс, опосредованный взаимодействиями между опухолевыми клетками и окружающей их стромой, включающие различные типы (фибробласты, эндотелиальные клетки, иммунные клетки), бесклеточные компоненты (цитокины, внеклеточные везикулы и внеклеточный матрикс), кровеносные и лимфатические сосуды, которые формируют микроокружение опухоли (ТМЕ – англ. Tumor microenvironment). Во время прогрессирования новообразований опухолевые клетки могут уклоняться от иммунного ответа посредством подавления или потери опухолевых антигенов, высвобождения иммуносупрессивных внеклеточных везикул, включая экзосомы, секретируя различные цитокины, хемокины и других факторов, а также начинают перепрограммировать и ремоделировать окружающую строму. Наиболее актуальными направлениями изучения ТМЕ выступают клетки и молекулы врожденного и приобретенного иммунитета, которые по причине высокой гетерогенности и пластичности проявляют как супрессивную, так и стимулирующую активность в отношении опухолевых клеток. Особое внимание уделяется иммунным контрольным точкам, опухолевой микробиоте, компонентам межклеточного взаимодействия, а также иммунотерапии опухолевых заболеваний.

В данной работе проведен систематический обзор научных публикаций базы данных PubMed, посвященных изучению ТМЕ, опубликованных с 2019 по 2024 гг. В ходе систематического обзора изучено 2547 источников, из которых в процессе скрининга отобрано 68 статей, включенных в исследование. Поиск запросы и ключевые фразы содержали «микроокружение опухоли», «иммунные клетки», «опухоль», «онкогенез», «метастазирование».

Образец цитирования:

Величко АВ, Нижегородова ДБ, Назаренко ЕМ, Музыченко БА, Зафранская ММ. Микроокружение опухоли: систематический обзор. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2024;4:85–98.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2024-4-85-98>

For citation:

Vialichka AV, Nizheharodava DB, Nazaranka EM, Muzychenka BA, Zafranskaya MM. Tumor microenvironment: systematic review. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2024;4:85–98. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2024-4-85-98>

Авторы:

Алеся Валерьевна Величко – аспирант кафедры иммунологии¹⁾; младший научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории²⁾.

Дарья Борисовна Нижегородова – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры иммунологии¹⁾; ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории²⁾.

Елизавета Максимовна Назаренко – младший научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории.

Богдан Андреевич Музыченко – преподаватель кафедры иммунологии.

Марина Михайловна Зафранская – доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой иммунологии¹⁾; главный научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории²⁾.

Authors:

Alesia V. Vialichka, graduate student at the department of immunology^a; junior researcher at the department of immunology and biomedicine technology, scientific research laboratory^b.

alesjswirskay@mail.ru

Darya B. Nizheharodava, PhD (biology), docent; associate professor at the department of immunology^a; leading researcher at the department of immunology and biomedicine technology, scientific research laboratory^b.

nzh@tut.by

Elizaveta M. Nazaranka, junior researcher at the department of immunology and biomedicine technology, scientific research laboratory.

el.m.nazarenko@gmail.com

Bogdan A. Muzychenka, teacher at the department of immunology.

bogdan.muzychenko.isei@gmail.com

Marina M. Zafranskaya, doctor of science (medicine), full professor; head of the department of immunology^a; principal scientific researcher at the department of immunology and biomedicine technology, scientific research laboratory^b.

zafranskaya@gmail.com

Сформированная группа научных статей позволит более детально изучить клеточный и молекулярный состав опухолевого микроокружения, а также основные мишени для разработки новых методов диагностики и терапии злокачественных новообразований с вовлечением ТМЕ.

Ключевые слова: микроокружение; опухоль; иммунные клетки; иммунологические контрольные точки; микробиота; терапия.

TUMOR MICROENVIRONMENT: SYSTEMATIC REVIEW

A. V. VIALICHKA^{a, b}, D. B. NIZHEHARODAVA^{a, b}, E. M. NAZARANKA^b,
B. A. MUZYCHENKA^a, M. M. ZAFRANSKAYA^{a, b}

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^bBelarusian State Medical University, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine,
83 Dziarzhynsky Avenue, Minsk 220083, Belarus

Corresponding author: A. V. Vialichka (alesjswirskay@mail.ru)

The growth and progression of a neoplasm is a multi-stage process mediated by interactions between tumor cells and their surrounding stroma including various cell types (fibroblasts, endothelial cells, immune cells), cell-free components (cytokines, extracellular vesicles and extracellular matrix), blood and lymphatic vessels that form the tumor microenvironment. During the progression of neoplasms, tumor cells can evade the immune response by suppressing or losing tumor antigens releasing immunosuppressive extracellular vesicles and exosomes, secreting various cytokines, chemokines and other factors, and begin to reprogram and remodel the surrounding stroma. The most relevant areas of TME study are cells and molecules of innate and acquired immunity exhibited both suppressive and stimulating activity against tumor cells due to their high heterogeneity and plasticity. Special attention is paid to immune control points, tumor microbiota, components of intercellular interaction as well as immunotherapy of tumor diseases.

In this paper, a systematic review of scientific publications in PubMed database devoted to the study of TME and published in the period from 2019 to 2024 was carried out. 2547 sources were studied and 68 articles were selected during the screening process. Search queries and keywords included «tumor microenvironment», «immune cells», «tumor», «oncogenesis», «metastasis». The formed group of scientific articles will allow to study in more detail the cellular and molecular composition of the tumor microenvironment, as well as the main targets for the development of new approaches for malignant neoplasms diagnosis and therapy involving TME.

Keywords: microenvironment; tumors; immune cells; immunological checkpoints; microbiota; therapy. .

Введение

Опухолевое микроокружение (ТМЕ – Tumor microenvironment) представляет собой сложную структуру, состоящую из стромы, иммунных клеток, раковых стволовых клеток, внеклеточного матрикса, а также фибробластов, нейроэндокринных клеток, жировых клеток и сети кровеносных и лимфатических сосудов [1]. ТМЕ определяет малигнизацию опухоли наряду с генетическими мутациями, а также факторами окружающей среды, включая курение табака, употребление алкоголя, действие химических канцерогенов, онкогенных вирусов и нарушение микробиоты, которые могут создавать среду, благоприятную для злокачественных новообразований. Все чаще доказывается, что оно играет критическую роль в последующем развитии более стойких и запущенных злокачественных новообразований [2], так как не только позволяет опухолевым клеткам ускользать от иммунологического надзора, но и поддерживает рост, прогрессирующее и распространение опухоли, индуцируя ангиогенез и образование раковых стволовых клеток [3].

Подобно хроническому воспалению, злокачественные клетки выделяют такие провоспалительные медиаторы, как цитокины, хемокины и эйкозаноиды, которые рекрутируют и перепрограммируют различные типы провоспалительных лейкоцитов и других клеток для создания более благоприятного протуморогенного микроокружения. Под влиянием опухоли значительным изменениям подвергается иммунный профиль в ТМЕ, переключающий основные эффекторы иммунитета – Т-клетки – на состояние толерантности и активирующий супрессивные клетки. Иммунное уклонение от рака включает в себя переключение иммунных реакций с хелперных Т-лимфоцитов 1 типа на 2 типа, активацию проопухолевой функции антиген-презентирующих клеток, нарушение цитотоксической активности Т-клеток и естественных киллеров, созревание таких иммуносупрессивных клеток, как миелоидных супрессорных и регуляторных Т-лимфоцитов [4].

Таким образом, изучение механизмов функционирования клеток и факторов в микроокружении опухоли может способствовать контролю прогрессирования злокачественных новообразований и достижению положительных результатов в диагностике и терапии [1; 5].

В связи с этим, цель данного исследования – проведение систематического обзора литературных данных базы PubMed о современных представлениях ТМЕ, опубликованных за период с 2019 по 2024 гг.

Материалы и методы исследования

В исследовании рассматриваются различные аспекты ТМЕ путем анализа существующей совокупности научных данных в базе PubMed. Поиск ограничен статьями, которые опубликованы на английском языке за последние 5 лет. Для выявления статей использованы следующие поисковые запросы и фразы: «микроокружение опухоли», «иммунные клетки», «опухоль», «онкогенез», «метастазирование».

Аннотации доступных статей детально проанализированы, чтобы определить их качество и уместность, а также изучены цель, дизайн изучения, результаты и выводы в каждом из отобранных материалов. На рис. 1 показана блок-схема Prisma для данного исследования. Блок-схема Prisma представляет собой руководство по более полной отчетности, призванное решить проблему некачественной отчетности систематических обзоров и метаанализов [7].



Рис. 1. Блок-схема отбора для систематического обзора (диаграмма Prisma)

Fig. 1. Selection flowchart for systematic review (Prisma diagram)

На блок-схеме (рис. 1) отражена динамика анализа информации на различных этапах систематического обзора: количество идентифицированных публикаций по названию; количество публикаций, включенных на основании названий в скрининг; количество отобранных полнотекстовых статей, оцененных на приемлемость, количество статей, включенных в обзор и исключенных публикаций по названию, отсутствию полнотекстовых версий, неприемлемому содержанию.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате применения методологии проведения систематического обзора по изучению ТМЕ отобрано 68 полнотекстовых статей, приемлемых для обзора согласно критериям Prisma 2020: определение подходящих заголовков и аннотаций, оценка посредством обзора полного текста [7]. Осуществлен систематический обзор литературных данных электронной базы PubMed о современных представлениях ТМЕ,

опубликованных за 2019–2024 гг. На рис. 2а представлена динамика изменения количества научных работ, посвященных изучению ТМЕ, в течение последних 5 лет, характеризующая активный рост публикаций по данной теме. Статьи, включенные в обзор ТМЕ, классифицировали на 6 групп в зависимости от направления изучения (рис. 2б): 1) клеточный состав ТМЕ (опухолевые, иммунные, эндотелиальные и стромальные клетки); 2) молекулы ТМЕ (внеклеточные сигнальные молекулы, хемокины, цитокины, факторы роста); 3) межклеточные взаимодействия; 4) иммунные контрольные точки; 5) опухолевая микробиота; 6) терапия опухолевых заболеваний.

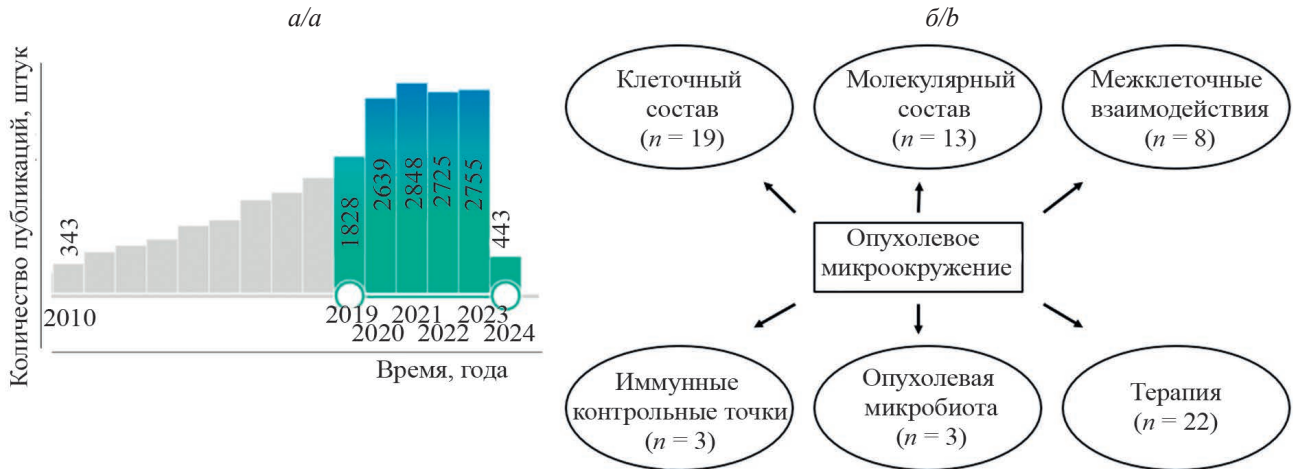


Рис. 2. Динамика изменения количества научных работ, посвященных изучению ТМЕ (а); направления изучения ТМЕ при проведении аналитического обзора (б)

Fig. 2. The dynamics of changes in the number of scientific papers devoted to the study of TME (a); areas of TME study in the scoping review (b)

Клеточный состав ТМЕ. В табл. 1 перечислены основные популяции клеточного компартмента ТМЕ, представленные опухолевыми и иммунными клетками, клетками стромы и эндотелиальными клетками сосудистого русла [6], взаимодействие между которыми определяет развитие и прогрессирование злокачественных новообразований. Злокачественные клетки проникают в здоровые ткани и распространяются в другие части тела через лимфатическую или кровеносную систему. Считается, что воспалительное микроокружение инициирует трансформацию эпителиальных клеток и способствует росту и прогрессированию опухоли. Хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе хронического воспаления при канцерогенезе, до конца не изучены, передача сигналов ядерного фактора-карра В и некоторых цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, 17, 22 и 23, важны для связи воспаления с онкогенезом [7].

Таблица 1

Клеточный состав ТМЕ

Table 1

TME cellular composition

Автор	Клеточная популяция	Результат
Laumont and Nelson (2023) [1]	TIL-B	Обнаруживаются вместе с Т-клетками и миелоидными клетками в горячих ТМЕ, секретируют противоопухолевые антитела, связаны с благоприятным прогнозом при многих видах рака
Terren, et al. (2019) [2]	НК-клетки	Метаболизм НК-клеток в иммуносупрессивном ТМЕ нарушается из-за недостатка питательных веществ и кислорода, высокой концентрации конечных продуктов метаболизма опухолевых клеток, что ограничивает их эффекторные функции
Ben-Shmuel, et al. (2020) [3]	НК-клетки	Экспрессируют активирующие и ингибирующие рецепторы, способны напрямую уничтожать опухолевые клетки, не требуя антигенной специфичности
Zheng, et al. (2023) [4]	Th1	Киллинг опухолевых клеток путем индукции апоптоза, антиангиогенные свойства

Автор	Клеточная популяция	Результат
Li, et al. (2020) [5]	Tregs	Иммunosupрессивная активность Tregs (секреция протуморогенных цитокинов, уничтожение и нарушение метаболизма эффекторных клеток) препятствует развитию эффективного противоопухолевого иммунитета
Yan, et al. (2022) [6]	Tregs	Иммunosupрессия, опосредованная секрецией иммуносупрессивных цитокинов, цитолизом зависимым от гранзима В/перфорина или Fas-FasL
Itahashi, et al. (2022) [8]	Tregs	Инфильтрация ТМЕ и подавление противоопухолевого иммунного ответа CD8 ⁺ Т-клеток, что способствует развитию и росту опухоли
McFarlane, et al. (2021) [9]; Wu, et al. (2020) [10]	Нейтрофилы	Высвобождение активных форм кислорода может вызвать гибель опухолевых клеток, но также может подавлять активность цитотоксических иммунных клеток
Awasthi, et al. (2024) [11]	TAN	Ингибируют CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетки за счет экспрессии миелопероксидазы и Fas/FasL, способствуя росту опухоли
Jeong, et al. (2019) [12]	Моноциты	В первичных опухолях моноциты Ly6C ^{hi} оказывают протуморогенный эффект, способствуя пролиферации опухолевых клеток и их интравасации
Messex, et al. (2020) [13]	Макрофаги	Различные подтипы M2-макрофагов связаны с прогрессированием опухоли и метастазированием через их взаимодействие с другими компонентами ТМЕ и способность подавлять иммунные реакции
Chen, et al. (2021) [14]	TAM	TAM экспрессируют фенотип, подобный M2-макрофагам, который проявляется как иммуносупрессивное состояние и опухолевая прогрессия. Истощение TAM или изменение фенотипа на M1 повышает их цитотоксичность и стимулирует цитотоксические Т-клетки
Boutillier and Elsawa (2021) [15]	TAM	Способствуют пролиферации злокачественных клеток, воспалению, супрессии иммунных клеток, ангиогенезу и лимфангиогенезу, а также резистентности к терапии
Wang, et al. (2021) [16]	TAM	TAM как M2-подобные макрофаги, секретируют факторы роста опухоли, способствуют ангиогенезу и подавляют Т-клетки
Hinshaw and Shevde (2019) [17]	DCs	Под влиянием цитокинов, синтезируемых опухолевыми клетками, активируют транскрипционные и метаболические пути, которые формируют проопухолевый фенотип DCs, посредством включения IDO, Arg1, iNOS и STAT3
Haas and Obenaus (2019) [18]	DCs	Опухолевые клетки подавляют дифференцировку, активацию и созревание DCs
Patwardhan and Mahendran (2023) [19]	CSCs	Способны к самообновлению, дифференцировке в несколько раковых линий и образованию опухоли
Frisbie, et al. (2022) [20]	CA-MSC	Способствуют росту опухоли и метастазированию, обеспечивают формирование ТМЕ

Примечание. TIL-B – опухоль-инфильтрирующие В-клетки; NK – естественные клетки-киллеры; Th1 – хелперные Т-клетки 1 типа; Tregs – регуляторные Т-клетки; TAN – нейтрофилы, ассоциированные с опухолью; TAM – макрофаги, ассоциированные с опухолью; DCs – дендритные клетки; CSCs – раковые стволовые клетки; CA-MSC – мезенхимальные стволовые/стромальные клетки, ассоциированные с карциномой; IDO – индоламин 2,3-диоксигеназа; Arg1 – аргиназа 1; iNOS – индуцируемая синтаза оксида азота; индуцируемая синтаза оксида азота, STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции 3.

Note. TIL-B – tumor-infiltrating B-cells; NK – natural killer cells; Th1 – helper type 1 T-cells; Tregs – regulatory T-cells; TAN – neutrophils associated with tumor; TAM – macrophages associated with tumor; DCs – dendritic cells; CSCs – cancerous stem cells; CA-MSC – mesenchymal stem/stromal cells associated with carcinoma; IDO – indoleamine 2,3-dioxygenase; Arg1 – arginase 1; iNOS – inducible nitric oxide synthase; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3.

Молекулярный состав ТМЕ. Недавние исследования показали, что рекрутинг, успешная активация и перепрограммирование иммунных и стромальных клеток во внеклеточном пространстве являются также результатом взаимных взаимодействий между раковыми клетками и гуморальными факторами ТМЕ (табл. 2).

Во время роста опухоли клетки находятся в постоянном взаимодействии с ТМЕ, которое осуществляется не только посредством прямой межклеточной коммуникации, но и за счет хемокинов, цитокинов

или внеклеточных везикул, что способствует прогрессированию и инвазии опухоли, а также иммунному уклонению и устойчивости к терапии.

Таблица 2

Гуморальные факторы ТМЕ

Table 2

The humoral factors of TME

Автор	Молекулы	Результат
Barthel, et al. (2022) [21]	IL-8	Маркер проканцерогенных процессов, поддерживает инвазивные свойства опухоли и опосредует пластичность опухолевых клеток
Habanjar, et al. (2023) [22]	TNF α	Участвует в пролиферации опухолевых клеток, инфильтрации макрофагов, экспрессии воспалительных хемокинов и ангиогенезе
Niland, et al. (2021) [23]	MMP-14	Повышенная экспрессия на злокачественных клетках, необходима для перичеллюлярного коллагенолиза и ремоделирования опухолевой стромы
Waldner and Neurath (2023) [24]	TGF β	Действует как супрессор опухолей на ранней стадии посредством индукции апоптоза или остановки клеточного цикла в предраковых клетках. Поддерживает иммуносупрессивное ТМЕ, что позволяет опухоли избежать иммунного ответа на поздних стадиях
Liu, et al. (2021) [25]	IL-35	Способствует росту первичных опухолевых клеток и метастазированию, индуцирует Tregs и подавляет эффекторные Т-клетки
Ene, et al. (2022) [26]	IL-6	Участвует в активации В-клеток, пролиферации и дифференцировке Т-клеток, апоптотических процессах, ангиогенезе
Codrici, et al. (2022) [27]	IL-8	Усиливает пролиферацию эндотелиальных клеток, хемотаксис, выживание и активацию протеаз
Kadomoto, et al. (2021) [28]	CCL2	Иницирует инфильтрацию специфических моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов в опухолевые ткани
Bule, et al. (2021) [29]	CXCR3	Экспрессируется на Т-лимфоцитах, быстро индуцируется на наивных клетках после активации и остается высоко экспрессированным на CD4 ⁺ Т-клетках и эффекторных CD8 ⁺ Т-клетках
Knipper, et al. (2022) [30]	FGF2	FGF2, секретируемый опухолевыми клетками, способствует пролиферации перититов, что приводит к поляризации макрофагов в M2-фенотип, которые способствуют прогрессированию опухоли
Karagiannidis, et al. (2021) [31]	G-CSF	Оказывает прямое воздействие на опухолевые клетки, поддерживает жизнеспособность CSCs, пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, способствует формированию протуморогенного фенотипа иммунных клеток (M2 макрофаги, миелоидные супрессорные клетки и Tregs)
Osipov, et al. (2019) [32]	CSF-1R	Регулирует дифференцировку, пролиферацию, миграцию и выживание миелоидных клеток, высокая экспрессия CSF-1R, при раке, ассоциируется с плохим прогнозом и иммуносупрессивным течением
SenGupta, et al. (2021) [33]	CCL3	Обеспечивает миграцию опухолевых клеток, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек и продукцию активных форм кислорода

Примечание. IL – интерлейкин; TNF α – фактор некроза опухоли α ; MMP – матриксная металлопротеиназа; TGF β – трансформирующий фактор роста β ; CXCR – хемокиновый рецептор; FGF2 – фактор роста фибробластов 2; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; CSF-1R – рецептор колониестимулирующего фактора 1; CCL – хемокиновый лиганд.

Note. IL – interleukin; TNF α – tumor necrosis factor α ; MMP – matrix metalloproteinase; TGF β – transforming growth factor β ; CXCR – chemokine receptor; FGF2 – fibroblast growth factor 2; G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; CSF-1R – colony stimulating factor receptor 1; CCL – chemokine ligand.

Межклеточные взаимодействия в ТМЕ. Рост и прогрессирование опухоли являются процессами, опосредованными взаимодействиями между раковыми клетками и окружающей их стромой, которые включают их различные типы и бесклеточные компоненты, формирующие ТМЕ. Многочисленные исследования показали, что классическая паракринная и эндокринная передача сигнала посредством секреции растворимых факторов, включая цитокины и факторы роста, во внеклеточное пространство способствует регуляции ТМЕ путем подавления или стимуляции прогрессирования новообразования. Более того,

прямой контакт между опухолевыми клетками и стромальными клетками может критически влиять на биологическое поведение раковых клеток [34–36].

Адгезивные и щелевые соединения, которые участвуют в формировании прямых связей между соседними клетками, включая раковые и стромальные, необходимы для разнообразных клеточных функций. Адгезивные соединения в основном состоят из трансмембранных молекул клеточной адгезии, таких как кадгеринины и нектинины, и каркасных белков, которые связываются с внутриклеточной областью молекул клеточной адгезии, чтобы стабилизировать их локализацию на поверхности клетки. Инвазивные раковые клетки обычно контактируют со стромальными через молекулы клеточной адгезии адгезивных соединений.

Прямой контакт раковых клеток со стромальными клетками в ТМЕ опосредуется взаимодействием между лигандом, связанным с мембраной, и его рецептором, сигналом для которых является Notch-путь, способствующий прогрессированию опухоли на разных стадиях [37; 38].

Недавно были идентифицированы новые типы межклеточной коммуникации, обозначенные как туннельные нанотрубочки (TNT) и опухолевых микротрубочки (TM), которые функционируют как в нормальных, так и в раковых клетках. TNT и TM представляют собой тонкие мембранные каналы, содержащие F-актин, которые различаются по размеру, чтобы обеспечить прямую связь между раковыми клетками и стромальными клетками на больших расстояниях [39].

В процессе прогрессирования новообразования раковые клетки разрушают базальную мембрану и отделяют тканевую паренхиму от эпителиального слоя, в связи с чем компоненты внеклеточного матрикса играют важную роль в формировании ТМЕ. Кроме того, в процессе инвазии рост опухоли частично контролируется ТМЕ посредством паракринных взаимодействий. В таких случаях ассоциированная с опухолью строма обеспечивает питательные вещества, кислород, ферменты и связанные с матриксом факторы роста, которые способствуют прогрессированию и пролиферации опухоли [33].

Таблица 3

Межклеточные взаимодействия

Table 3

Intercellular interactions

Автор	Компонент	Результат
Jiang, et al. (2023) [34]	Перициты	Участвуют в формировании пре-метастатической ниши, содействуют росту опухолевых клеток и лекарственной устойчивости посредством паракринной активности и индукции поляризации макрофагов M2
Arneith (2019) [35], Almeida-Nunes, et al. (2022) [36]	Стромальные клетки	Участвует в формировании и развитии рака, внутриклеточная сигнализация в ТМЕ может регулировать ангиогенез. Несколько путей функционируют как мощные регуляторы, способствующие агрессивному и метастатическому воздействию опухоли
Ducimetiere, et al. (2019) [37]	ECM	Во время прогрессирования рака нарушение регуляции ECM способствует инвазии, ангиогенезу и облегчает инфильтрацию иммунных клеток. НК-клетки могут модулировать ECM посредством секреции фибронектина 1, что приводит к структурным изменениям в первичной опухоли и уменьшению метастазирования
Rossi, et al. (2020) [38]	Галектины	Связаны с ангиогенезом, выживанием опухолевых клеток, инвазией, метастазированием и избеганием иммунного надзора
Mun, et al. (2022) [39]	TECs	Образуют важный сосудистый внутренний слой в большинстве опухолях, организуют ТМЕ, привлекают и активируют Т-клетки
Sato, et al. (2021) [40]	TNTs, TMs	Являются мембранными каналами, содержащие F-актин, обеспечивают прямую связь между опухолевыми клетками и клетками стромы на большие расстояния, обеспечивают быстрый обмен клеточными компонентами и молекулами, включая органеллы, везикулы, молекулы и ионы
Wei, et al. (2020) [41]	EVs	Участвуют в дистанционной коммуникации между опухолью и клетками ТМЕ, перенося множество биологически активных молекул, которые способствуют возникновению и прогрессированию рака

Примечание. ECM – внеклеточный матрикс; TECs – опухолевые эндотелиальные клетки; TNTs – туннельные нанотрубочки и TMs – опухолевых микротрубочек; EVs – внеклеточные везикулы.

Note. ECM – extracellular matrix; TECs – tumor endothelial cells; TNTs – tunneling nanotubes and TMs – tumor microtubules; EVs – extracellular vesicles.

Ингибиторные контрольные точки. Помимо субпопуляционного состава важное значение имеет функциональная регуляция противоопухолевого сигнала и экспрессия иммунных контрольных точек. Молекулы иммунных контрольных точек, включая ингибирующие и стимулирующие молекулы иммунных контрольных точек, определяются как пары лиганд-рецептор, которые оказывают ингибирующее или стимулирующее воздействие на иммунные реакции. Большинство молекул иммунных контрольных точек, которые описаны до сих пор, экспрессируются на клетках адаптивной иммунной системы, особенно на Т-клетках, и врожденной иммунной системы. Например, PD-1 широко экспрессируется в В-клетках, Т-клетках, естественных клетках-киллерах и миелоидных клетках. В качестве лиганда PD-1 лиганд 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1) может экспрессироваться в дендритных клетках, макрофагах, Т-клетках, НК-клетках и опухолевых клетках. Связываясь с PD-L1, в присутствии сигнального комплекса рецептора Т-клеток PD-1 инициирует коингибирующий сигнал, что приводит к прекращению передачи информации и ингибированию пролиферации, анергии и истощению Т-клеток [41]. Yi, et al. (2021) отмечает, что в ТМЕ сверхэкспрессированный PD-L1 на опухолевых клетках связывается с PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах и активно образуется комплекс PD-1/PD-L1, что противодействует каскаду сигналов и способствует нарушению активации Т-клеток, позволяя, тем самым, избегать иммунный надзор [42]. Simiczujew, et al. (2020) подчеркивает, что сверхэкспрессия PD-1 Т-клетками и постоянное воздействие опухолевых антигенов провоцирует их иммунную невосприимчивость, потерю эффекторных функций [43]. Capitani, et al. (2021) сообщает, что CTLA-4 (цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами 4) запускает ингибирующий сигнал, который препятствует опосредованной Т-клеточной активации сигнальных молекул [44].

Микробиота. В последнее время в поддержании ТМЕ большое внимание уделяется роли микробиоты, которые колонизируют слизистые оболочки и кожу, продуцируют метаболиты и молекулы, оказывая прямое систематическое и локальное воздействие на развитие опухолевого процесса. Внутриопухолевые микробные компоненты обнаруживаются во многих тканях новообразований и тесно коррелируют с возникновением и развитием рака, а также с эффективностью терапии. Некоторая внутриопухолевая микробиота может быть тесно связана с плохим прогнозом у пациентов с опухолями. Deng, et al. (2022) отмечает, что *H. Pylori* регулируя опухолевые стромальные клетки, иммунные контрольные точки и другие регуляторные факторы, создает микросреду, которая обеспечивает постоянную колонизацию и облегчает возникновение опухолей. *H. Pylori* при раке желудка и колоректальной аденоме способствует более высокому риску заболевания и ухудшению болезненных состояний [45]. Другое исследование, Wong-Rolle, et al. (2021), свидетельствует, что связывание молекул адгезии *F. Nucleatum* с мотивами клеточной поверхности опухолевых или иммунных клеток, приводит к онкогенному или иммуносупрессивному сигналингу. *F. Nucleatum* и *P. Gingivalis* коррелируют с более высоким риском рака поджелудочной железы. Кроме того, повышенные уровни *F. Nucleatum* тесно коррелируют с поздней стадией и рецидивом плоскоклеточного рака пищевода [46]. Jiang, et al. (2022), сообщает, что молекулы FadA, экспрессируемые *F. Nucleatum*, регулируют воспаление и онкогенез за счет связывания с E-кадгерином и активации сигнализации β-катенина, играют опухолеобразующую роль в ингибировании пролиферации Т-клеток и индукции апоптоза Т-клеток [47].

Раковая микробиота и другие микроорганизмы в ТМЕ влияют на такие процессы, как биотрансформация и метаболизм ксенобиотиков, которые определяют онкогенез, в частности, скорость роста и распространения опухолевых клеток в организме. Недавние исследования показали, что микробиота оказывает выраженное влияние на эффективность таких методов лечения рака, как иммунотерапия. Таким образом, опухолевая микробиота считается важным фактором, который может влиять на здоровье онкологических пациентов и определять их ответ на терапию [46].

ТМЕ-ориентированная терапия. Терапия новообразований остается сложным процессом, в котором используются как традиционные подходы к лечению (хирургия, химиотерапия и лучевая терапия), так и новые направления с использованием таргетной терапии, нанопрепаратов, природных антиоксидантов, гемодинамической терапии, терапии на основе ферроптоза (табл. 4). Современным иммунотерапевтическим подходом является использование противоопухолевых вакцин. Механизм действия этих препаратов состоит в иммунизации пациента опухоль-ассоциированными антигенами, что приводит к активации адаптивного звена иммунной системы, направленного на опухолевые клетки. Наиболее перспективной представляется разработка дендритно-клеточных вакцин, в основе которых лежит способность дендритных клеток презентировать антиген Т-лимфоцитам, вызывать их активацию и инициировать противоопухолевый иммунный ответ [48].

Терапия опухолевых заболеваний

Table 4

Therapy of tumor diseases

Автор	Терапевтический агент	Результат
Genova, et al. (2021) [48]	АСТ	Терапия АСТ включает адаптивный перенос TIL или сконструированных Т-клеток, обладающих специфичностью и высоким сродством к опухолевым антигенам
Liu, et al. (2021) [49]	CAR-T-клетки	ТМЕ включает ингибирующие факторы, которые влияют на функцию CAR-T-клеток, среди которых повышенная регуляция ингибирующих рецепторов контрольных точек, растворимые цитокины, измененные профили экспрессии хемокинов, сложный стромальный состав, гипоксия и аномальный метаболизм опухоли
Wang, et al. (2023) [50] Petitprez, et al. (2020) [51]	Анти-PD-1	Анти-PD-1 предотвращает связывание PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2, тем самым способствуя пролиферации Т-клеток и продукции цитокинов. Анти-PD-1 DCs реагируют на IFN γ , продуцируемый соседними Т-клетками, путем секреции IL-12, тем самым усиливая опосредованное Т-клетками уничтожение опухолевых клеток
Liu, et al. (2022) [52]	PD1/CD28	Химерный рецептор-переключатель PD1/CD28 получен путем слияния внеклеточного домена PD-1 с трансмембранным и внутриклеточным доменами CD28. Преобразование ингибирующего сигнала PD-1 в активирующий сигнал CD28 эффективно подавляет рост опухоли и увеличивает инфильтрацию Т-клеток памяти, продлевает долгосрочный противоопухолевый эффект и снижает секрецию IL-6
Lu, et al. (2019) [53]	Моноклональные антитела к TIM3	Восстанавливают реакцию Т-клеток на опухолевые антигены, а комбинации антител оказывают аддитивный эффект
Byrne, et al. (2021) [54]	Агонист CD40	Активирует эффекторные функции в макрофагах, В-клетках и DCs, индуцирует цитокины Th1, такие как IL-12
Jedlicka, et al. (2022) [55]	BiKEs и TriKEs	BiKEs и TriKEs представляют собой НК-клетки с двумя или тремя одноцепочечными варибельными фрагментами с различной антигенной специфичностью, что обеспечивает точный межклеточный контакт с опухолевой клеткой
Jia, et al. (2023) [56]	Анти-CD19 CAR-НК-клетки	Анти-CD19 CAR-НК-клетки используются для улучшения способности к уничтожению опухолевых клеток и специфичности НК-клеток
Madeddu, et al. (2022) [57]	Ингибиторы EGFR-тирозинкиназы	Усиливают презентацию антигенов МНС класса I и II в ответ на IFN γ , повышают уровни CD8 ⁺ Т-клеток и DCs, устраняют Tregs и снижают экспрессию PD-L1 в раковых клетках
Zhang, et al. (2023) [58]	Ингибиторы NLRP3	Подавляют сигналы TGF β , MAPK и NF- κ B, что поддерживает противоопухолевый эффект.
Zhao, et al. (2022) [59]	Нейтрализующие антитела к VEGF или VEGFR.	Нейтрализующие антитела к VEGF или VEGFR создают иммуносупрессивное ТМЕ, подавляют презентацию антигена, стимулируют активность Tregs и TAM
Peng, et al. (2021) [60]	Агонист TLR3 ARNAX	Иницирует CD8 ⁺ Т-клетки без продукции цитокинов, вызывать регрессию опухоли без системного воспаления и может повышать эффективность блокады PD-1/PD-L1
Garris and Luke (2020) [61]	Агонист TLR7/8 NKTR-262	Запускает экспрессию провоспалительных генов, что ведет к увеличению интратуморальных реакций IFN, хемокинов Т-клеток и инфильтрирующих опухоль CD8 ⁺ Т-клеток
Jang, et al. (2021) [62]	NP против TAM	Стратегии на основе NP, нацеленные на TAM, в ТМЕ: истощение макрофагов в опухолевых тканях; ингибирование рекрутинга моноцитов; перепрограммирование TAM типа M2 в противоопухолевые макрофаги типа M1

Автор	Терапевтический агент	Результат
Raju, et al. (2022) [63]	NP	Нагруженные лекарством NP могут ингибировать гипоксический рост опухоли, оказывая влияние на аномальную сосудистую сеть опухоли, перепрограммировать макрофаги M2 в фенотип M1, которые реактивируют иммунный ответ и ингибируют рост опухоли, активировать зрелые DCs, что приводит к активации В-клеток через Т-клетки
Ghaffari and Rezaei (2023) [64]	Эозинофилы	Лечение с помощью блокады иммунных контрольных точек и цисплатина увеличивает IL-5 и IL-33, которые увеличивают дифференцировку и рекрутинг эозинофилов соответственно
Grisaru-Tal, et al. (2022) [65]	Эозинофилы	Эозинофилы проникают в различные типы солидных опухолей и оказывают плейотропную активность посредством прямого взаимодействия с опухолевыми клетками и сложного перекрестного взаимодействия с лимфоцитами. Влияют на ответ на различные формы иммунотерапии, опосредованной Т-клетками
Xu, et al. (2023) [66]	CAF	CAF могут быть ингибированы путем нацеливания на пути хемокинов и факторов роста, чтобы усилить иммунологическую инфильтрацию Т-клеток
Shen, et al. (2024) [67]	Онколитические вирусы (например, T-Vec)	Онколитические вирусы могут напрямую лизировать опухолевые клетки или косвенно оказывать противоопухолевое действие, вызывая системные иммунные ответы. T-Vec сконструированный низкотоксичный вирус простого герпеса, экспрессирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
Johnson, et al. (2022) [68]	B7H3.CAR-T-клетки	B7H3.CAR-T-клетки с онколитическим аденовирусом (oAd-CXCL11) с B7H3-связывающей CAR Т-клеткой (B7H3.CAR-T) эффективны для замедления прогрессирования и устранения опухоли
Liu, et al. (2023) [69]	Радиотерапия	Изменяет ТМЕ, воздействуя на многочисленные клеточные и неклеточные компоненты. Вызывает локальное увеличение количества и субпопуляционного разнообразия Т-клеток в пределах облученной опухоли

Примечание. ACT – опухоли-реактивные Т-клетки; BiKEs или TriKEs – би- или триспецифические активаторы NK-клеток; NLRP3 – пириновый домен 3 семейства NLR; TLR – толл-подобный рецептор; NP – наночастицы.

Note. ACT – tumor-reactive T-cells; BiKEs or TriKEs – bi- or trispecific activators of NK-cells; NLRP3 – pyrin domain 3 of the NLR family; TLR – toll-like receptor; NP – nanoparticles.

Терапия химерными антигенными рецепторами (CAR)-Т-клетками стала многообещающим иммуно-терапевтическим подходом к борьбе с раком. Подход заключается в использовании генетически модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих поверхностный рецептор, называемый CAR, который специфически нацелен на антигены, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток. Однако ценность этой терапии остается неубедительной в контексте солидных опухолей и сдерживается рядом препятствий, включая ограниченный транспорт опухоли и ее инфильтрацию, наличие иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, а также нежелательные явления, связанные с такой терапией [52; 57].

Таким образом, в каждом из вышеуказанных направлений получены многообещающие результаты, позволяющие расширить существующие представления о структуре и функциональной роли ТМЕ, а также возможные подходы к его модуляции.

На рис. 3 представлены результаты систематического обзора по соотношению количества публикаций из включенных в исследование 68 полнотекстовых статей в каждом из актуальных направлений исследования за период с 2019 по 2024 гг.

Проведен детальный анализ 4-х исследований, посвященных терапии злокачественных новообразований с вовлечением ТМЕ (рис. 4). На основании анализа с использованием модели случайных эффектов с методом обратной дисперсии для сравнения коэффициента риска (HR) установлена статистическая разница: суммарный коэффициент риска (HR) составляет 65,4 с 95 % доверительным интервалом 49,75–85,98.

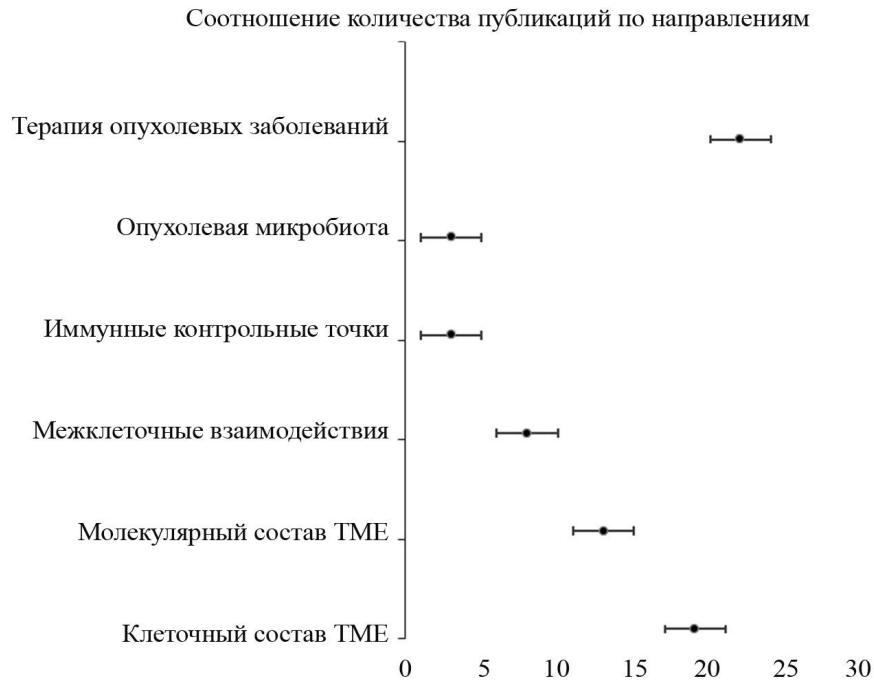


Рис. 3. Результаты систематического обзора

Fig. 3. Results of a systematic review

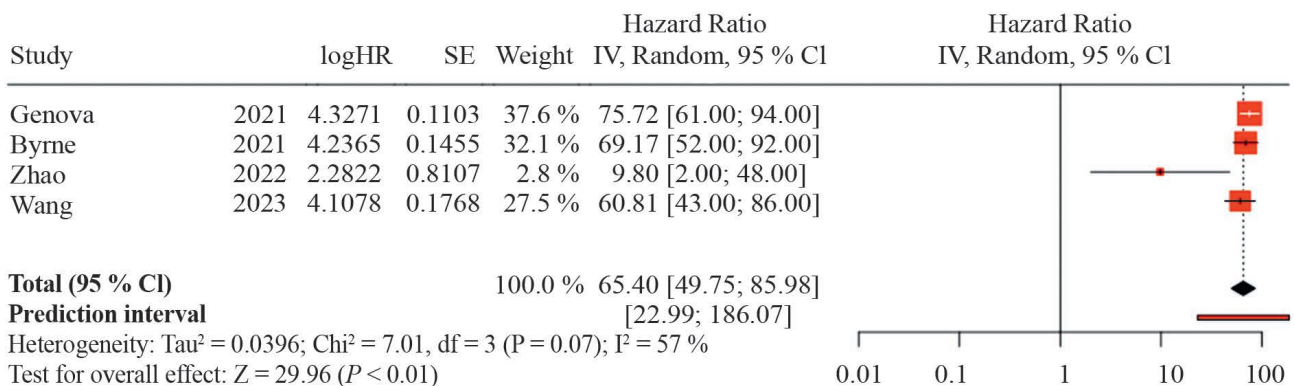


Рис. 4. Результаты систематического обзора, посвященного терапии опухолевых заболеваний

Fig. 4. The results of a systematic review on the treatment of tumor diseases

Примечание. HR – отношение рисков; SE – стандартная ошибка; Weight – вес или влияние исследования на общие результаты анализа всех включенных исследований; CI – доверительный интервал.

Note. HR – Hazard Ratio; SE – standard error; Weight – the weight or impact of the study on the overall results of the analysis of all included studies; CI – confidence interval.

Тест на общий эффект показывает значимость при $p < 0,05$. Обнаружена значительная гетерогенность (0,07), что предполагает непоследовательные эффекты по величине и/или направлению. Значение I^2 указывает на то, что 57 % изменчивости среди исследований возникает из-за гетерогенности, а не случайности.

Клеточный состав ТМЕ и ТМЕ-ориентированные методы терапии опухолевых заболеваний являются наиболее активно изучаемыми, в то время как иммунные контрольные точки и опухолевая микробиота при новообразованиях остаются наименее изученными областями, которым необходимо уделить большее внимание в планируемых исследованиях.

Заклучение

Итак, в результате систематического обзора выявлено: ТМЕ представляет собой достаточно сложную и гетерогенную структуру, широко вовлеченную в онкогенез, в том числе за счет активного взаимодействия опухолевых клеток с окружающими компонентами посредством кровеносной и лимфатической системы, что влияет на развитие и прогрессирование рака.

ТМЕ состоит из различных компонентов, включая опухолевые и иммунные клетки, молекулы, кровеносные и лимфатические сосуды, внеклеточный матрикс. Одним из распространенных типов иммунных клеток в ТМЕ являются цитотоксические CD8⁺ Т-клетки и НК-клетки, которые способны уничтожать опухолевые клетки [9]. Важным компонентом является внеклеточный матрикс, состоящий из сети макромолекул, включая гликопротеины, коллагены и ферменты, которые влияют на клеточную адгезию, пролиферацию и коммуникацию. Важное значение имеет экспрессия иммунных контрольных точек (PD-1, CTLA-4) для регуляции противоопухолевого сигнала [42].

Микробиота опухоли и микроорганизмы в ТМЕ влияют на биотрансформацию и метаболизм, которые определяют скорость роста и распространения опухолевых клеток в организме [45]. Протуморогенные процессы и молекулы в ТМЕ являются основными мишенями для новых методов лечения злокачественных новообразований, например, иммунотерапия опухоли с использованием антител против иммунных контрольных точек. Текущие клинические испытания направлены на таргетирование, устранение и перепрограммирование клеток в ТМЕ [57].

Глубокое понимание ТМЕ, его роли и связанные с ним молекулы позволяют получить полное представление о биологическом поведении различных типов опухолей. Кроме того, такие данные станут важной основой для разработки терапевтических средств на основе ТМЕ и могут иметь решающее прогностическое значение, дополняя гистопатологические и молекулярные биомаркеры в отношении оценки эффективности лечения пациента с новообразованием.

Библиографические ссылки / References

1. Laumont CM, Nelson BH. B cells in the tumor microenvironment: Multi-faceted organizers, regulators, and effectors of anti-tumor immunity. *Cancer Cell*. 2023;41(3):466–489. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.017.
2. Terren I, Orrantia A, Vitale J. NK Cell Metabolism and Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):1–9. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02278.
3. Ben-Shmuel A, Biber G, Barda-Saad M. Unleashing Natural Killer Cells in the Tumor Microenvironment-The Next Generation of Immunotherapy? *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1–23. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00275.
4. Zheng Z, Wieder T, Mauerer B. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(14):1–35. DOI: 10.3390/ijms241411673.
5. Li C, Jiang P, Wei S. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Molecular Cancer*. 2020;19(1):1–23. DOI: 10.1186/s12943-020-01234-1.
6. Yan Y, Huang L, Liu Y. Metabolic profiles of regulatory T cells and their adaptations to the tumor microenvironment: implications for antitumor immunity. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(1):1–20. DOI: 10.1186/s13045-022-01322-3.
7. Arneth B. Tumor Microenvironment. *Medicina*. 2019;56(1):1–15. DOI: 10.3390/medicina56010015.
8. Itahashi K, Irie T, Nishikawa H. Regulatory T-cell development in the tumor microenvironment. *European Journal of Immunology*. 2022;52(8):1216–1227. DOI: 10.1002/eji.202149358.
9. McFarlane AJ, Fercoq F, Coffelt SB. Neutrophil dynamics in the tumor microenvironment. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(6):1–10. DOI: 10.1172/JCI143759.
10. Wu L, Saxena S, Singh RK. Neutrophils in the Tumor Microenvironment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1224:1–20. DOI: 10.1007/978-3-030-35723-8_1.
11. Awasthi D, Sarode A. Neutrophils at the Crossroads: Unraveling the Multifaceted Role in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(5):1–22. DOI: 10.3390/ijms25052929.
12. Jeong J, Suh Y, Jung K. Context Drives Diversification of Monocytes and Neutrophils in Orchestrating the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1–20. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01817.
13. Messex JK, Byrd CJ, Liou GY. Signaling of Macrophages that Contours the Tumor Microenvironment for Promoting Cancer Development. *Cells*. 2020;9(4):1–15. DOI: 10.3390/cells9040919.
14. Chen D, Zhang X, Li Z. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages. *Theranostics*. 2021;11(3):1016–1030. DOI: 10.7150/thno.51777.
15. Boutilier AJ, ElSawa SF. Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):1–21. DOI: 10.3390/ijms22136995.
16. Wang H, Yung MH, Ngan HS. The Impact of the Tumor Microenvironment on Macrophage Polarization in Cancer Metastatic Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):1–19. DOI: 10.3390/ijms22126560.
17. Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Research*. 2019;79(18):4557–4566. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
18. Haas L, Obenaus AC. Allies or Enemies-The Multifaceted Role of Myeloid Cells in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1–11. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02746.
19. Patwardhan MV, Mahendran R. The Bladder Tumor Microenvironment Components That Modulate the Tumor and Impact Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):1–24. DOI: 10.3390/ijms241512311.

20. Frisbie L, Buckanovich RJ, Coffman L. Carcinoma-Associated Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Architects of the Pro-tumorigenic Tumor Microenvironment. *Stem Cells*. 2022;40(8):705–715. DOI: 10.1093/stmcls/sxac036.
21. Barthel L, Hadamitzky M, Dammann P. Glioma: molecular signature and crossroads with tumor microenvironment. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2022;41(1):53–75. DOI: 10.1007/s10555-021-09997-9.
22. Habanjar O, Bingula R, Decombat C. Crosstalk of Inflammatory Cytokines within the Breast Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):1–40. DOI: 10.3390/ijms24044002.
23. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;23(1):146. DOI: 10.3390/ijms23010146.
24. Waldner MJ, Neurath MF. TGF β and the Tumor Microenvironment in Colorectal Cancer. *Cells*. 2023;12(8):1–14. DOI: 10.3390/cells12081139.
25. Liu K, Huang A, Nie J. IL-35 Regulates the Function of Immune Cells in Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:1–10. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683332.
26. Ene CV, Nicolae I, Geavlete B. IL-6 Signaling Link between Inflammatory Tumor Microenvironment and Prostatic Tumorigenesis. *Analytical Cellular Pathology*. 2022;22:1–10. DOI: 10.1155/2022/5980387.
27. Codrici E, Popescu ID, Tanase C. Friends with Benefits: Chemokines, Glioblastoma-Associated Microglia/Macrophages, and Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):1–36. DOI: 10.3390/ijms23052509.
28. Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. Roles of CCL2-CCR2 Axis in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):1–15. DOI: 10.3390/ijms22168530.
29. Bule P, Aguiar SI, Aires-Da-Silva F. Chemokine-Directed Tumor Microenvironment Modulation in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):1–25. DOI: 10.3390/ijms22189804.
30. Knipper K, Lyu SI, Quaas A. Cancer-Associated Fibroblast Heterogeneity and Its Influence on the Extracellular Matrix and the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(17):1–21. DOI: 10.3390/ijms241713482.
31. Karagiannidis I, Salataj E, Said Abu Egal E. G-CSF in tumors: Aggressiveness, tumor microenvironment and immune cell regulation. *Cytokine*. 2021;142:1–15. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155479.
32. Osipov A, Saung MT, Zheng L. Small molecule immunomodulation: the tumor microenvironment and overcoming immune escape. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019;7(1):1–12. DOI: 10.1186/s40425-019-0667-0.
33. SenGupta S, Hein LE, Parent CA. The Recruitment of Neutrophils to the Tumor Microenvironment Is Regulated by Multiple Mediators. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:1–10. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734188.
34. Jiang Z, Zhou J, Li L. Pericytes in the tumor microenvironment. *Cancer Letters*. 2023;556:1–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216074.
35. Almeida-Nunes DL, Mendes-Frias A, Silvestre R. Immune Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer Ascites. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):1–23. DOI: 10.3390/ijms231810692.
36. Ducimetiee L, Vermeer M, Tugues S. The Interplay Between Innate Lymphoid Cells and the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1–11. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02895.
37. Rossi GR, Trindade ES, Souza-Fonseca-Guimaraes F. Tumor Microenvironment-Associated Extracellular Matrix Components Regulate NK Cell Function. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1–10. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00073.
38. Mun JY, Leem SH, Lee JH. Dual Relationship Between Stromal Cells and Immune Cells in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1–15. DOI: 10.3389/fimmu.2022.864739.
39. Sato A, Rahman NA, Shimizu A. Cell-to-cell contact-mediated regulation of tumor behavior in the tumor microenvironment. *Cancer Science*. 2021;112(10):4005–4012. DOI: 10.1111/cas.15114.
40. Wei R, Liu S, Zhang S. Cellular and Extracellular Components in Tumor Microenvironment and Their Application in Early Diagnosis of Cancers. *Analytical Cellular Pathology*. 2020;20:1–13. DOI: 10.1155/2020/6283796.
41. Yi M, Niu M, Xu L. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1):1–10. DOI: 10.1186/s13045-020-01027-5.
42. Simiczjew A, Dratkiewicz E, Mazurkiewicz J. The Influence of Tumor Microenvironment on Immune Escape of Melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):1–28. DOI: 10.3390/ijms21218359.
43. Capitani N, Patrussi L, Baldari CT. The Two Opposing Behaviors of Cytotoxic T Lymphocytes in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(20):1–20. DOI: 10.3390/ijms222011221.
44. Deng R, Zheng H, Cai H. Effects of helicobacter pylori on tumor microenvironment and immunotherapy responses. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:P. 1–15. DOI: 10.3389/fimmu.2022.923477.
45. Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer. *Protein & Cell*. 2021;12(5):426–435. DOI: 10.1007/s13238-020-00813-8.
46. Jiang T, Yang T, Chen Y. Emulating interactions between microorganisms and tumor microenvironment to develop cancer theranostics. *Theranostics*. 2022;12(6):2833–2859. DOI: 10.7150/thno.70719.
47. Genova C, Dellepiane C, Carrega P. Therapeutic Implications of Tumor Microenvironment in Lung Cancer: Focus on Immune Checkpoint Blockade. *Frontiers in Immunology*. 2022;12:1–22. DOI: 10.3389/fimmu.2021.799455.
48. Liu G, Rui W, Zhao X. Enhancing CAR-T cell efficacy in solid tumors by targeting the tumor microenvironment. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(5):1085–1095. DOI: 10.1038/s41423-021-00655-2.
49. Wang Q, Shao X, Zhang Y. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Medicine*. 2023;12(10):11149–11165. DOI: 10.1002/cam4.5698.
50. Petitprez F, Meylan M, de ReyniEs A. The Tumor Microenvironment in the Response to Immune Checkpoint Blockade Therapies. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1–11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00784.
51. Liu Y, Li C, Lu Y. Tumor microenvironment-mediated immune tolerance in development and treatment of gastric cancer. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1–17. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1016817.
52. Lu C, Rong D, Zhang B. Current perspectives on the immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities. *Molecular Cancer*. 2019;18(1):1–12. DOI: 10.1186/s12943-019-1047-6.
53. Byrne KT. Neoadjuvant Selicrelumab, an Agonist CD40 Antibody, Induces Changes in the Tumor Microenvironment in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(16):4574–4586. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1047.

54. Jedlicka M, Feglarova T, Janstova L. Lactate from the tumor microenvironment - A key obstacle in NK cell-based immunotherapies. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1–9. DOI: 10.3389/fimmu.2022.932055.
55. Jia H, Yang H, Xiong H. NK cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1–8. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1303605.
56. Madeddu C, Donisi C, Liscia N. EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer and Resistance to Immunotherapy: Role of the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(12):1–16. DOI: 10.3390/ijms23126489.
57. Zhang Z, Li X, Wang Y. Involvement of inflammasomes in tumor microenvironment and tumor therapies. *Journal of Hematology & Oncology*. 2023;16(1):1–24. DOI: 10.1186/s13045-023-01407-7.
58. Zhao Y, Guo S, Deng J. VEGF/VEGFR-Targeted Therapy and Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: Targeting the Tumor Microenvironment. *International Journal of Biology Sciences*. 2022;18(9):3845–3858. DOI: 10.7150/ijbs.70958.
59. Peng X, He Y, Huang J. Metabolism of Dendritic Cells in Tumor Microenvironment: For Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:1–16. DOI: 10.3389/fimmu.2021.613492.
60. Garris CS, Luke JJ. Dendritic Cells, the T-cell-inflamed Tumor Microenvironment, and Immunotherapy Treatment Response. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(15):3901–3907. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1321.
61. Jang H, Kim EH, Chi SG. Nanoparticles Targeting Innate Immune Cells in Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):1–20. DOI: 10.3390/ijms221810009.
62. Raju GR, Pavitra E, Varaprasad GL. Nanoparticles mediated tumor microenvironment modulation: current advances and applications. *Journal of Nanobiotechnology*. 2022;20(1):1–20. DOI: 10.1186/s12951-022-01476-9.
63. Ghaffari S, Rezaei N. Eosinophils in the tumor microenvironment: implications for cancer immunotherapy. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):1–23. DOI: 10.1186/s12967-023-04418-7.
64. Grisaru-Tal S, Rothenberg ME, Munitz A. Eosinophil-lymphocyte interactions in the tumor microenvironment and cancer immunotherapy. *Nature Immunology*. 2022;23(9):1309–1316. DOI: 10.1038/s41590-022-01291-2.
65. Xu Y, Li W, Lin S. Fibroblast diversity and plasticity in the tumor microenvironment: roles in immunity and relevant therapies. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2023;21(1):1–19. DOI: 10.1186/s12964-023-01204-2.
66. Shen KY, Zhu Y, Xie SZ. Immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy of hepatocellular carcinoma: current status and perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*. 2024;17(1):1–25. DOI: 10.1186/s13045-024-01549-2.
67. Johnson A, Townsend M, Neill K. Tumor Microenvironment Immunosuppression: A Roadblock to CAR T-Cell Advancement in Solid Tumors. *Cells*. 2022;11(22):1–19. DOI: 10.3390/cells11223626.
68. Liu S, Wang W, Hu S. Radiotherapy remodels the tumor microenvironment for enhancing immunotherapeutic sensitivity. *Cell Death and Disease*. 2023;14(10):1–16. DOI: 10.1038/s41419-023-06211-2.

Статья поступила в редакцию 13.08.2024.
Received by editorial board 13.08.2024.