

СОСТАВ ТКАНЕВЫХ ЦИТОКИНОВ В АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДКА РАЗЛИЧНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Златник Е.Ю., Сагакянц А.Б., Самойленко Н.С., Золотарева Е.И., Шульгина О.Г., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Статешный О.Н., Толмах Р.Е., Савченко Д.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗРФ, Ростов-на-Дону, e-mail: nsamoilenko24051989@gmail.com

В работе представлены данные о локальном содержании цитокинов в тканях опухолей и их перитуморальных зон у 31 больного аденокарциномой желудка при наличии метастазов (M1) и при их отсутствии (M0) с различной степенью дифференцировки (G2 и G3). Показано преобладание уровней цитокинов IL-6 и IL-8 в опухоли над их содержанием в перитуморальной зоне как при M0, так и при M1. Уровень IL-18 был выше, а IL-1RA и IL-10 – ниже при M0, чем при M1. В опухолях M1 со степенью дифференцировки G3 удельные уровни IL-10 и IL-1RA были в 3 раза выше, чем в опухолях M0. В перитуморальной зоне опухолей M1 G3 уровни IL-2 и IL-6 также были выше, чем при M0. С учетом биологической активности цитокинов, связанной со стимуляцией пролиферации, миграции и неоангиогенеза, исследованные показатели их тканевых уровней характеризуют как наиболее неблагоприятные аденокарциномы желудка с минимальной дифференцировкой и максимальной распространенностью: M1 G3, составляя параллель с клиническими прогностическими признаками опухолей желудка. Полученные данные могут иметь значение для оценки прогноза течения заболевания и могут быть использованы для разработки прогностических алгоритмов.

Ключевые слова: рак желудка, цитокины, ткань опухоли и перитуморальной зоны, стадия, степень дифференцировки

COMPOSITION OF TISSUE CYTOKINES IN STOMACH ADENOCARCINOMAS OF VARIOUS METASTATIC SPREAD AND GRADES

Zlatnik E.Y., Sagakyants A.B., Samoylenko N.S., Zolotareva E.I., Shulgina O.G., Gevorkyan Y.A., Soldatkina N.V., Stateshniy O.N., Tolmakh R.E., Savchenko D.A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: nsamoilenko24051989@gmail.com

The article presents data on the local content of cytokines in tissues of tumors and their peritumoral areas in 31 patients with metastatic (M1) and non-metastatic (M0) G2-G3 stomach adenocarcinomas. Tumor levels of IL-6 and IL-8 cytokines prevailed over levels in peritumoral tissues in both M0 and M1. IL-18 levels were higher and IL-1RA and IL-10 were lower in M0 compared to M1. In G3 M1 tumors, specific levels of IL-10 and IL-1RA were 3 times higher than in M0. IL-2 and IL-6 in peritumoral tissues of M1 G3 tumors were higher as well, compared to M0. Taking into account the biological activity of cytokines associated with the stimulation of proliferation, migration, and neoangiogenesis, the studied parameters of their tissue levels characterize stomach adenocarcinomas with minimal differentiation and maximal prevalence (M1 G3) as the most unfavorable ones, paralleling clinical prognostic signs of gastric tumors. The data obtained can be of value for assessing the prognosis of the course of the disease and can be used to develop prognostic algorithms.

Keywords: stomach cancer, cytokines, tumor and peritumoral tissues, stage, grade

Рак желудка в течение последних 10 лет в мире и в России стабильно находится в пятерке самых распространенных злокачественных новообразований с высоким уровнем смертности [1]. Неутешительный прогноз данного заболевания обусловлен агрессивным течением патологического процесса с развитием отдаленных метастазов у 85% больных в течение 3 лет. Метастатическое поражение при раке желудка может развиваться лимфогенным, гематогенным и имплантационным путями. При этом метастатическое поражение брюшной полости, включая брюшину и большой сальник, происходит более чем у 55–60% пациентов [2]. Для совершенствования результатов лечения рака желудка

предлагаются методы комбинированного и комплексного лечения [3], однако значимое улучшение возможно только при понимании патогенетических процессов биологического поведения опухоли [4, 5] и при разработке соответствующей направленной терапии. Такой подход требует проведения фундаментальных исследований, что и определило актуальность нашего исследования.

Важную роль в опухолевом росте и диссеминации играет состояние иммунной системы. По современным представлениям взаимодействие злокачественной опухоли и организма-опухоленосителя имеет ряд последовательных фаз: элиминация опухолевых клеток под действием факторов врожденного и адаптивного иммунитета, равновесие с формированием клонов дормантных опухолевых клеток и ускользание опухолевых клеток от действия клеток иммунной системы, сопровождающееся формированием ростостимулирующего и иммуносупрессивного микроокружения [6]. Неотъемлемой частью последнего являются цитокины и факторы роста.

Цитокины – молекулы, продуцируемые активированными иммунокомпетентными и некоторыми другими, в частности опухолевыми и эндотелиальными, клетками, являются регуляторами межклеточных взаимодействий по каскадному пути. Многие из них могут выступать как факторы усиления опухолевой прогрессии, активирующие ангиогенез (IL-1 β , TNF- α), миграцию опухолевых клеток (IL-1 β , IL-6, IL-8), метаплазию эпителиальных клеток (IL-6), некоторые являются стимуляторами и продуктами T regs (IL-10) [7-9]. В то же время они способны проявлять и антионкогенные эффекты, например IL-1 β , IL-6, IL-8 – путем вовлечения различных звеньев иммунной системы в противоопухолевый ответ, TNF- α – будучи индуктором апоптоза, а IL-10 – за счет антагонизма по отношению к провоспалительным интерлейкинам и повышения продукции в опухоли токсичных молекул (например, оксида азота NO), препятствующих росту новообразования [10].

В последние годы предметом пристального внимания онкоиммунологов является IL-18. Как и у большинства цитокинов, у него выявлены двойственные эффекты на опухолевый рост. С одной стороны, он принадлежит к семейству IL-1 β и стимулирует продукцию интерферона-гамма [11], с другой – дисрегуляция его синтеза в микроокружении некоторых опухолей (таких как множественная миелома, рак предстательной железы) рассматривается как ключевой драйвер опухолевой прогрессии, в связи с чем он является кандидатной мишенью для дальнейшей таргетной терапии [12]. В недавней работе сообщается, что именно IL-18 внутриопухолевого происхождения связан с отрицательным прогнозом при тройном негативном раке молочной железы, что реализуется через стимулирование иммуносупрессивной (незрелой) фракции естественных киллеров и экспрессии на них PD-1 [13].

Для проявления перечисленных разнонаправленных эффектов представляются важными именно локальные концентрации цитокинов, поскольку характер их действия является короткодистантным. Взаимодействие «опухоль – организм» с участием цитокинов имеет место и является объектом исследования при различных опухолях, причем изучается возможность использования цитокиновых показателей в качестве прогностических. Ранее нами была показана прогностическая значимость локального цитокинового состава в опухоли и перитуморальной зоне при меланоме кожи и раке пищевода [14, 15], подобные исследования проводятся и в других странах при различных опухолях [16, 17].

В последние годы появились единичные исследования тканевых цитокинов и при раке желудка [18], в ходе которых авторами сделаны интересные находки; высказано мнение о несомненной, хотя и противоречивой роли цитокинов в процессах канцерогенеза в желудке [19].

Целью данной работы является изучение содержания цитокинов при различных аденокарциномах желудка в опухоли и перитуморальной зоне.

Материал и методы исследования

Проанализированы данные о 31 больном раком желудка в возрасте от 31 до 81 года. Среди них было 18 мужчин, 13 женщин. Гистологически у всех больных были определены аденокарциномы средней и низкой степени дифференцировки. Больные подвергались лечению в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в период с 2017 по 2019 гг. В группу M0 были включены 23 больных без отдаленного метастатического поражения T1-4N0-2M0; оперативные вмешательства у них проводились в полном объеме с выполнением лимфодиссекции D2 и носили радикальный характер. В группу M1 были включены 8 больных раком желудка T2-4N0-3M1 с отдаленным метастатическим поражением брюшины, в том числе большого сальника, из них 4 больным были выполнены циторедуктивные операции, а у 4 больных оперативные вмешательства носили диагностический характер.

Для исследования цитокинового состава в тканях фрагменты удаленной опухолевой ткани и перитуморальной зоны (ПЗ) дезинтегрировали с помощью дезагрегирующего устройства BD Medimachine. Полученные клеточные суспензии центрифугировали; в супернатантах определяли уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) методом ИФА с тест-системами «Вектор-Бест» (Новосибирск) и IL-1RA (eBioscience, Austria) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Результаты выражали в виде удельного содержания в пересчете на 1 г белка гомогената, оцениваемого биуретовым методом (пг/мл/г белка).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistika 6.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок. Различия

считали статистически значимыми при $p < 0,05$, а при $0,1 > p > 0,05$ – на уровне статистической тенденции к значимости. Предварительно проводили проверку выборок на соответствие нормальному распределению по W-критерию Шапиро–Уилка и критерию Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования

Результаты исследования представлены в таблицах 1, 2 и на рисунках 1–3.

Как видно из таблицы 1, при сравнении показателей опухоли и ПЗ для M0 виден ряд различий: в опухолях статистически значимо выше, чем в ПЗ, были уровни IL-6, IL-8, IL-18 и ниже – уровни IL-1RA и IL-10.

Таблица 1

Удельные уровни цитокинов в образцах тканей опухолей и перитуморальных зон при разной распространенности рака желудка (пг/мл/г)

Цитокины	Образцы тканей			
	ОП		ПЗ	
	M0 (n=23)	M1 (n= 8)	M0 (n=23)	M1 (n= 8)
IL-1 β	108,3 \pm 40,1	65,0 \pm 24,8	37,7 \pm 6,3	25,8 \pm 3,3
IL-2	5,5 \pm 1,8	5,6 \pm 2,0	7,1 \pm 1,2	5,48 \pm 1,53
IL-6	63,0 \pm 27,5*	58,0 \pm 21,0 **	8,3 \pm 2,3*	6,6 \pm 1,9 **
IL-8	93,3 \pm 34,6*	88,8 \pm 31,8 **	22,9 \pm 7,7*	8,5 \pm 3,0 **
TNF- α	3,3 \pm 0,8	3,7 \pm 0,5	4,3 \pm 0,5	4,3 \pm 0,7
IL-18	260,2 \pm 69,1*	134,9 \pm 65,1	88,0 \pm 22,1*	47,7 \pm 11,9
IL-10	4,1 \pm 1,0*	6,9 \pm 2,3	9,3 \pm 2,8*	6,6 \pm 1,6
IL-1RA	4643,4 \pm 930,1*	7573,0 \pm 3327,5	9418,7 \pm 1533,6*	9529,9 \pm 2282,8

Примечание: * – статистически достоверные различия между показателями опухоли и ПЗ при опухолях M0 ($t > 2$); ** – статистически достоверные различия между показателями опухоли и ПЗ при опухолях M1 ($t > 2$)

При опухолях M1 отмечены статистически значимые различия между опухолью и ПЗ по удельным уровням двух цитокинов, а именно в опухоли по сравнению с ПЗ отмечается более высокое содержание IL-6 и IL-8. Уровни IL-1 β и IL-18 при опухолях M1, хотя и не демонстрируют статистически достоверных различий между опухолью и ПЗ, имеют тенденцию к более высоким показателям в ткани опухоли. При анализе без разделения на G2 и G3 различий между тканевыми уровнями цитокинов в зависимости от распространенности процесса не наблюдалось ни в опухоли, ни в ПЗ.

В таблице 2 представлены данные по содержанию цитокинов в образцах тканей опухолей G2 при наличии и отсутствии метастазирования.

Таблица 2

Удельные уровни цитокинов в образцах тканей опухолей и перитуморальных зон при степени дифференцировки G2 и разной распространенности рака желудка (пг/мл/г)

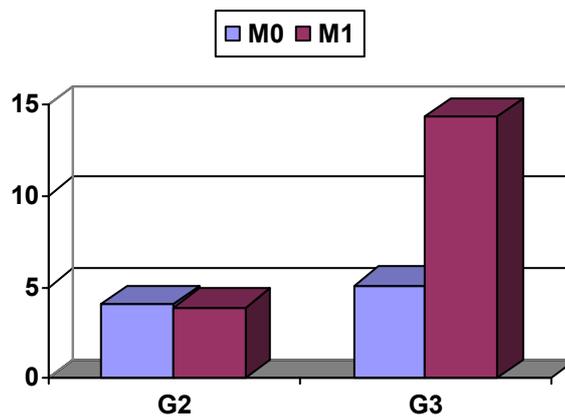
Цитокины	Образцы тканей			
	Опухоль		ПЗ	
	М0	М1	М0	М1
	G2 (n=23)	G2 (n= 5)	G2 (n=23)	G2 (n=5)
IL-1β	79,2±20,8*	70,7±34,2	31,8±8,1*	21,3±2,0
IL-2	6,0±2,4	3,0±0,9	8,3±1,7***	3,3±0,8***
IL-6	43,1±14,2*	30,4±20,7	8,9±3,1*	3,9±0,6
IL-8	68,8±15,7*	63,8±16,7 * **	23,8±11,6* **	5,1±1,0**
TNF-α	2,7±0,4*	3,9±0,6	4,6±0,6*	4,4±0,9
IL-18	340,2±105,4*	183,6±104,8	101,9±35,4*	38,8±7,4
IL-10	4,1±1,0	3,9±1,5	10,1±4,2	5,6±2,0
IL-1RA	4453,3±708,5	4299,6±696,9	7284,0±1700,9	6373,3±1320,0

Примечание: * – статистически достоверные различия между показателями опухоли и ПЗ при опухолях М0 ($t > 2$); ** – статистически достоверные различия между показателями опухоли и ПЗ при опухолях М1 ($t > 2$); *** – статистически достоверные различия между показателями ПЗ при опухолях М0 и М1 ($t > 2$).

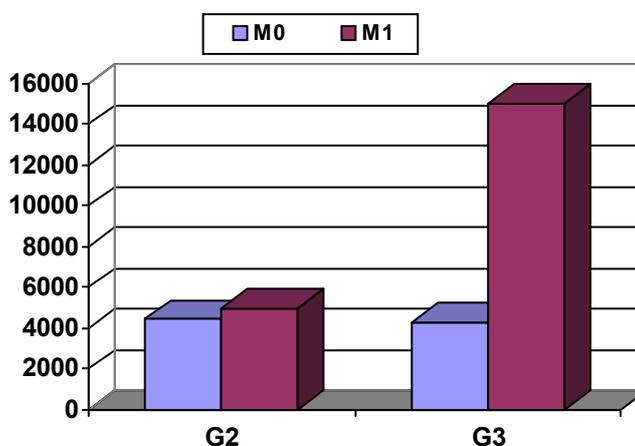
Как видно из приведенных в таблице результатов, в опухолях М0 степени дифференцировки G2 выявлены статистически значимые различия по содержанию IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18 и TNF-α, причем последний был выше в ПЗ, а остальные – в опухоли. Обнаружено единственное статистически значимое различие между М0 и М1 опухолями – в ПЗ последних содержание IL-2 оказалось в 2,5 раза ниже. По остальным показателям можно говорить только о тенденции, которая не нашла статистически значимого выражения в связи с немногочисленностью наблюдений в группе М1 G2 и существенной индивидуальной вариабельности, присущей цитокиновым показателям.

Сравнительная характеристика содержания некоторых цитокинов, содержащихся в опухоли и в ПЗ, метастазирующих и неметастазирующих опухолей с разной степенью дифференцировки представлена на рисунках 1–3. В ткани опухоли различия выявляются только при G3 и касаются удельных уровней IL-10 (рис. 1А) и IL-1RA (рис. 1Б), которых в опухолях М1 содержится в 3 раза больше, чем в опухолях М0.

Показатели для IL-10 составляют 5,1±2,4 и 14,3±3,3 пг/мл/г, для IL-1RA – 4996,4±2435,3 и 15756,7±1157,2 пг/мл/г соответственно; в обоих случаях $t > 2$.



A



Б

Рис. 1. Удельные уровни некоторых цитокинов в опухолях желудка G2 и G3 с разной распространенностью. Ось Y – пг/г/мл

A – IL-10; Б – IL-1RA

В ткани ПЗ выявляются разнонаправленные различия между M0 и M1 в зависимости от степени дифференцировки по удельному уровню IL-2 (рис. 2). Степень дифференцировки G2 сопровождается более высоким уровнем этого цитокина в ПЗ неметастазирующей опухоли, а G3 – в ПЗ метастазирующей опухоли, что может свидетельствовать о его возможном значении не только в индукции иммунного ответа, но и диссеминации опухоли. По крайней мере в ПЗ его количество оказалось наибольшим ($11,9 \pm 1,5$ пг/мл/г) при наиболее агрессивных опухолях из исследованных нами – низкодифференцированных аденокарциномах стадии M1, хотя в опухолевой ткани подобных различий не наблюдается.

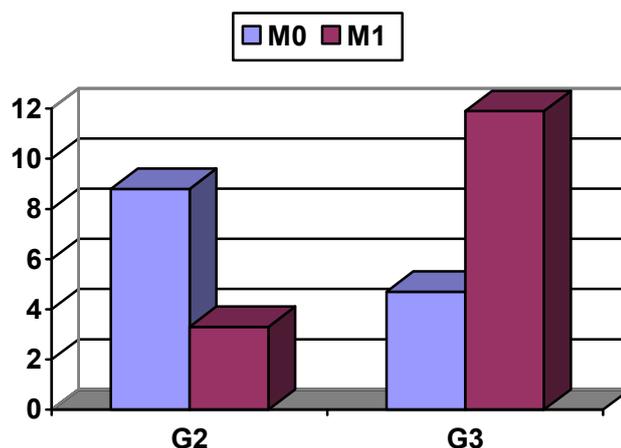


Рис. 2. Удельные уровни IL-2 в ПЗ опухолей желудка G2 и G3 с разной распространенностью. Ось Y – пг/г/мл

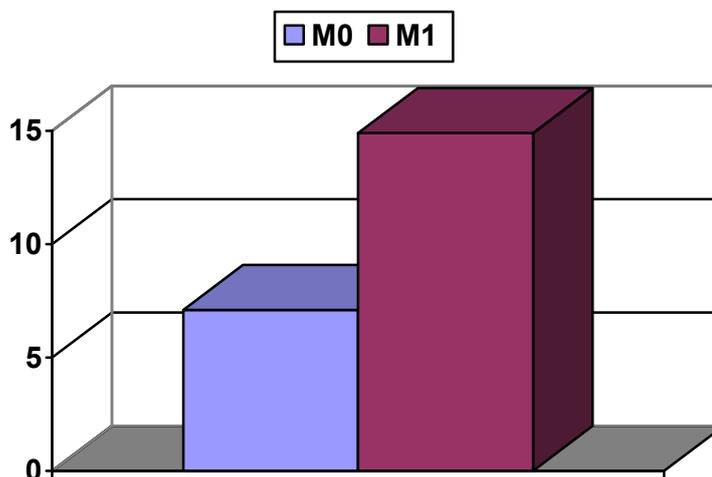


Рис. 3. Удельные уровни IL-6 в ПЗ опухолей желудка G3 разной распространенностью. Ось Y – пг/г/мл

Как видно из рисунка 3, на котором представлены уровни IL-6 в ПЗ опухолей M0 и M1 со степенью дифференцировки G3, в метастазирующих опухолях данный показатель оказался статистически достоверно выше, чем в неметастазирующих ($14,9 \pm 1,1$ и $7,1 \pm 3,1$ пг/мл/г соответственно, $t > 2$), что представляется объяснимым с учетом известных видов его биологической активности, связанной с индукцией пролиферации, метапластических изменений и неоангиогенеза.

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на системный характер опухолевой болезни, микроокружение опухоли является той средой, в которой происходят наиболее тонкие и тесные взаимодействия между ней и защитными системами организма, основной из которых является иммунная система [20]. Проведенное нами исследование позволило выявить некоторые различия показателей

цитокинового микроокружения в аденокарциномах желудка в зависимости от их распространенности и степени дифференцировки.

На основании полученных результатов можно предположить, что прогрессирование опухоли, а именно ее диссеминация, связано, в частности, с изменением содержания в опухоли и в ПЗ ряда исследованных нами цитокинов. Гиперпродукция в опухолевом очаге IL-6 и IL-8 приводит к стимуляции опухолевого роста, миграции клеток, усилению неоангиогенеза [21]; нарастание их локальных концентраций способствует распространению опухоли [22], что наблюдалось нами при сравнительной оценке более агрессивных опухолей (M1 G3) с менее агрессивными (M0 G2).

Нарастание при низкодифференцированных аденокарциномах желудка уровня IL-1RA, по-видимому, реализуется в виде подавления иммунных реакций, связанных с инициальным интерлейкином иммунного ответа – IL-1β; повышение уровня IL-10 свидетельствует о наибольшей выраженности локальной иммуносупрессии в них.

Как и другие ранее исследованные нами опухоли [23], аденокарцинома желудка отличается от прилежащих к ней неопухолевых тканей более высоким содержанием провоспалительных цитокинов, нарастающим при увеличении распространенности процесса. Однако мы считаем важными и изменения, наступающие в ПЗ при таких проявлениях агрессивности опухоли, как наличие метастазирования в сальник и брюшину, снижение степени дифференцировки. Нами установлено, что эти изменения характеризуются нарастанием уровня как IL-1β, так и его рецепторного антагониста, а также IL-2 и IL-6. При опухолях без метастазирования различий цитокинового состава в ткани перитуморальной зоны в зависимости от степени дифференцировки не отмечено. Такие различия цитокинового состава ткани ПЗ свидетельствуют о важности изученных показателей не только в самой опухоли, но и в прилежащей к ней ткани.

Выводы

1. Исследованные показатели тканевых уровней цитокинов характеризуют как наиболее неблагоприятные из изученных опухолей аденокарциномы желудка с минимальной дифференцировкой и максимальной распространенностью: M1 G3.

2. Полученные данные о цитокиновом составе опухолей и перитуморальных зон могут иметь значение для оценки прогноза течения заболевания и могут быть использованы для разработки прогностических алгоритмов у больных аденокарциномами желудка.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Состояние онкологической помощи

населению России в 2016 году. Москва, РИИС ФИАН, 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf> (дата обращения: 23.08.2019).

2. Kanda M., Mizuno A., Fujii T., Shimoyama Y., Yamada S., Tanaka C., Kobayashi D., Koike M., Iwata N., Niwa Y. et al. Tumor Infiltrative Pattern Predicts Sites of Recurrence After Curative Gastrectomy for Stages 2 and 3 Gastric Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2016b. Vol. 23. P. 1934-1940.

3. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Франциянц Е.М., Ильченко С.А., Солдаткина Н.В., Дашков А.В., Малейко М.Л. Непосредственные результаты химиотерапии с озонированными средами в комплексном лечении больных резектабельным раком желудка // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2011. № S1. С. 45-48.

4. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Новикова И.А. Современные возможности молекулярной онкологии: циркулирующие опухолевые клетки // Молекулярная медицина. 2016. Т. 14. № 2. С. 8-12.

5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И. Частота и спектр мутаций гена *kras* при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности// Молекулярная медицина. 2015. № 5. С. 26-29.

6. Deepak Mittal, Matthew M. Gubin, Robert D. Schreiber, Mark J. Smyth. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014. Vol. 27. P. 16-25. DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.004.

7. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова Думка, 2005. 792 с.

8. Quante M., Bhagat G., Abrams J.A., Marache F., Good P., Lee M.D., Lee Y., Friedman R., Asfaha S., Dubeykovskaya Z., Mahmood U., Figueiredo J.L., Kitajewski J., Shawber C., Lightdale C.J., Rustgi A.K., Wang T.C. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell.* 2012. Vol. 21 (1). P. 36-51.

9. Elnaz Sheikhpour, Parisa Noorbakhsh, Elnaz Foroughi, Soudabeh Farahnak, Rezvan Nasiri, Hossein Neamatzadeh A Survey on the Role of Interleukin-10 in Breast Cancer: A Narrative Rep. *Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 7 (1). P. 30-37.

10. Kristen L. Dennis, Nichole R. Blatner, Fotini Gounari, Khashayarsha Khazaie Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2013. Vol. 25 (6). P. 637-645. DOI:10.1097/CCO.0000000000000006.

11. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013. Vol. 39. P. 1003-1018.

12. Nakamura K., Kassem S., Cleynen A., Chrétien M.L., Guillerey C., Putz E.M., Bald T., Förster I., Vuckovic S., Hill G.R., Masters S.L., Chesi M., Bergsagel P.L., Avet-Loiseau H.,

Martinet L., Smyth M.J. Dysregulated IL-18 Is a Key Driver of Immunosuppression and a Possible Therapeutic Target in the Multiple Myeloma Microenvironment. *Cancer Cell*. 2018. Vol. 33 (4). P. 634-648.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.02.007.

13. In Hae Park, Han Na Yang, Kyoung Joo Lee, Tae-Sik Kim, Eun Sook Lee, So-Youn Jung, Youngmee Kwon, Sun-Young Kong Tumor-derived IL-18 induces PD-1 expression on immunosuppressive NK cells in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 32722-32730. DOI: 10.18632/oncotarget.16281.

14. Кит О.И., Максимов А.Ю., Колесников Е.Н., Трифанов В.С., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Селютина О.Н., Загора Г.И., Базаев А.Л. Факторы локального иммунитета при раке пищевода разной степени дифференцировки // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 6. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23527> (дата обращения: 22.08.2019).

15. Златник Е.Ю., Базаев А.Л., Кочуев С.С. Прогностическая значимость тканевого уровня цитокинов при некоторых злокачественных опухолях // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 13 (22). № 2. С. 270-273.

16. Lippitz B.E., Harris R.A. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology*. 2016. Vol. 5. e1093722.

17. Tomohito Hagi, Tomoki Nakamura, Takahiro Iino, Takao Matsubara, Kunihiro Asanuma, Akihiko Matsumine Akihiro Sudo The diagnostic and prognostic value of interleukin-6 in patients with soft tissue sarcomas. 2017. Vol. 7. Article number: 9640.

18. Diaz Orea M.A., Perez V.M., Conde E.G., Castellanos Sánchez V.O., Lopez R.G., Flores Alonso J.C., Cárdenas M.E., Galicia A.L., Mendoza A. Expression of Cytokines Interleukin-2, Interleukin-4, Interleukin-10 and Transforming Growth Factor β in Gastric Adenocarcinoma Biopsies Obtained from Mexican Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2017. Vol. 18 (2). P. 577-582. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.2.577.

19. Kevin A. Bockerstett, Richard J. DiPaolo. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2017. Vol. 4. P. 47-53. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.005).

20. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K., Chan V., Fearon D.F., Merad M., Coussens L.M., Gaborilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Hedrick C.C., Vonderheide R.H., Pittet M.J., Jain R.K., Zou W., Howcroft T.K., Woodhouse E.C., Weinberg R.A., Krummel M.F. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*. 2018. Vol. 24 (5). P. 541-550. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x.

21. Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Манских В.Н., Денисов Е.В., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Завьялова М.В. Иммуновоспалительные реакции в микроокружении

гетерогенны, пластичны, определяют противоопухолевый эффект или агрессивное поведение опухоли // Журнал общей биологии. 2017. Т. 78. № 5. С. 15-36.

22. Dmitrieva O.S., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R., Grivennikov S.I. Interleukin 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer. Biochemistry. 2016. Vol. 81. P. 80-90.

23. Златник Е.Ю., Пржедецкий Ю.В., Кочуев С.С., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Загора Г.И., Бондаренко Е.С., Позднякова В.В. Иммунологические факторы в ткани меланомы кожи различной распространенности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. № 1. С. 44-49.