

РОЛЬ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В МЕХАНИЗМАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

^{1,3}Георгиева А.Ю., ^{1,2}Пасечникова Е.А., ²Кадомцев Д.В., ²Максименко С.Д.,
^{1,3}Порханов В.А., ^{1,3}Бодня В.Н., ¹Веревкин А.А., ³Судаков Д.В.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: doc_georgieva@mail.ru;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар;

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского, Краснодар

В данном литературном обзоре рассматривается значимость опухолевого микроокружения в механизмах канцерогенеза и прогрессии колоректального рака. Цель исследования – определить роль компонентов микроокружения и ключевых сигнальных путей в развитии и прогрессировании опухоли, а также оценить их значение для прогнозирования и терапии. Проанализированы публикации из баз данных PubMed и Web of Science за 2020–2024 годы. Из 400 статей отобрано 26, наиболее полно освещающих тему исследования. Установлено, что основные компоненты опухолевого микроокружения, включая макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, под воздействием опухолевой среды способствуют иммуносупрессии и прогрессии опухоли. Ключевые сигнальные пути, такие как трансформирующий фактор роста бета, фактор некроза опухоли и индуцируемый гипоксией фактор, играют важную роль в адаптации опухоли к неблагоприятным условиям и формировании резистентности к терапии. Особое внимание уделено возможностям таргетного воздействия на ключевые элементы микроокружения, что открывает перспективы для улучшения прогноза и повышения эффективности лечения. Значимость исследования заключается в том, что персонализированный подход, основанный на молекулярном профилировании опухоли, способен повысить выживаемость пациентов и снизить частоту рецидивов. Дальнейшее изучение этих механизмов позволит усовершенствовать персонализированные подходы к лечению и разработать инновационные методы терапии.

Ключевые слова: опухолевое микроокружение, канцерогенез, иммунные клетки, сигнальные пути, таргетная терапия.

THE ROLE OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN THE MECHANISMS OF CARCINOGENESIS

^{1,3}Georgieva A.U., ^{1,2}Pasechnikova E.A., ²Kadomtsev D.V., ²Maksimenko S.D.,
^{1,3}Porkhanov V.A., ^{1,3}Bodnia V.N., ¹Verevkin A.A., ³Sudakov D.V.

¹Federal state-funded educational institution of higher education Kuban state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: doc_georgieva@mail.ru;

²State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Oncology Dispensary No. 1" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar;

³Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar

This literature review examines the significance of the tumor microenvironment in the mechanisms of carcinogenesis and progression of colorectal cancer. The aim of the study is to determine the role of microenvironment components and key signaling pathways in tumor development and progression, as well as to assess their importance for prognosis and therapy. Publications from the PubMed and Web of Science databases for the period 2020–2024 were analyzed. Out of 400 articles, 26 were selected that most comprehensively address the research topic. It was found that the main components of the tumor microenvironment, including macrophages, neutrophils, and dendritic cells, contribute to immunosuppression and tumor progression under the influence of the tumor environment. Key signaling pathways, such as transforming growth factor-beta, tumor necrosis factor, and hypoxia-induced factor, play a crucial role in tumor adaptation to adverse conditions and the development of therapy resistance. Particular attention is paid to the potential for targeted impact on key elements of the microenvironment, opening prospects for improving prognosis and enhancing treatment efficacy. The significance of the study lies in the fact that a personalized approach based on molecular profiling of the tumor can increase

patient survival and reduce recurrence rates. Further research into these mechanisms will help refine personalized treatment approaches and develop innovative therapy methods.

Keywords: tumor microenvironment, carcinogenesis, immune cells, signaling pathways, targeted therapy.

Введение. Микроокружение опухоли – это комплексная среда, в которой происходят процессы канцерогенеза и опухолевой прогрессии, включающая в себя кровеносные сосуды, различные иммунные клетки, фибробласты, миелоидные воспалительные клетки, сигнальные молекулы и компоненты внеклеточного матрикса [1]. Совокупность данных клеточных взаимодействий способствует иммуносупрессии, запуская каскад опухолевой инициации, так как злокачественные клетки перестают распознаваться иммунной системой. Как врожденные, так и приобретенные иммунные клетки играют ключевую роль в формировании и регуляции опухолевого микроокружения. Эти клеточные компоненты представлены макрофагами, нейтрофилами, естественными клетками-киллерами, дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами.

Клетки врожденного иммунитета выделяют цитокины, хемокины, факторы роста и белки внеклеточного матрикса (БВМ), которые индуцируют возникновение дефектов опухолевого микроокружения путем инфильтрации его иммунными клетками, нарушения иммунного надзора, гомеостаза и иммунной защиты, являясь ключевым патогенетическим звеном в процессе канцерогенеза [2].

Цель исследования – систематизировать литературные данные о механизмах канцерогенеза и выявить в них роль микроокружения опухоли.

Материалы и методы исследования. Для обзора использован протокол PRISMA. Проанализированы публикации из баз данных PubMed и Web of Science за 2020–2024 годы. Отобраны 26 статей, соответствующих критериям поиска.

Результаты исследования и их обсуждение

Макрофаги занимают ключевую позицию в структуре опухолевого микроокружения, оказывая значительное влияние на запуск врожденного иммунного ответа, поддержание тканевого гомеостаза и развитие воспалительных реакций. Эти клетки, накапливаясь вблизи опухолевой ткани, трансформируются в опухоль-ассоциированные макрофаги, которые делятся на функциональные типы: M1 – провоспалительные, усиливающие противоопухолевую активность, и M2 – противовоспалительные, способствующие росту опухоли и подавлению иммунной реакции [3]. Макрофаги провоспалительного фенотипа возникают под воздействием липополисахарида и IFN- γ и выделяют такие цитокины, как IL-1 β и TNF- α , и макрофаги противовоспалительного фенотипа активируются IL-4 и IL-13 и продуцируют IL-10, TGF- β и Arg1. В течение канцерогенеза макрофаги сначала приобретают M1-подобный фенотип с противоопухолевыми свойствами, но со временем переключаются на

M2-подобный фенотип, что способствует прогрессированию опухоли и ухудшению прогноза [4].

Нейтрофилы – это самые многочисленные лейкоциты в крови, которые при попадании в опухолевую ткань трансформируются в опухоль-ассоциированные нейтрофилы. В микроокружении опухоли под воздействием TGF- β они могут дифференцироваться в N1 или N2 типы. Нейтрофилы могут как подавлять, так и стимулировать развитие опухолевых клеток. Уменьшение количества нейтрофилов может привести к усилению роста, пролиферации и агрессивности опухоли [5].

Естественные киллерные клетки (NK-клетки) представляют собой специализированные иммунные клетки, происходящие из лимфоидных клеток костного мозга. Они выполняют важнейшую функцию в противоопухолевой защите и регуляции иммунных процессов. Деятельность этих клеток определяется балансом между активирующими и ингибирующими рецепторами. При активации NK-клетки уничтожают опухолевые клетки двумя основными способами: через прямую цитотоксичность и механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Дендритные клетки – это антигенпредставляющие клетки, которые играют ключевую роль в активации приобретенного и врожденного иммунитета, инициируя и поддерживая T-клеточный иммунный ответ против раковых клеток. Они активно участвуют в процессах онкогенеза и опухолевой прогрессии. Большое количество дендритных клеток, инфильтрирующих солидные опухоли, обычно связано с благоприятным клиническим прогнозом, так как именно они способствуют системной активации иммунного ответа [6].

Клетки-супрессоры миелоидного происхождения играют ключевую роль в подавлении иммунного ответа при различных патологиях, включая рак, и часто связаны с неблагоприятными клиническими исходами. Они обладают высокой иммуносупрессивной активностью и подразделяются на два типа: гранулоцитарные/полиморфноядерные и моноцитарные. Эти клетки существенно влияют на прогрессию опухоли, подавляя иммунные реакции организма, что делает их важной мишенью в онкологических исследованиях и терапии [7].

Сигнальные пути в опухолевом микроокружении представляют собой сложную сеть молекулярных взаимодействий, где опухоль и клетки ее микроокружения (фибробласты, макрофаги, эндотелиальные и иммунные клетки) взаимно регулируют друг друга, поддерживая рост и устойчивость опухолевых клеток. Взаимодействие между этими клетками происходит через активные молекулы – факторы роста, цитокины, хемокины и матриксные металлопротеиназы, которые влияют на множество клеточных процессов: от ангиогенеза до лекарственной устойчивости.

Для изучения сигнальных путей в опухолевом микроокружении колоректального рака стоит обратить внимание на несколько ключевых систем, играющих специфическую роль в онкогенезе и прогрессии опухоли.

Гипоксия-индуцируемый фактор (HIF) – ключевой регулятор, активирующийся при низком уровне кислорода, который часто наблюдается в опухолевом микроокружении. При нормальном уровне кислорода HIF- α , одна из его субъединиц, разрушается под воздействием белка VHL (von Hippel-Lindau). Однако в условиях гипоксии HIF- α стабилизируется и связывается с HIF- β , что позволяет ему проникать в ядро клетки и активировать экспрессию генов, связанных с адаптацией к недостатку кислорода. Эти гены поддерживают процессы опухолевой адаптации [8].

HIF управляет активностью более 100 генов, которые регулируют ангиогенез, метаболическую перестройку и подавление иммунного ответа. Этот фактор способствует выработке ангиогенных молекул, таких как VEGF, стимулирующих формирование новых сосудов и улучшение снабжения опухолевых тканей питательными веществами. В условиях недостатка кислорода HIF активирует анаэробный гликолиз, обеспечивая клеткам возможность выживать, и способствует накоплению молочной кислоты, создавая кислую среду, благоприятную для роста опухоли. Помимо этого, HIF поддерживает иммуносупрессивное микроокружение, привлекая миелоидные клетки-супрессоры, которые подавляют иммунные реакции и ускоряют прогрессирование опухоли.

HIF также играет ключевую роль в формировании устойчивости опухоли к химиотерапии и лучевому лечению, активируя гены, защищающие клетки от окислительного стресса и поддерживающие процессы репарации ДНК. Подавление активности HIF считается перспективным направлением в онкотерапии: блокада HIF-зависимых путей может снизить ангиогенез опухоли, увеличивая эффективность существующих методов лечения [9].

Путь TGF- β (трансформирующий фактор роста бета) – регулятор, играющий двойственную роль в канцерогенезе. В начальной фазе опухолевого процесса TGF- β действует как супрессор, замедляя деление клеток и способствуя апоптозу, однако на поздних стадиях его активность становится протуморогенной, что поддерживает рост опухоли и метастазирование. Такой переход происходит под влиянием микроокружения опухоли, в котором TGF- β стимулирует переход эпителиальных клеток в мезенхимальный фенотип (эпителиально-мезенхимальный переход, EMT), который способствует инвазивности клеток и формированию метастазов [10].

Механизм активации TGF- β включает высвобождение активной формы белка из его латентного комплекса, который депонируется во внеклеточном матриксе. Этот процесс контролируется уровнем pH, секрецией интегринов и протеаз. В опухолевом микроокружении

активация TGF- β нарушается, что приводит к усиленному влиянию на опухолевые клетки и стромальные элементы – фибробласты и иммунные клетки, которые трансформируются под действием TGF- β и способствуют формированию лекарственной устойчивости опухоли [11].

Активированный TGF- β передает сигналы через SMAD-зависимый путь, а также через PI3K/АКТ и MAPK, которые регулируют апоптоз и пролиферацию клеток. Взаимодействие этих сигнальных путей способствует иммуносупрессии, стимулируя развитие регуляторных Т-клеток и подавляя цитотоксические Т-клетки и NK-клетки, что ослабляет иммунный ответ против опухоли и способствует ее прогрессии.

Таким образом, TGF- β активно вовлечен в создание опухолевого микроокружения, поддерживающего рост, инвазивность и метастатическую активность опухоли. Ингибирование этого пути рассматривается как перспективная мишень для терапии, однако из-за его multifunctionality разработка препаратов остается сложной задачей, и некоторые ингибиторы TGF- β сейчас проходят клинические испытания [12].

Пути NF- κ B и STAT3 играют ключевую роль в регуляции воспалительного ответа и иммунных реакций в опухолевом микроокружении, активно способствуя росту и резистентности опухоли. Неадекватная активация NF- κ B поддерживает хроническое воспаление и способствует ангиогенезу, росту опухолевых клеток и метастазированию. В опухолевом микроокружении постоянная активация NF- κ B стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 β и TNF- α , которые привлекают иммунные клетки, преобразующиеся в опухоль-ассоциированные макрофаги и нейтрофилы, способствующие росту опухоли и ее сопротивляемости к лечению [11].

STAT3 также активно вовлечен в прогрессирование опухолей. Он активируется рядом цитокинов и факторов роста, таких как IL-6 и EGF, которые стимулируют его фосфорилирование. Активация STAT3 приводит к экспрессии протоонкогенов (VEGF и Bcl-2), регулирующих пролиферацию, устойчивость к апоптозу и ангиогенез. Кроме того, STAT3 поддерживает иммуносупрессивное микроокружение, подавляя активность цитотоксических Т-клеток и способствуя выработке регуляторных Т-клеток. Постоянная активация STAT3 тесно связана с прогрессированием опухоли и устойчивостью к терапии, что делает его важной мишенью для разработки противоопухолевых стратегий. Эти сигнальные пути синергичны и способствуют воспалению и росту опухоли [13].

Опухолевое микроокружение (ОМ) играет значимую роль в механизмах канцерогенеза, влияя на трансформацию здоровых клеток в злокачественные и поддерживая прогрессию опухоли. ОМ состоит из различных компонентов, включая фибробласты, иммунные клетки, эндотелиальные клетки, внеклеточный матрикс и сигнальные молекулы, которые

взаимодействуют с опухолевыми клетками, создавая благоприятные условия для их роста и выживания.

Фибробласты, ассоциированные с опухолью, активно выделяют различные биологически активные вещества, включая факторы роста, цитокины и элементы внеклеточного матрикса, что способствует усилению пролиферации и инвазии опухолевых клеток. Эти фибробласты играют важную роль в перестройке внеклеточного матрикса, облегчая движение раковых клеток и усиливая процессы метастазирования. Иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы, а также Т- и В-лимфоциты, также оказывают значительное влияние на опухолевое микроокружение [14].

Ассоциированные с опухолью макрофаги способствуют ее росту, подавляя противоопухолевый иммунный ответ и активируя процессы ангиогенеза. Нейтрофилы и другие клетки иммунной системы создают проопухолевую среду, секретируя вещества, которые поддерживают воспаление и стимулируют прогрессирование опухоли.

Сигнальные молекулы, такие как цитокины, хемокины и факторы роста, выделяемые клетками ОМ, активируют сигнальные пути в опухолевых клетках, такие как NF-κB, STAT3 и TGF-β, которые регулируют процессы пролиферации, прогрессии, инвазии и метастазирования.

Ключевой момент канцерогенеза заключается в индукции ОМ хронического воспаления, способствующего генетической нестабильности и мутагенезу. ОМ также стимулирует ангиогенез, который обеспечивает опухоль кислородом и питательными веществами для ее роста. Иммуносупрессия, создаваемая ОМ, ингибирует противоопухолевый иммунный ответ, что облегчает выживание и диссеминацию опухолевых клеток. Кроме того, клетки ОМ способны изменять метаболические пути, обеспечивая клетки опухоли энергией и метаболитами. Таким образом, опухолевое микроокружение не только поддерживает рост и выживание существующих опухолевых клеток, но и активно участвует в их возникновении и прогрессии, что делает его важной мишенью для современных противоопухолевых лекарственных стратегий.

Перспективы для дальнейших исследований и разработок

Перспективы разработок в области изучения ОМ и сигнальных путей активно расширяются, так как это направление может значительно способствовать формированию актуальных терапевтических стратегий, учитывающих современные представления о канцерогенезе и молекулярной биологии опухолевых клеток.

Применение таргетной терапии, ингибирующей данные сигнальные пути

Многие сигнальные пути в микроокружении, такие как TGF-β, NF-κB, HIF и STAT3, уже признаны важными мишенями. Разработка ингибиторов и молекул, подавляющих

специфические компоненты этих путей, продолжается, особенно с целью уменьшения иммуносупрессии и ангиогенеза. Например, ингибиторы TGF- β (галунерсерт и фресолимумаб) разрабатываются для ингибирования этого пути и снижения проопухолевых эффектов [15]. Ингибиторы NF- κ B (бортезомиб) используются для подавления активности NF- κ B и уменьшения опухолевой прогрессии [16]. Ингибиторы HIF (топотекан) разрабатываются для предотвращения адаптации опухоли к гипоксии и снижения ее выживаемости [17]. Ингибиторы STAT3 (напабукасин) исследуются для блокирования этого пути и восстановления противоопухолевого иммунного ответа [18].

Персонализированная иммунотерапия

Персонализированная иммунотерапия направлена на корректировку плана лечения исходя из индивидуальных особенностей опухолевого микроокружения каждого пациента, что позволяет повысить эффективность лечения. Одним из основных подходов является молекулярное профилирование опухоли, которое помогает выявить специфические биомаркеры, прогнозирующие ответ на иммунотерапию и оптимизирующие дозировку препаратов. Например, анализ мутационной нагрузки опухоли или экспрессии белка PD-L1 может служить предиктором ответа на ингибиторы контрольных точек. Биомаркеры, такие как микросателлитная нестабильность (MSI) и мутационная нагрузка опухоли (TMB), играют важную роль в прогнозировании эффективности иммунотерапии и позволяют подобрать оптимальные терапевтические стратегии. Использование биомаркеров и молекулярного профилирования в рамках персонализированной иммунотерапии способствует выбору наиболее эффективных препаратов и комбинаций для каждого пациента. Это также позволяет адаптировать дозировку препаратов, учитывая индивидуальные характеристики, что снижает риск побочных эффектов и повышает результативность терапии [19, 20].

Редактирование генома и эпигенетические модификации

Редактирование генома и эпигенетические модификации представляют собой перспективные направления в современной биомедицине, особенно в контексте онкологии. Эти подходы направлены на изменение генетической и эпигенетической информации клеток с целью коррекции патологических состояний. Редактирование генома включает в себя точечные изменения последовательности ДНК, что позволяет исправлять мутации или вносить новые генетические элементы. Технология CRISPR/Cas9 стала революционным инструментом в этой области, предоставляя возможность целенаправленного редактирования генома с высокой точностью. В онкологии CRISPR/Cas9 используется для изучения функций генов, ответственных за развитие опухолей, и разработки новых терапевтических стратегий. Например, с помощью этой технологии можно инактивировать онкогены или восстановить функцию генов-супрессоров опухолей, что открывает новые возможности для лечения рака

[21]. Эпигенетические изменения представляют собой модификации, которые влияют на уровень экспрессии генов без изменений в последовательности ДНК. Среди таких модификаций выделяют процессы метилирования ДНК, ацетилирования и метилирования гистонов, а также другие химические преобразования, влияющие на структурную организацию хроматина и доступность генетической информации для транскрипции. В злокачественных клетках часто фиксируются эпигенетические аномалии, которые активируют онкогены и подавляют функционирование генов-супрессоров опухолей, что способствует прогрессированию опухолевого процесса. Терапевтические подходы, направленные на коррекцию этих изменений, включают использование ингибиторов ДНК-метилтрансфераз и гистондеацетилаз, которые могут восстанавливать нормальные эпигенетические паттерны и подавлять рост опухоли. Комбинированное использование редактирования генома и эпигенетических модификаций открывает новые перспективы в лечении рака. Например, целенаправленное редактирование генов, ответственных за эпигенетические регуляторы, может привести к длительным изменениям в экспрессии генов и устойчивому терапевтическому эффекту. Однако, несмотря на значительный прогресс, эти методы требуют дальнейших исследований для обеспечения их безопасности и эффективности в клинической практике [22].

Таргетная терапия

Для более точного воздействия на опухоль и ее микроокружение разрабатываются наноматериалы и системы доставки препаратов, которые могут повышать концентрацию лекарственного средства именно в зоне опухоли. Это уменьшит побочные эффекты и позволит нацеливаться на определенные клетки микроокружения [23, 24].

Моделирование и биоинженерия микроокружения

Моделирование и биоинженерия опухолевого микроокружения с использованием 3D-органOIDов и технологий «орган-на-чипе» предоставляют исследователям возможность воспроизводить сложные взаимодействия, характерные для опухолевой среды. Эти модели позволяют глубже понять, как микроокружение влияет на устойчивость опухолей к терапии, и тестировать новые препараты в условиях, максимально приближенных к клиническим. 3D-органOIDы представляют собой миниатюрные трехмерные структуры, выращенные из стволовых клеток или из клеток опухоли, которые воспроизводят архитектуру и функции реальных органов. Они позволяют изучать динамику роста опухоли, взаимодействие с окружающими клетками и реакцию на различные терапевтические агенты. Например, использование 3D-органOIDов мозга дает возможность исследовать нейродегенеративные процессы и тестировать потенциальные лекарственные средства в условиях, отражающих реальную физиологию. Технология «орган-на-чипе» (organ-on-a-chip) использует

микрофлюидные устройства, которые имитируют физиологические условия органов и тканей. Эти чипы содержат микроканалы, покрытые живыми клетками, что позволяет моделировать кровотоки, механические напряжения и химические градиенты, характерные для человеческого организма. Такие системы особенно полезны для изучения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, а также для оценки токсичности и эффективности новых терапий. Комбинированное использование 3D-органовидов и технологий «орган-на-чипе» предоставляет более точные и воспроизводимые модели опухолевого микроокружения. Это способствует разработке персонализированных подходов к лечению рака, позволяя учитывать индивидуальные особенности опухоли и ее взаимодействие с окружающими тканями. Таким образом, биоинженерные платформы играют ключевую роль в современном онкологическом исследовании, обеспечивая более глубокое понимание механизмов резистентности к терапии и ускоряя процесс разработки новых, более эффективных лекарственных средств [25, 26].

Опухолевое микроокружение представляет собой сложную и динамичную среду, которая активно поддерживает выживание и рост раковых клеток, способствует их уклонению от иммунного ответа и прогрессированию к более агрессивным стадиям. Ключевые компоненты микроокружения, такие как иммунные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки и внеклеточный матрикс, играют важную роль в создании условий для пролиферации и инвазии опухоли. Эти клетки и молекулы взаимодействуют между собой через различные сигнальные пути, включая TGF- β , NF- κ B и HIF, что дополнительно поддерживает агрессивные характеристики опухоли, способствуя воспалению, ангиогенезу и метаболическим изменениям, которые позволяют опухоли адаптироваться к неблагоприятным условиям.

Особенно важную роль играют клетки врожденного иммунитета, такие как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, которые под влиянием опухолевого микроокружения могут изменять свои функции, поддерживая иммуносупрессию и способствуя росту опухоли. Также перспективными направлениями являются таргетная доставка препаратов и биоинженерия, включающая технологии 3D-органовидов и органовидов на чипе, которые позволяют создавать модели опухолевого микроокружения и тестировать терапевтические стратегии в условиях, приближенных к физиологическим.

Создание и реализация персонализированных подходов, основанных на молекулярном профилировании опухолевых тканей и применении методов редактирования генома, позволяют учитывать уникальные характеристики опухоли и ее микроокружения. Такой подход способствует повышению результативности лечения и снижению риска побочных эффектов. Перспективные направления включают ингибирование ключевых сигнальных путей, использование биомаркеров для прогнозирования ответа на терапию, а также внедрение

нанотехнологий и эпигенетических методик. Эти стратегии открывают новые возможности для целенаправленных исследований и разработки более эффективных методов лечения злокачественных опухолей.

Заключение. Комплексное изучение опухолевого микроокружения позволяет улучшить прогнозирование и выбор тактики лечения. Разработка персонализированных методов, включающих молекулярное профилирование, является важным шагом в борьбе с колоректальным раком.

Список литературы

1. Anderson N.M., Simon M.C. The tumor microenvironment // *Current Biology*. 2020. Vol. 30. P. R921–R925. DOI: 10.1016/j.cub.2020.06.081.
2. Guo L., Wang C., Qiu X., Pu X., Chang, P. Colorectal cancer immune infiltrates: Significance in patient prognosis and immunotherapeutic efficacy // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1052. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01052.
3. Pan Y., Yu Y., Wang X., Zhang T. Tumor-associated macrophages in tumor immunity // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 583084. Erratum in: *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 775758. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084.
4. Su P., Li O., Ke K., Jiang Z., Wu J., Wan Y., Mou Y., Jin W. Targeting tumor-associated macrophages: Critical players in tumor progression and therapeutic strategies (Review) // *International Journal of Oncology*. 2024. Vol. 64. Is. 6. P. 60. DOI: 10.3892/ijo.2024.5648.
5. Oberg H.H., Wesch D., Kalyan S., Kabelitz D. Regulatory interactions between neutrophils, tumor cells and T cells // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1690. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01690.
6. Asadirad A., Baghaei K., Hashemi S.M., Dehnavi S., Ghanbarian H., Mortaz E., Anissian A., Aghdaei H.A., Amani D. Dendritic cell immunotherapy with miR-155 enriched tumor-derived exosome suppressed cancer growth and induced antitumor immune responses in murine model of colorectal cancer induced by CT26 cell line // *International Immunopharmacology*. 2022. Vol. 104. P. 108493. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108493.
7. Xia X., Mao Z., Wang W., Ma J., Tian J., Wang S., Yin K. Netrin-1 promotes the immunosuppressive activity of MDSCs in colorectal cancer // *Cancer Immunology Research*. 2023. Vol. 11. Is. 5. P. 600–613. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0658.
8. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: Causes, consequences, challenges and opportunities // *Cell and Molecular Life Sciences*. 2020. Vol. 77. Is. 9. P. 1745–1770. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.

9. Zhao Y., Xing C., Deng Y., Ye C., Peng H. HIF-1 α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies // *Genes and Diseases*. 2023. Vol. 11. Is. 1. P. 234–251. DOI: 10.1016/j.gendis.2023.02.039.
10. Zhao H., Wei J., Sun J. Roles of TGF- β signaling pathway in tumor microenvironment and cancer therapy // *International Immunopharmacology*. 2020. Vol. 89. P. 107101. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107101.
11. Liu Q., Chen G., Moore J., Guix I., Placantonakis D., Barcellos-Hoff M.H. Exploiting canonical TGF β signaling in cancer treatment // *Molecular Cancer Therapeutics*. 2022. Vol. 21. Is. 1. P. 16–24. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0891.
12. Stuelten, C.H., Zhang, Y.E. Transforming growth factor- β : An agent of change in the tumor microenvironment // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 9. P. 764727. DOI: 10.3389/fcell.2021.764727.
13. Feng X., Shan R., Hu X. The linkage of NF- κ B signaling pathway-associated long non-coding RNAs with tumor microenvironment and prognosis in cervical cancer // *BMC Medical Genomics*. 2023. Vol. 16. Is. 1. P. 169. DOI: 10.1186/s12920-023-01605-9.
14. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Якубова Ф.Э., Оруджова Э.А., Дегтярева Н.Д., Егорова Е.С., Макацария Н.А., Самбурова Н.В., Серов В.Н., Ашрафян Л.А., Асланова З.Д., Лазарчук А.В., Кудрявцева Е.С., Солопова А.Е., Капанадзе Д.Л., Гри Ж., Элалами И., Ай Д., Макацария А.Д. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024. Vol. 18. Is. 1. P. 96-111. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489.
15. Tewari D., Priya A., Bishayee A., Bishayee A. Targeting transforming growth factor- β signalling for cancer prevention and intervention: Recent advances in developing small molecules of natural origin // *Clinical and Translational Medicine*. 2022. Vol. 12. Is. 4. P. 795. DOI: 10.1002/ctm2.795.
16. Guo Q., Jin Y., Chen X., Ye X., Shen X., Lin M., Zeng C., Zhou T., Zhang J. NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. Vol. 9. Is. 1. P. 53. DOI: 10.1038/s41392-024-01757-9.
17. Zhi S., Chen C., Huang H., Zhang Z., Zeng F., Zhang S. Hypoxia-inducible factor in breast cancer: Role and target for breast cancer treatment // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1370800. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1370800.
18. Zarezadeh S.M., Sharafi A.M., Erabi G., Tabashiri A., Teymouri N., Mehrabi H., Golzan S.A., Faridzadeh A., Abdollahifar Z., Sami N., Arabpour J., Rahimi Z., Ansari A., Abbasi M.R., Azizi N., Tamimi A., Poudineh M., Deravi N. Natural STAT3 inhibitors for cancer

- treatment: A comprehensive literature review // *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. 2024. Vol. 19. Is. 4. P. 403–502. DOI: 10.2174/1574892818666230803100554.
19. Konstantinova A.M. Biomarkers predicting the effect of immunotherapy: What should a practicing physician know? // *Practical Oncology*. 2022. Vol. 23. Is. 2. P. 81–92. DOI: 10.31917/2302081.
20. Nesterova I.V., Tataurshchikova N.S. Prospects for the development of adaptive medical immunology // *Medical Immunology*. 2023. Vol. 25. Issue 6. P. 1277–1288. DOI: 10.15789/1563-0625-PFT-2890.
21. Chehelgerdi M., Chehelgerdi M., Khorramian-Ghahfarokhi M., Shafieizadeh M., Mahmoudi E., Eskandari F., Rashidi M., Arshi A. Mokhtari-Farsani A. Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: Mechanisms, challenges, and applications in cancer therapy // *Molecular Cancer*. 2024. Vol. 23. Is. 1. P. 9. DOI: 10.1186/s12943-023-01925-5.
22. Bouyahya A., Mechchate H., Oumeslakht L., Zeouk I., Aboulaghras S., Balahbib A., Zengin G., Kamal M.A., Gallo M., Montesano D., Omari N.E. The role of epigenetic modifications in human cancers and the use of natural compounds as epidrugs: Mechanistic pathways and pharmacodynamic actions // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12. Is. 3. P. 367. DOI: 10.3390/biom12030367.
23. Wang B., Hu S., Teng Y., Chen J., Wang H., Xu Y., Wang K., Xu J., Cheng Y., Gao X. Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. Vol. 9. Is. 1. P. 200. DOI: 10.1038/s41392-024-01889-y.
24. Alrushaid N., Khan F.A., Al-Suhaimi E.A., Elaissari A. Nanotechnology in cancer diagnosis and treatment // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. Is. 3. P. 1025. DOI: 10.3390/pharmaceutics15031025.
25. Molina E.R., Chim L.K., Barrios S., Ludwig J.A., Mikos A.G. Modeling the tumor microenvironment and pathogenic signaling in bone sarcoma // *Tissue Engineering Part B Reviews*. 2020. Vol. 26. Is. 3. P. 249–271. DOI: 10.1089/ten.teb.2019.0302.
26. Oliveira C.S., Nadine S., Gomes M.C., Correia C.R., Mano J.F. Bioengineering the human bone marrow microenvironment in liquefied compartments // *Acta Biomaterialia*. 2022. Vol. 149. P. 167–178. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.07.001.