

Е.А. Надеждина¹, А.Д. Неряхин¹, Р.Р. Гафурова¹,
Г.А. Рафикова², К.И. Еникеева², Ю.В. Шарифьянова², Э.Р. Акрамова^{1,2}

РОЛЬ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ПРОСТАТЫ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Институт урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Рак предстательной железы является второй по частоте диагностирования опухолью в структуре злокачественных новообразований у мужчин в большинстве стран мира. Формирование представлений о принципах иммунотерапии в онкоурологии, в частности рака предстательной железы, основывается на изучении молекулярных аспектов канцерогенеза.

Цель исследования: провести обзор научной литературы о роли мононуклеарных фагоцитов в канцерогенезе простаты.

Материал и методы. Проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций с использованием ресурсов поисковых систем научных электронных библиотек – PubMed, elibrary.ru, Google Scholar, Science Direct.

Результаты. Модификация фенотипа макрофагов с M1-, выполняющего роль противоопухолевого, на M2- связана с формированием клеточных пулов с неконтролируемым ростом и канцерогенезом. Макрофаги способствуют опухолеобразованию и участвуют в прогрессировании уже имеющегося рака простаты за счет перераспределения и неконтролируемого накопления холестерина – предшественника субстрата гормонзависимых опухолей.

Заключение. Значительная роль мононуклеарных фагоцитов в канцерогенезе простаты свидетельствует о необходимости изучения онкопатологии и формирования новых представлений об иммунотерапии рака простаты на основе молекулярных механизмов.

Ключевые слова: рак, предстательная железа, мононуклеарные фагоциты, макрофаги.

E.A. Nadezhdina, A.D. Neryakhin, R.R. Gafurova,
G.A. Rafikova, K.I. Yenikeeva, Yu.V. Sharifyanova, E.R. Akramova

THE ROLE OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES IN PROSTATE CARCINOGENESIS

Prostate cancer is the second most frequently diagnosed tumor in the structure of malignant neoplasms in men in most countries of the world. The formation of ideas about the principles of immunotherapy in oncurology, in particular prostate cancer, is based on the study of molecular aspects of carcinogenesis.

Purpose of the study is to review the scientific literature about role of mononuclear phagocytes in prostate carcinogenesis.

Material and methods. We reviewed domestic and foreign publications using the resources of scientific electronic library search – PubMed, elibrary.ru, Google Scholar, Science Direct.

Results Modification of macrophage phenotype from M1-, which fulfills the role of antitumor, to M2- is associated with the formation of cell pools with uncontrolled growth and carcinogenesis. Macrophages promote tumor genesis and participate in progression of existing prostate cancer through redistribution and uncontrolled accumulation of cholesterol, a precursor substrate of hormone-dependent tumors.

Conclusion. The significant role of mononuclear phagocytes in prostate carcinogenesis indicates the necessity of studying oncopathology and forming new ideas about prostate cancer immunotherapy based on molecular mechanisms.

Key words: cancer, prostate gland, mononuclear phagocytes, macrophages.

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желёз простаты [1]. В структуре распространённости онкологических заболеваний РПЖ является вторым по частоте диагностирования среди отдельных видов рака у мужчин в мире [2]. Распространённость опухоли по результатам систематического обзора по исследованию аутопсий новообразований среди мужчин младше 30 лет составляет 5% и увеличивается в возрастном промежутке от 30 до 80 лет – диапазоне наибольшей распространённости РПЖ - до 59% [3]. В настоящее время изучается вклад опухоль-ассоциированных макрофагов (ОМ) в патогенетические механизмы РПЖ. Данный клеточный пул является наиболее распространённым в микроокружении солидных опухолей [4]. Помимо роли клеток в иммуномодуляции микросреды, способствующей

прогрессированию новообразования, ОМ могут способствовать устойчивости к химиотерапии с участием цитокинов и ангиогенных факторов [5, 6]. В статье изложены современные представления о вкладе зрелых мононуклеарных фагоцитов в канцерогенез предстательной железы.

Роль макрофагов в канцерогенезе простаты. Функционально макрофаги играют различную роль в патогенезе развития рака за счёт морфофункциональной пластичности [7]. На сегодняшний день доказана противоопухолевая активность на ранних стадиях прогрессирования (M1-фенотип) новообразований и стимулирующая микроокружение опухоли на более поздних её стадиях (M2-фенотип) [8]. Предполагается ассоциация избыточной макрофагальной инфильтрации при диагностированном раке простаты с ухудшением прогноза и опухолевой прогрессией [9]. Механизмы мо-

дификации M1-фенотипа макрофагов в про-опухолевый продолжают изучаться. В настоящее время подробно описана реализация через изменение pH и цитокиновый каскад.

Модификация макрофагов под действием цитокинов и pH опухолевой ткани. Обоснована роль ряда цитокинов, секретируемых ОМ и инициирующих модификацию, в патогенезе опухолеобразования предстательной железы: цитокин IL-1 β способствовал усилению экспрессии рецептора макрофагов коллагеновой структуры (MARCO), а хемокин CCL6, выделяемый ОМ с липидной нагрузкой, способствует миграции раковых клеток [10]. Гипоксия в условиях метаболического ацидоза, характерного для опухолевого микроокружения, может индуцировать выработку ключевых факторов модификации макрофагов, включая CCL2, CCL5, CXС-хемокиновый лиганд 12 (CXCL12), опосредующих миграцию раковых клеток и регулирующих скорость пролиферации. Блокада экспрессии MARCO в эксперименте способствовала улучшению показателей эффективности химиотерапии за счёт подавления пролиферации клеток опухоли и инвазивной активности. Отмечается, что введение антител к данному рецептору способствовало значительному увеличению процента цитотоксических CD11b+ NK-клеток, с выраженной противоопухолевой активностью [11] (см. рисунок).

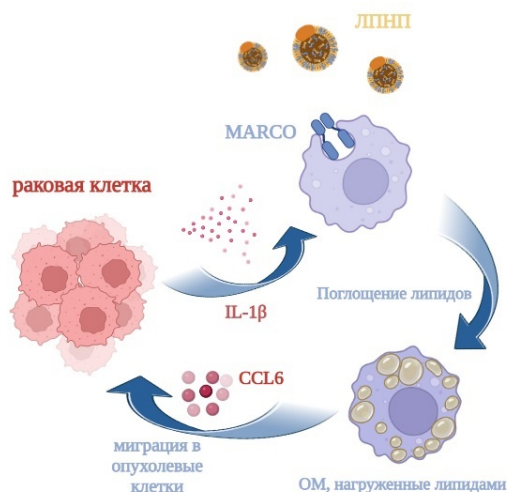


Рис. Опухоль-ассоциированные макрофаги в патогенезе опухолеобразования предстательной железы

Ранее выявлена способность хемокина CCL2 влиять на опухолеобразование и метастазирование рака простаты [12]. Определены два наиболее значимых патогенетических механизма: прямое влияние на рост и функцию опухолевых клеток и косвенное влияние на микроокружение новообразования путём регулирования проопухолевой модификации

макрофагов, опухолевой инфильтрации и активации ангиогенеза.

Отмечена роль хемокина CCL5, продуцируемого ОМ, в патогенезе рака простаты. Выявлено, что выработка CCL5 макрофагами может способствовать эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток новообразования посредством активации β -катенин/STAT3 сигнализации. Смена эпителиального фенотипа мезенхимальным ассоциирована с устойчивостью к химиотерапии, с повышенной инвазивностью и метастазированием, обуславливающих в совокупности прогрессирование онкологического заболевания. Ингибирование CCL5 в ОМ значительно подавляло формирование метастатических очагов в костях и активность стволовых клеток РПЖ. Кроме того, повышенная экспрессия CCL5 у больных статистически значимо коррелировала с низкими уровнями общей пятилетней выживаемости ($p = 0,05$) и выживаемости без прогрессирования ($p=0,0066$) [13]. Роль различных цитокинов и хемокинов в процессе становления опухоли представлена в таблице.

Таблица
Роль различных цитокинов и хемокинов в процессе становления опухоли

Цитокины / хемокины	Механизм действия	Результат
IL-1 β	↑ экспрессии MARCO	Способствует поглощению липидов макрофагами
CCL2	Регулирует инфильтрацию макрофагов и ↑ ангиогенез	↑ рост опухолевых клеток и проопухолевая модификация макрофагов
CCL5	Активирует β -катенин/STAT3 сигнальный путь	Способствует эпителиально-мезенхимальному переходу
CCL6	↑ способность к пролиферации и адгезии хемотаксической миграции	Миграция раковых клеток
CXCL12	Активирует сигнальные пути PI3K/AKT/I κ Ba и JAK2/STAT3	↑ миграцию раковых клеток и регулирует их пролиферацию

Сдвиг pH в сторону метаболического ацидоза, характерный для опухолевых клеток, инициирует противоопухолевую фенотипическую модификацию макрофагов, путем усиления экспрессии генов-промоторов аргиназы 1 (ARG1) и CD206. В результате этого процесса усиливается пролиферация клеток рака простаты, экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора 1a (HIF1a) и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом 1a (PGC1a), а также снижается активность Т-клеточного звена иммунитета, которое способствует выработке ОМ ангиогенных факторов, ведущих к прогрессированию но-

вообразования [4]. Инфильтрация новообразования макрофагами снижается под действием гипоксия-индуцибельных факторов (HIFs), вырабатываемых в опухолевой ткани: подавление активности HIF1 α в эксперименте приводит к снижению ARG1 - экспрессии и иммуносупрессивной активности, HIF2 α - к уменьшению инфильтрации новообразования макрофагами и выработке цитокинов [14].

Липидная нагрузка макрофагов и рак простаты. Экспериментально выявлена способность макрофагов к транспорту холестерина в опухолевую ткань. В исследовании El-Kenawi et al. (2021) среди мышей (n=22), которым была осуществлена ортотопическая трансплантация клеточной линии PTE-82 модели рака простаты человека с последующим введением нейтрализующих антител (aCSF) в ткань простаты, наблюдаются снижение ОМ клеточной популяции CD11b+F480+, уменьшение экспрессии генов метаболизма стероидов и желчных кислот (предполагается, вследствие снижения концентрации холестерина - предшественника данных продуктов обмена веществ), а также уровня внутриопухолевых андрогенов, в частности, дигидротестостерона, и андрогеновых ядерных рецепторов, по сравнению с группой животных (n=21), которым после идентичной трансплантации был введен IgG (p=0,02). При исследовании обнаружена положительная корреляция между генами-маркерами макрофагов (CSF1R, CD68, CD206, CD163) и генами, участвующими в метаболизме желчных кислот и липидов [15]. Ранее в своем исследовании Kridel S. et al. (2004) изучали пролиферирующую активность клеточных линий аденокарциномы простаты PC3 до и после применения ингибитора синтазы жирных кислот Орлистата, в результате эксперимента выявлено ограничение роста опухоли под действием лекарственного препарата на 16% (p<0,05). Отмечаются два потенциальных механизма действия препарата: ингибирование комплекса синтазы жирных кислот, являющейся ключевым ферментом липогенеза, а также подавление активности поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-1), ведущее к апоптозу опухолевых клеток [16].

Активно изучается корреляция РПЖ с метаболическим профилем макрофагов. В исследовании M. Masetti et al. (2022) употребление мышами пищи с высоким содержанием жиров ассоциировалось с увеличением ОМ, нагруженных липопротеинами высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) соответственно [10]. Применение аналогичной диеты у мышей с аденокарциномой простаты коррели-

ровало с потерей цитотоксичности CD4+ Т-клетками, способными к формированию метастазов через ось «фактор роста фибробластов - андрогеновый рецептор - матриксная металлопротеиназа 9» («GF11 - AR - MMP9») и инфильтрации клеточного пула в опухолевой ткани РПЖ [17-19].

В исследовании Llaverias G. et al. (2010), среди мышей (n=17), которым в рацион введена высокожировая диета (21% жиров от суточной калорийности), наблюдается тенденция к росту распространенности рака простаты по сравнению с контрольной группой, получающей 4,5% жиров, при этом прогрессирование опухоли связано с повышением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [20]. В настоящее время вопрос остается противоречивым: ряд исследований свидетельствует о положительной связи между высоким уровнем холестерина и степенью развития РПЖ [21,22], некоторые - об отрицательной. В статьях других авторов отведено большое значение нарушению соотношения между фракциями холестерина. Предполагаемым фактором риска развития рака предстательной железы в ряде исследований, в которые включены лица с диагностированным РПЖ, является метаболический синдром [23].

Уровень ЛПВП при данной патологии снижается в результате гормональных изменений, характерных для симптомокомплекса, в результате этого корреляция между увеличением риска развития РПЖ и уровнем ЛПВП является слабой отрицательной. В иных исследованиях критериями включения являлись высокий уровень простатического специфического антигена (ПСА) при отсутствии данных биопсии, подтверждающих РПЖ. При этом предполагается, что ЛПВП не имеют антипролиферативной функции в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Эти особенности объясняют различия в результатах исследований и требуют дальнейшего изучения. Мета-анализ, включающий 14 исследований рака простаты, выявил тенденцию с 1,21-кратным (p=0,57) и 1,3-кратным (p=0,69) увеличением относительного риска при повышении уровня ЛПВП и ЛПНП соответственно, что не подтверждает гипотезу о влиянии гиперхолестеринемии на риск развития РПЖ [25]. В исследованиях Ziyu Zhang et al. (2021) потенциальным механизмом является экспрессия в стероидогенных тканях скавенджер-рецептора (SR-B1), при которой поглощение ЛПВП способствует накоплению эфиров холестерина, используемых для синтеза стероидных гормонов [26]. Существует ряд исследований, которые

не выявили никакой взаимосвязи между влиянием холестерина ЛПВП на риск развития рака простаты. По результатам анализа исследований с применением менделевской рандомизации предполагается, что уровень ЛПВП может влиять преимущественно на прогрессирование уже имеющегося рака простаты [27].

В исследовании Wu et al. (2019) экспериментально с помощью выделения миелоидных клеток у мышей и человека с культивированием их на клеточных культурах продемонстрирована взаимосвязь увеличения концентрации липидов в ОМ с формированием иммуносупрессивного фенотипа макрофагов, склонных к опухолевой прогрессии. При этом отмечен высокий уровень экспрессии маркеров CD206, CD73, CD38, интерлейкина-6 (IL-6), сосудистого эндотелиального фактора роста- α (VEGF α), матриксной металлопептидазы 9 (MMP9) и ARG1 [28].

Влияние ОМ на иммунологическое звено. Продemonстрирована способность ОМ подавлять активность Т-клеток через аргиназу 1, iNOS, радикалы кислорода и азота в моделях РПЖ, тем самым увеличивать способность пролиферации раковых клеток [29]. Возможным механизмом, с которым макрофаги могут подавлять Т-клеточный ответ в ткани новообразования, является производство пероксинитритов, выработка которых коррелировала с ухудшением прогноза выживаемости [30,31,32]. При этом высокие концентрации оксида азота (>500 nM) в эксперименте приводили к нарушению структуры ДНК свободными кислородными радикалами и формированию апоптоз-резистентного клеточного пула за счёт подавления экспрессии фермента запрограммированной клеточной гибели каспазы-3. Низкие концентрации NO (<100 nM) к усилению пролиферативных процессов и

ангиогенеза посредством реализации сигнального пути, активирующего рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), продукции опухолевого супрессора p53 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), являющихся медиаторами, опосредующими ангиогенез. Опухоль-ассоциированные макрофаги способны подавлять Т-звено через регуляцию промежуточных типов клеток: в исследовании карциномы молочной железы выявлено, что выработка макрофагами интерлейкина-10 (IL-10) подавляет экспрессию интерлейкина-12 (IL-12) с помощью CD103+ дендритных клеток в опухолях, что приводит к снижению CD8+ Т-клеточного пула, являющегося наиболее мощным компонентом противоопухолевого иммунитета. В нескольких исследованиях сообщалось, что ингибирование гена-маркера макрофага CSF1R в эксперименте увеличивает концентрацию клеток Т-клеточного звена в опухолевых тканях. Аналогичные результаты наблюдаются при блокировании хемокинового рецептора 2 (CCR2) [33,34].

Выводы

Таким образом, значимая роль в канцерогенезе простаты отводится макрофагам, подвергающимся изменению фенотипа M1 на M2 более агрессивного и предрасполагающего к опухолеобразованию. Перераспределение холестерина и нарушение липидного обмена в клетках предстательной железы являются ключевыми механизмами, объясняющими закономерности развития злокачественного процесса в гормон-зависимой опухоли простаты. Понимание молекулярных особенностей метаболизма холестерина в совокупности с изменением активности макрофагов способствует реализации оптимального подхода к лечению рака данной локализации.

Сведения об авторах статьи:

Надеждина Екатерина Андреевна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nadezhdina.2001@bk.ru.

Неряхин Александр Дмитриевич – студент 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nereahins@mail.ru.

Гафурова Рита Ринатовна – аспирант кафедры факультетской педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

Рафикова Гузель Альбертовна – м.н.с. лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2к5. E-mail: rafikovaguzel@gmail.com.

Еникеева Кадрия Ильдаровна – зав. лабораторией иммунологии Института урологии и клинической онкологии, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2к5. E-mail: kalya1996@mail.ru.

Шарифьянова Юлия Вакилевна – м.н.с. лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2к5. E-mail: wene28@mail.ru.

Акрамова Элина Ринатовна – лаборант-исследователь лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, магистрант 2-го года обучения по направлению 06.04.01 Биология ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2к5. E-mail: elinaletters@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации / А.Д. Каприн [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, №2. – С. 211-247.
2. Сомов, А.Н. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. / А.Н. Сомов, С.А. Суслин // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, №3. – С. 149-155.

3. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies / K.J. Bell [et al.] // *Int.J. Cancer.* – 2015. – Vol. 137, №7. – P. 1749-1757.
4. Acidity promotes tumour progression by altering macrophage phenotype in prostate cancer / A. El-Kenawi [et al.] // *Br.J. Cancer.* – 2019. – Vol. 121, №7. – P. 556-566.
5. Ruffell, B. Macrophages and therapeutic resistance in cancer / B. Ruffell, L.M. Coussens // *Cancer Cell.* – 2015. – Vol. 27, № 4. – P. 462-472.
6. Rajabi, M. Peptide-Conjugated Nanoparticles as Targeted Anti-angiogenesis Therapeutic and Diagnostic in Cancer. / M. Rajabi, M. Adeyeye, S.A. Mousa // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, №30. – P. 5664-5683.
7. The Role of Macrophages in Cancer Development and Therapy / E. Cendrowicz [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, №8 – P. 1946.
8. Boutilier, A.J. Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment / A.J. Boutilier, S.F. Elsawa // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, №13. – P. 6995.
9. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer. / A. Erlandsson [et al.] // *Prostate.* – 2019. – Vol. 79, №4. – P. 363-369.
10. Lipid-loaded tumor-associated macrophages sustain tumor growth and invasiveness in prostate cancer. / M. Masetti [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2022. – Vol. 219, №2. – P. e20210564.
11. Xiao, L. Tumor-associated macrophages: new insights on their metabolic regulation and their influence in cancer immunotherapy. / L. Xiao, Q. Wang, H. Peng // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1157291.
12. Роль Т-регуляторных клеток в прогрессировании рака предстательной железы / С.В. Попов [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2019. – Т. 21, №4. – С. 587-594.
13. CCL5 derived from tumor-associated macrophages promotes prostate cancer stem cells and metastasis via activating β -catenin/STAT3 signaling / R. Huang [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11, №4. – P. 234.
14. Hypoxia-inducible miR-182 enhances HIF1 α signaling via targeting PHD2 and FIH1 in prostate cancer / Y. Li [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 12495.
15. Macrophage-Derived Cholesterol Contributes to Therapeutic Resistance in Prostate Cancer / A. El-Kenawi [et al.] // *Cancer Res.* – 2021. – Vol. 81, №21. – P. 5477-5490.
16. Orlistat is a novel inhibitor of fatty acid synthase with antitumor activity / S.J. Kridel [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, №6. – P. 2070-3005.
17. Extracellular Fatty Acids Are the Major Contributor to Lipid Synthesis in Prostate Cancer / S. Balaban [et al.] // *Mol. Cancer Res.* – 2019. – Vol. 17, №4. – P. 949-962.
18. An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer / M. Chen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 206-218.
19. High-Fat Diet-Induced Inflammation Accelerates Prostate Cancer Growth via IL6 Signaling / T. Hayashi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 24, №17. – P. 4309-4318.
20. A Western-type diet accelerates tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer / G. Llaverias [et al.] // *Am.J. Pathol.* – 2010. – Vol. 177, №6. – P. 3180-3191.
21. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study / J. Jamnagerwalla [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2018. – Vol. 21, №2. – P. 252-259.
22. Cholesterol and prostate cancer risk: a long-term prospective cohort study / T. Heir [et al.] // *BMC Cancer.* – 2016. – Vol. 16. – P. 643.
23. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada / A. Blanc-Lapierre [et al.] // *BMC Public Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 913.
24. Effect on cardiovascular risk of high-density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients / D. Keene [et al.] // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. g4379.
25. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies / L. YuPeng [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2015. – Vol. 24, №7. – P. 1086-1093.
26. The adaptor protein GIPC1 stabilizes the scavenger receptor SR-B1 and increases its cholesterol uptake / Z. Zhang [et al.] // *J.Biol. Chem.* – 2021. – Vol. 296. – P. 100616.
27. PRACTICAL consortium. Blood lipids and prostate cancer: a Mendelian randomization analysis / C.J. Bull [et al.] // *Cancer Med.* – 2016. – Vol. 5, №6. – P. 1125-1136.
28. Lipid droplet-dependent fatty acid metabolism controls the immune suppressive phenotype of tumor-associated macrophages / H. Wu [et al.] // *EMBO Mol. Med.* – 2019. – Vol. 11, №11. – P. e10698.
29. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity / Y. Pan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 583084.
30. Ковалева, О.В. Цитотоксическая активность макрофагов и ее роль в патогенезе опухолей / О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, А.Н. Грачев // *Альманах клинической медицины.* – 2022. – Т. 50, №1. – С. 13-20.
31. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования / А.Н. Грачев [и др.] // *Успехи молекулярной онкологии.* – 2018. – Т. 5, №4. – С. 20-8.
32. Yu, Y. Present and future of cancer immunotherapy: A tumor microenvironmental perspective / Y. Yu, J. Cui // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 16, №4. – P. 4105-4113.
33. The Potential Role of Nitric Oxide in Halting Cancer Progression Through Chemoprevention / H. Vahora [et al.] // *J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 21, №1. – P. 1-12.
34. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии / Н.В. Чердынцева [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2017. – Т. 16, №4. – С. 61-74.

REFERENCES

1. Kaprin AD, Alekseev BJa, Matveev VB., Pushkar' DJu, Govo-rov AV, Gorban' NA, et al. Rak predstatel'noj zhelezy (*Prostate cancer*). Klinicheskie re-komendacii. Sovremennaja Onkologija. 2021; 23 (2): 211–47. (in Russ).
2. Somov AN, Suslin SA. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. Profilakticheskaja medicina. 2020;23(3):149-55. (in Russ).
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749-57. (in Engl)
4. El-Kenawi A, Gatenbee C, Robertson-Tessi M, Bravo R, Dhillon J, Balagurunathan Y, et.al. Acidity promotes tumour progression by altering macrophage phenotype in prostate cancer. *Br.J. Cancer.* 2019;121(7):556-566. (in Engl)
5. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell.* 2015;27(4):462-72. (in Engl)
6. Rajabi M, Adeyeye M, Mousa SA. Peptide-Conjugated Nanoparticles as Targeted Anti-angiogenesis Therapeutic and Diagnostic in Cancer. *Curr MedChem.* 2019;26(30):5664-83. (in Engl)
7. Cendrowicz E, Sas Z, Bremer E, Rygiel TP. The Role of Macrophages in Cancer Development and Therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(8):1946. (in Engl)
8. Boutilier AJ, Elsawa SF. Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *Int.J. Mol. Sci.* 2021;22(13):6995. (in Engl)
9. Erlandsson A, Carlsson J, Lundholm M, Fält A, Andersson SO, Andrén O, Davidsson S. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer. *Prostate.* 2019;79(4):363-369. (in Engl)
10. Masetti M, Carriero R, Portale F, Marelli G, Morina N, Pandini M, et.al. Lipid-loaded tumor-associated macrophages sustain tumor growth and invasiveness in prostate cancer. *J.Exp. Med.* 2022;219(2): e20210564. (in Engl)

11. Xiao L, Wang Q, Peng H. Tumor-associated macrophages: new insights on their metabolic regulation and their influence in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2023; 14:1157291. (in Engl)
12. Popov SV, Sturov NV, Vorob'ev NV, Hajdukov SV. Rol' T-reguljatornyh kletok v progressirovanii raka predstatel'noj zhelezy [The role of T-regulatory cells in the progression of prostate cancer]. *Medicinskaja immunologija.* 2019; 21 (4): 587-94. (in Russ).
13. Huang R, Wang S, Wang N, Zheng Y, Zhou J, Yang B, et.al. CCL5 derived from tumor-associated macrophages promotes prostate cancer stem cells and metastasis via activating β -catenin/STAT3 signaling. *Cell Death Dis.* 2020;11(4):234. (in Engl)
14. Li Y, Zhang D, Wang X, Yao X, Ye C, Zhang S, et.al. Hypoxia-inducible miR-182 enhances HIF1 α signaling via targeting PHD2 and FIH1 in prostate cancer. *Sci. Rep.* 2015; 5:12495. (in Engl)
15. El-Kenawi A, Dominguez-Viqueira W, Liu M, Awasthi S, Abraham-Miranda J, Keske A, et.al. Macrophage-Derived Cholesterol Contributes to Therapeutic Resistance in Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2021;81(21):5477-5490. (in Engl)
16. Kridel SJ, Axelrod F, Rozenkrantz N, Smith JW. Orlistat is a novel inhibitor of fatty acid synthase with antitumor activity. *Cancer Res.* 2004;64(6):2070-5. (in Engl)
17. Balaban S, Nassar ZD, Zhang AY, Hosseini-Beheshti E, Centenera MM, Schreuder M, et.al. Extracellular Fatty Acids Are the Major Contributor to Lipid Synthesis in Prostate Cancer. *Mol. Cancer Res.* 2019;17(4):949-962. (in Engl)
18. Chen M, Zhang J, Sampieri K, Clohessy JG, Mendez L, Gonzalez-Billalabeitia E, Liu XS, et.al. An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer. *Nat. Genet.* 2018;50(2):206-218. (in Engl)
19. Hayashi T, Fujita K, Nojima S, Hayashi Y, Nakano K, Ishizuya Y, et.al. High-Fat Diet-Induced Inflammation Accelerates Prostate Cancer Growth via IL6 Signaling. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(17):4309-4318. (in Engl)
20. Llaverrias G, Danilo C, Wang Y, Witkiewicz AK, Daumer K, Lisanti MP, et.al. A Western-type diet accelerates tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Am.J. Pathol.* 2010;177(6):3180-91. (in Engl)
21. Jannagerwalla J, Howard LE, Allott EH, Vidal AC, Moreira DM, Castro-Santamaria R, et.al. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(2):252-259. (in Engl)
22. Heir T, Falk RS, Røsbjerg TE, Sandvik L, Erikssen J, Tretli S. Cholesterol and prostate cancer risk: a long-term prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2016; 16:643. (in Engl)
23. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent MÉ. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health.* 2015; 15:913. (in Engl)
24. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high-density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ.* 2014;349: g4379. (in Engl)
25. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, Chen D. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(7):1086-93. (in Engl)
26. Zhang Z, Zhou Q, Liu R, Liu L, Shen WJ, Azhar S, Qu YF, Guo Z, Hu Z. The adaptor protein GIPC1 stabilizes the scavenger receptor SR-B1 and increases its cholesterol uptake. *J.Biol Chem.* 2021; 296:100616. (in Engl)
27. Bull CJ, Bonilla C, Holly JM, Perks CM, Davies N, Haycock P, et.al. PRACTICAL consortium. Blood lipids and prostate cancer: a Mendelian randomization analysis. *Cancer Med.* 2016;5(6):1125-36. (in Engl)
28. Wu H, Han Y, Rodriguez Sillke Y, Deng H, Siddiqui S, Treese C, et.al. Lipid droplet-dependent fatty acid metabolism controls the immune suppressive phenotype of tumor-associated macrophages. *EMBO Mol. Med.* 2019;11(11): e10698. (in Engl)
29. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front. Immunol.* 2020; 11:583084. (in Engl)
30. Kovaleva OV, Podlesnaja PA, Grachev AN. Citotoksicheskaja aktivnost' makrofagov i ee rol' v patogeneze opuholej [Cytotoxic activity of macrophages and its role in the pathogenesis of tumors]. *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2022; 50 (1): 13-20. (in Engl)
31. Grachev AN, Samojlova DV, Rashidova MA, Petrenko AA, Kovaleva OV. Makrofagi, associirovannye s opuhol'ju: sovremennoe sostojanie issledovanij i perspektivy klinicheskogo ispol'zovanija [Tumor-associated macrophages: current state of research and prospects for clinical use]. *Uspehi molekularnoj onkologii.* 2018;5(4):20-8. (in Engl)
32. Yu Y, Cui J. Present and future of cancer immunotherapy: A tumor microenvironmental perspective. *Oncol. Lett.* 2018; 16(4):4105-13. (in Engl)
33. Vahora H, Khan MA, Alalami U, Hussain A. The Potential Role of Nitric Oxide in Halting Cancer Progression Through Chemoprevention. *J. Cancer Prev.* 2016;21(1):1-12. (in Engl)
34. Cherdyntseva N.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A., Stakheeva M.N., Patysheva M.R., Zavjalova M.V., Kzhyshkowska J.G. Macrophages and tumor progression: on the way to macrophage-specific therapy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(4):61-74. (In Russ.)

УДК 616.611

© Коллектив авторов, 2024

Т.С. Докаева¹, Э.С. Кафаров¹, И.У. Вагабов¹,
Л.А. Удочкина², Б.Т. Куртусунов², С.В. Федоров³
**СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ СТЕНОЗОМ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ
С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

¹ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова», г. Грозный

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Астрахань

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Атеросклеротический стеноз почечных артерий (АСПА) – это состояние, при котором почечные артерии сужаются вследствие атеросклероза, что приводит к снижению притока крови к почкам и различным почечным осложнениям. Эффективность интервенционных методов лечения, таких как ангиопластика почечных артерий и стентирование, остается предметом дискуссий, что затрудняет отбор пациентов для этих процедур.

Данный обзор посвящен диагностике и лечению АСПА с особым акцентом на потенциальную роль функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке функции почек и механизмов ее развития. Обобщая современные подходы к диагностике и результаты интервенционного лечения, в обзоре подчеркивается важность принятия обоснованных клинических решений при ведении пациентов с АСПА. Функциональная МРТ становится многообещающим неинвазивным инструментом для оценки функции почек, помогающим в стратификации пациентов и планировании лечения.