

Компоненты микроокружения сарком мягких тканей. Часть 1

А.В. Лохонина¹⁻³, Э.Д. Джуманиязова^{1,3}, Д.Ш. Джалилова^{1,4}, А.М. Косырева^{1,3,4}, Г.Г. Казарян³, Т.Х. Фатхудинов^{1,3,4}

¹Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

³Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3

Контакты: Энар Денисовна Джуманиязова enar2017@yandex.ru

Саркомы мягких тканей (СМТ) – редкая гетерогенная группа злокачественных новообразований, характеризующаяся агрессивным течением и плохим ответом на лечение. Это обуславливает актуальность исследований, направленных на изучение патогенеза данной патологии. Опухолевое микроокружение состоит из стромальных и иммунных клеток, кровеносных и лимфатических сосудов, а также внеклеточного матрикса. К настоящему времени известно, что для СМТ характерны сложные взаимоотношения между опухолевыми клетками и компонентами микроокружения. Динамические взаимодействия между ними усиливают адаптацию к меняющимся условиям окружающей среды, что обеспечивает высокий агрессивный потенциал СМТ и устойчивость к противоопухолевой терапии. Фундаментальные исследования, направленные на изучение роли компонентов микроокружения в канцерогенезе СМТ, могут послужить ключом к открытию как новых биомаркеров – предикторов прогноза, так и мишеней для противоопухолевых препаратов. Данная статья посвящена роли компонентов микроокружения СМТ в канцерогенезе и их взаимодействию с клетками этой опухоли.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, микроокружение опухоли, иммунные клетки, макрофаги, лимфоциты, неоангиогенез

Для цитирования: Лохонина А.В., Джуманиязова Э.Д., Джалилова Д.Ш. и др. Компоненты микроокружения сарком мягких тканей. Часть 1. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):25–33. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-25-33>

COMPONENTS OF THE MICROENVIRONMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS. PART I

A.V. Lokhonina¹⁻³, E.D. Jumaniyazova^{1,3}, D.Sh. Dzhalilova^{1,4}, A.M. Kosyreva^{1,3,4}, G.G. Kazaryan³, T.Kh. Fatkhudinov^{1,3,4}

¹Scientific Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²National Medical research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

³Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Research Institute of Human Morphology of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia

Contacts: Anar Denisovna Dzhumaniyazova enar2017@yandex.ru

Soft tissue sarcomas (STS) are a rare heterogeneous group of malignant neoplasms characterized by aggressive course and poor response to treatment. This determines the relevance of research aimed at studying the pathogenesis of STS. The tumor microenvironment consists of stromal, immune cells, blood, lymphatic vessels, and extracellular matrix. By now, it is known that STS is characterized by complex relationships between tumor cells and components of the microenvironment. Dynamic interactions between tumor cells and components of the microenvironment enhance adaptation to changing environmental conditions, which provides high aggressive potential of STS and resistance to antitumor therapy. Basic research aimed at investigating the role of microenvironmental components in STS carcinogenesis may serve as a key to the discovery of both new prognostic predictor biomarkers and targets for new antitumor drugs. This review article is devoted to the role and interaction of STS cells with components of the microenvironment.

Keywords: soft tissue sarcomas, tumour microenvironment, immune cells, macrophages, lymphocytes, neoangiogenesis

For citation: Lokhonina A.V., Dzhumaniyazova E.D., Dzhililova D.Sh. et al. Components of the microenvironment of soft tissue sarcomas. Part I. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(1):25–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-25-33>

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований (ЗНО) соединительной ткани, включающую более 50 гистологических подтипов. В связи с редкостью встречаемости данных ЗНО актуальными проблемами являются сложность морфологической верификации разных подтипов СМТ и подбор эффективного режима лечения. Саркомы мягких тканей могут быть локализованы в соединительной ткани головы и шеи, туловища и конечностей, а также забрюшинного пространства [1]. При этом наблюдается разнообразие морфологического строения, анатомического расположения и поведения опухоли. Так, СМТ может быть свойствен как вялотекущий рост, так и стремительное метастазирование. Для пациентов с СМТ характерен неблагоприятный прогноз: высокая частота развития рецидивов и низкие показатели общей выживаемости (общая 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 36–58 %) [2].

Этиология большинства СМТ остается неизвестной, однако существуют определенные факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность, которые могут быть ассоциированы с развитием некоторых типов данных опухолей, включая нейрофиброматоз и синдром Ли–Фраумени [3]. Некоторые типы СМТ имеют тенденцию к возникновению в определенном возрасте, например, липосаркома в основном развивается у взрослых, а рабдомиосаркома — у детей. Кроме того, некоторые СМТ чаще локализуются в определенных анатомических областях: липосаркома — в нижних конечностях, синовиальная, эпителиоидная саркомы и фибросаркома — в верхних [4].

Установление диагноза представляет сложную задачу из-за редкости встречаемости и высокой гетерогенности СМТ. Большинство патоморфологов имеют ограниченный опыт изучения этого вида ЗНО, так как наличие множества гистологических подтипов СМТ сводит к минимуму возможность того, что специалист встретит все их разновидности за свою практическую деятельность. Поэтому, к сожалению, ошибочный диагноз — это, скорее, правило, чем исключение в случае данной патологии [5]. В свою очередь, своевременно установленный, правильный диагноз определяет тактику лечения. В случае СМТ при исследовании опухолевого материала помимо классической гистологии необходимо учитывать генетические, эпигенетические и транскриптомные особенности клеток конкретной опухоли, поскольку именно эти специфические

свойства обуславливают резистентность опухолевых клеток к различным терапевтическим опциям.

Саркомы мягких тканей характеризуются фенотипической и функциональной гетерогенностью. В ее основе лежат сложные механизмы клеточной пластичности, которой отводят ведущую роль в прогрессии опухоли и чувствительности к химиотерапии [6]. Опухолевые клетки СМТ находятся в динамическом взаимодействии с клетками микроокружения, которые характеризуются иммуносупрессивным потенциалом и регулируют пластичность опухолевых клеток. В ряде исследований продемонстрирована большая роль компонентов микроокружения СМТ в опухолевой прогрессии [7, 8]. Основными составляющими микроокружения опухолей являются иммунные клетки, фибробласты, лимфатические и кровеносные сосуды и внеклеточный матрикс (ВКМ) [9]. Считается, что в создании иммуносупрессивной среды микроокружения в основном участвуют макрофаги и лимфоциты, которые изменяют свои морфофункциональные характеристики. Так, в микроокружении опухолей отмечено высокое содержание Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg), низкое содержание CD8⁺-Т-лимфоцитов, большое количество CD206⁺-макрофагов с высоким уровнем продукции трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β , TGF- β), интерлейкина 10 (IL-10), а также низким уровнем интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерферона γ . Именно свойства иммунной составляющей микроокружения обеспечивают агрессивный потенциал СМТ: быстрое метастазирование, высокую частоту развития рецидивов и химиорезистентность [10, 11].

Традиционно СМТ считается иммунологически спокойным новообразованием с низкой опухолевой мутационной нагрузкой (1,06 мутаций/Mb) и иммуносупрессивным микроокружением: высокие уровни фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF1- α), макрофагов, нейтрофилов и низкий уровень Т-лимфоцитов [12]. В нескольких исследованиях показана корреляция клеточного состава микроокружения опухоли с прогнозом при СМТ. Например, опухоли с высоким содержанием CD8⁺-Т-клеток в инфильтрате, а также наличием макрофагов 1-го фенотипа (M1) и плазматических клеток имели лучший прогноз [8, 13, 14]. Плотность лимфоцитов CD20⁺ коррелирует с количеством CD8⁺-Т-клеток [9] в СМТ и также связана с благоприятным прогнозом [15]. Напротив, микроокружение, богатое макрофагами 2-го фенотипа (M2), коррелирует с более низким уровнем содержания CD8⁺-Т-клеток и худшим прогнозом [16, 17].

Макрофаги, ассоциированные с опухолью

В зависимости от состояния внутренней среды циркулирующие моноциты дают начало зрелым макрофагам, а при рекрутировании в микроокружение опухоли и в подходящих условиях превращаются в опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ). Как правило, макрофаги делятся на 2 основные группы: классически активированные (M1) и альтернативно активированные (M2) [18]. Таким образом, макрофаги могут трансформироваться в один из двух фенотипов: противоопухолевый фенотип (M1), продуцирующий активные формы кислорода и воспалительные цитокины, или проопухолевый фенотип (M2). Макрофаги, находящиеся в иммуносупрессивной опухолевой среде, обычно трансформируются в проопухолевый фенотип (M2) [19]. Как только это происходит, M2 начинают принимать активное участие в стимуляции канцерогенеза: обеспечивают локальную иммуносупрессию, индуцируют ангиогенез и способствуют ремоделированию ВКМ. Поляризованные M2 продолжают активно взаимодействовать с опухолевыми клетками, фибробластами, ассоциированными с опухолью (ФАО), и другими иммунными клетками, формируя «порочные круги» инвазии и диссеминации опухоли [20].

Макрофаги 2-го фенотипа блокируют опосредованный T-клетками CD8⁺-противоопухолевый иммунный ответ напрямую, путем экспрессии лигандов-ингибиторов, таких как лиганд запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), или косвенно, с помощью хемокинового лиганда 22-го мотива CC (CCL-22) (опосредованное рекрутирование T-reg). В ходе недавно проведенного исследования при иммуногистохимическом анализе выявлены M2 во всех образцах СМТ, в то время как M1 обнаружены только в нескольких подтипах этих опухолей [15].

В СМТ макрофагов, инфильтрирующих опухоль, больше, чем инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, что ассоциировано с повышенным риском развития метастазирования. Макрофаги играют большую роль в прогрессировании СМТ, поскольку могут стимулировать ангиогенез и также ингибировать иммунные противоопухолевые реакции [21]. При этом клетки СМТ секретируют высокие уровни колониестимулирующего фактора 1 (colony stimulating factor 1, CSF-1) и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (CCL2), которые превращают M1 (классически активированные, противоопухолевые) в M2 (альтернативно активированные, способствующие развитию опухолей) [22, 23]. В свою очередь, M2 в СМТ отводят одну из ключевых ролей не только в обеспечении ангиогенеза и угнетении противоопухолевых реакций, но и в высвобождении метаболитов, участвующих в функционировании механизмов лекарственной устойчивости [24]. Поэтому

активно проводятся исследования, направленные на поиск и создание блокаторов цитокина CSF1, рекрутирующего миелоидные клетки, и его рецептора CSF1R, которые экспрессируются опухолевыми и миелоидными клетками соответственно [25, 26]. Помимо двух вышеуказанных факторов клетки СМТ синтезируют фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), воздействующий на макрофаги, экспрессирующие рецептор CD74. Миграция макрофагов преобразует потенциал макрофагов в M2 [10]. Взаимодействие MIF/CD74 может быть рассмотрено в качестве потенциальной мишени для лечения СМТ. Так, при блокировании MIF (продуцируемой клетками СМТ) макрофаги, проникающие в опухоль, демонстрировали более высокие уровни антиопухолевых воспалительных факторов, активную презентацию антигенов, а более низкие уровни проангиогенных и ремоделирующих компонентов ВКМ, напротив, благоприятствовали опухолевому росту [23].

Считается, что обилие M2 в микроокружении СМТ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Так, в исследовании С.Н. Lee и соавт. [27] продемонстрировано, что повышенная плотность CD163⁺- или CD68⁺-макрофагов, инфильтрирующих опухоль, связана с неблагоприятным исходом при негинекологических лейомиосаркомах. При миксоидной липосаркоме инфильтрация опухоли большим количеством макрофагов является предиктором неблагоприятного прогноза. Это обусловлено тем, что при секреции макрофагами гепаринсвязывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF) (EGF — epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста) происходит активация сигнального пути EGFR/PI3K/Akt. Это может привести к клеточной пластичности и в конечном счете к химиорезистентности [28]. При лейомиосаркоме большое количество макрофагов связано с низкими показателями выживаемости пациентов [27]; аналогичные результаты получены при синовиальных саркомах [29]. Напротив, при рабдомиосаркоме присутствие CD163⁺-макрофагов ассоциировано с благоприятным прогнозом [30]. Интересным является тот факт, что количество CD163⁺-макрофагов положительно коррелирует с возрастом пациента, но отрицательно — с количеством CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов [31].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

Известно, что одним из ведущих механизмов ускользания опухолевых клеток от иммунного ответа является инактивация опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ). Они представляют собой совокупность В-, Т- и NK-клеток (NK — natural killer, естественные киллеры), обладающих разнообразными фенотипическими и функциональными свойствами и выступающих активными компонентами микроокружения опухолей. Известно, что ОИЛ превосходят

другие иммунные клетки в распознавании широкого спектра гетерогенных опухолевых антигенов, производя множество клонов Т-клеточных рецепторов (TCR) [32]. Раковые клетки способны препятствовать нормальному функционированию ОИЛ путем нарушения взаимодействия главного комплекса гистосовместимости и TCR, подавления взаимодействия между TCR и антигенпрезентирующими клетками, а также посредством высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-12 (IL-12) [33].

Кроме этих механизмов, опухолевые клетки, в частности клетки СМТ, экспрессируют лиганды рецептора запрограммированной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) PD-L1 и PD-L2, связывающиеся с этим рецептором, в основном экспрессируемым на поверхности Т-клеток, и подавляют сигнал активации Т-клеток, который запускается связыванием главного комплекса гистосовместимости и TCR. Это приводит к подавлению способности Т-лимфоцитов распознавать раковые клетки, а также индуцирует их апоптоз [34].

Для СМТ характерна низкая доля ОИЛ по сравнению с микроокружением в таких опухолях, как меланома, почечно-клеточная карцинома и др. [35]. При этом количество субпопуляций лимфоцитов в микроокружении зависит от типа СМТ и варьирует в широких пределах [34]. Так, например, по данным Н. Nyström и соавт. [21], CD8⁺- и FOXP3⁺-ОИЛ значительно чаще встречались в лейомиосаркомах, чем в липосаркомах и синовиальных саркомах. S.W. Sorbye и соавт. проанализировали 249 образцов СМТ, преимущественно недифференцированных плеоморфных сарком и липосарком, с целью определения плотности CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD20⁺- и CD45⁺-ОИЛ [36]. Только CD20⁺-В-клетки были независимо связаны с улучшением безрецидивной выживаемости пациентов [37]. Исследование также показало, что низкая инфильтрация CD3⁺- и CD4⁺-Т-клеток была связана с лучшими показателями общей выживаемости. Большее количество CD3⁺-лимфоцитов характерно для СМТ с высокой мутационной нагрузкой [37, 38].

На примере нескольких типов СМТ продемонстрирована зависимость преобладающего типа ОИЛ от возраста пациентов. Хелперные CD3⁺CD4⁺-Т-клетки, PD-1⁺CD3⁺-, Treg-, CD3⁺CD4⁺FOXP3⁺-Т-клетки, хелперные PD-1⁺CD3⁺CD4⁺-Т-клетки и цитотоксические PD-1⁺CD3⁺CD8⁺-Т-клетки в большем количестве представлены в СМТ у пожилых пациентов по сравнению с молодыми пациентами. Исследований, посвященных изучению ассоциации количества ОИЛ с прогнозом СМТ, очень мало. Н. Fujii и соавт. [39] сообщили, что высокая инфильтрация данной опухоли CD8⁺-лимфоцитами связана с благоприятным прогнозом и коррелирует с выживаемостью без отдаленных метастазов у пациентов с ангиосаркомой. Напротив, А.Е. van Eij и соавт. [40] предположили, что высокая инфильтрация СМТ CD8⁺-лимфоцитами ассоцииро-

вана с худшей выживаемостью без метастазов. T.S. Nowicki и соавт. [41] сообщили об отсутствии какой-либо связи между плотностью инфильтрации CD8⁺-лимфоцитов и безрецидивной выживаемостью пациентов с СМТ.

Регуляторные Т-лимфоциты ингибируют развитие противоопухолевого иммунного ответа. Они секретируют иммуносупрессорные цитокины — IL-10 и TGF-β — и могут экспрессировать ингибиторные костимулирующие молекулы, такие как цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), PD-L1. Регуляторные Т-лимфоциты утилизируют T_H1 цитокин интерлейкин-2 (IL-2), что в конечном счете приводит к ингибированию функционирования Т-лимфоцитов и ускользанию опухоли от иммунного ответа [42]. В исследовании S.P. D'Angelo и соавт. показана высокая плотность инфильтрирующих опухоль Т-рег в микроокружении СМТ у 75 % исследованных пациентов с СМТ [43]. Кроме того, в эксперименте на мышах установлено увеличение количества Т-рег в крови и селезенке животных с имплантированной саркомой S180 [44]. Поскольку исследований, посвященных роли регуляторных Т-лимфоцитов в саркомагенезе немного, в настоящее время до конца неясно, как уровень этих клеток коррелирует с прогнозом и показателями выживаемости пациентов.

В одном исследовании установлено, что большое количество Т-рег среди ОИЛ связано с неблагоприятным прогнозом при СМТ [45]. Другие авторы, напротив, выявили корреляцию между большим содержанием Т-рег и более высокими показателями выживаемости без прогрессирования [46]. В ряде работ взаимосвязь количества Т-рег и прогноза заболевания не была обнаружена [47, 39].

В-лимфоциты. В-лимфоциты участвуют в развитии противоопухолевого иммунного ответа [48]. Н. Nyström и соавт. [21] выявили, что CD20⁺-В-клетки присутствуют лишь в 14 % СМТ (лейомиосаркоме высокой степени злокачественности, липосаркоме и синовиальной саркоме). Никакой корреляции между CD20⁺-В-клетками и известными прогностическими факторами установить не удалось, хотя инфильтрация CD20⁺-В-клеток предсказала улучшение показателей общей выживаемости. На экспериментальной фибросаркоме показано, что опухоль, инфильтрированная CD19⁺CD81⁺-, CD27⁺-, IL-10⁺-, pSTAT3⁺-В-клетками, секретирующими TGF-β, может подавлять ответы Т-клеток в селезенке и, возможно, способствовать росту опухоли через TGF-β-опосредованный путь [49]. В забрюшинной липосаркоме В-лимфоциты обнаруживаются в небольшом количестве [50]. В случае СМТ с широкими краями резекции наличие В-клеток выступает благоприятным прогностическим маркером [51]. Ассоциация В-лимфоцитов с благоприятным прогнозом была также подтверждена в работах P. Tzagozis и соавт. и S.W. Sorbye и соавт. [15, 51]. F. Petitprez и соавт. [11] также провели интегративный

анализ влияния В-клеток на показатели выживаемости и ответ на иммунотерапию СМТ. Согласно результатам этого исследования, обилие В-лимфоцитов является прогностическим маркером выживаемости и коррелирует с положительным ответом на иммунотерапию. Обильная инфильтрация CD20⁺-В-лимфоцитами перитуморальной капсулы, напротив, была связана с неблагоприятным прогнозом пациентов с СМТ [52].

Естественные киллеры. Естественные киллеры лизируют трансформированные опухолевые клетки — это их основная функция в организме. С помощью проточной цитометрии НК-клетки обнаружены в ретроперитонеальных липосарcomaх [50]. В ряде работ установлена корреляция числа инфильтрирующих НК-клеток с хорошим прогнозом и показателями общей выживаемости пациентов с СМТ [47, 53]. Для разработки подходов к иммуномодулирующей терапии, основанной на активации цитолитической активности НК-клеток, необходимы дальнейшие исследования уровня экспрессии рецепторов на НК-клетках при данной патологии.

Нейтрофилы

На моделях мышей продемонстрировано, что опухолеассоциированные нейтрофилы могут сохранять некоторую функциональную пластичность и приобретать различные фенотипы в зависимости от потенциала микроокружения опухоли. В среде, богатой TGF- β , нейтрофилы обычно приобретают фенотип N2, связанный с проопухолевой активностью. Напротив, в присутствии интерферона β или при ингибировании TGF- β нейтрофилы переключаются на профиль N1, который обычно связан с противоопухолевой активностью [54]. Адоптивный клеточный перенос нейтрофилов мышам с саркомой восстанавливает рост опухоли до уровня контрольной группы. Эти результаты демонстрируют, что данные клетки необходимы для подавления саркомагенеза. В том же исследовании показана ассоциация между высокой плотностью нейтрофилов и лучшим исходом при недифференцированных плеоморфных сарcomaх. Однако эта корреляция не наблюдалась при других подтипах СМТ [55].

Фибробласты, ассоциированные с опухолью

Фибробласты, ассоциированные с опухолью, в последнее время рассматриваются как ключевые стимуляторы прогрессирования злокачественных опухолей. Это активированные фибробласты в микроокружении опухолей, которые путем секреции цитокинов и нацеливания на многочисленные сигнальные пути способствуют канцерогенезу [56, 57]. С одной стороны, ФАО секретируют TGF- β , интрелейкин-6, CXCL12 и др., тем самым способствуя злокачественному биологическому поведению раковых клеток и формированию иммуносупрессивного микроокружения [58]. С другой стороны, ФАО выделяют коллаген, фибронектин, ма-

триксные металлопротеиназы (ММП) и другие вещества для ремоделирования ВКМ и облегчения прогрессирования опухоли [58]. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, различного опухолевого происхождения стимулируют миграцию различных опухолевых клеток в условиях *in vitro* [60, 61].

В СМТ ФАО продуцируют множество факторов для активации Wnt/ β -catenin-, NOTCH- и YAP/TAZ-зависимых сигнальных путей и способствуют изменению фенотипа опухолевых клеток в сторону стволоподобного фенотипа [62]. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, иницируют клеточную пластичность в клетках СМТ, а это, в свою очередь, ведет к развитию химиорезистентности [63]. Кроме того, ФАО способствуют рекрутированию макрофагов в опухолевую ткань посредством синтеза коллагена VI типа и SDF-1. После рекрутирования макрофагов ФАО индуцируют приобретение ими M2 [64]. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, оказывают влияние и на другие клетки микроокружения опухоли: индуцируют дифференцировку T-рег [65] и подавляют НК-клетки [66]. Совместное культивирование клеток фибросаркомы SW872 и ФАО, полученных из образцов плеоморфных липосарком и миксоидных липосарком, приводило к развитию резистентности к доксорубину [63].

Лучшее понимание роли ФАО в конкретных типах опухолей будет способствовать совершенствованию терапевтических подходов. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, высвобождают множество факторов, влияющих на опухолевые клетки, тем самым способствуя формированию агрессивного потенциала СМТ. Кроме того, ФАО играют большую роль в ремоделировании ВКМ, обеспечивая необходимые условия для прогрессирования опухоли. Например, они активируют ММП, которые обеспечивают быстрое метастазирование. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, взаимодействуют и с иммунными клетками опухолевого микроокружения, способствуя формированию иммуносупрессивной среды.

Неоангиогенез

Биофизические свойства микроокружения опухоли также могут способствовать формированию иммуносупрессивной среды и резистентности к различным методам лечения. Аномальная структура и нарушенная функция микроциркуляторного русла, повышение давления интерстициальной жидкости опухоли выступают в качестве физиологического барьера как для иммунных клеток, так и для терапевтических агентов [67]. Считается, что гипоксия в микроокружении опухоли, связанная, в частности, с аномальной васкуляризацией, играет главную роль в подавлении иммунных эффекторных клеток и усилении ускользания опухоли от иммунного надзора [68]. Саркомы мягких тканей характеризуются большой плотностью микрососудов, высоким давлением

интерстициальной жидкости опухоли и значительной гипоксией [69]. Адаптация опухолевых клеток к гипоксии имеет решающее значение для выживания и прогрессирования опухоли [70]. Обнаружено, что при СМТ гипоксия ассоциирована с повышением пролиферационного потенциала опухолевых клеток и снижением безрецидивной выживаемости пациентов [71, 72].

Фактор роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) представляет собой наиболее изученный фактор ангиогенеза. В нескольких исследованиях с помощью иммуногистохимического [73] и иммуноферментного [74] анализов оценена корреляция между уровнем VEGF-A и клинической картиной СМТ. Эти работы демонстрируют, что высокое содержание VEGF-A в опухолевой ткани и образцах крови пациентов с СМТ связано с более поздней стадией заболевания, повышенной склонностью к метастазированию, снижением ответа на лечение и показателей общей выживаемости, а также с повышенным риском развития рецидива. В исследовании A.J. Hayes и соавт. [75] образцы ткани 249 больных СМТ были использованы для изучения прогностического влияния VEGF и его рецепторов (VEGFR). Авторы впервые сообщили об экспрессии VEGFR-3 как о независимом отрицательном прогностическом маркере. При СМТ также активируются и другие проангиогенные факторы. Экспрессия фактора роста тромбоцитов β (platelet-derived growth factor, PDGF- β) в значительной степени связана со стадией опухоли и пролиферативным потенциалом клеток СМТ [76, 77].

У пациентов с СМТ выявлены высокие уровни циркулирующего ангиопоэтина-2 и фактора роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) по сравнению

со здоровыми людьми [78]. Недавно Т.К. Kilvaeg и соавт. пришли к выводу, что FGF-2, отдельно или в сочетании с PDGF- β и VEGFR-3, является значимым негативным прогностическим фактором у больных резецированными СМТ [79].

К важным медиаторам, косвенно участвующим в неопластическом ангиогенезе, относятся также MMP (особенно MMP-9 и MMP-2), активатор плазминогена урокиназного типа (uPa) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) (особенно TIMP2), которые входят в состав ВКМ. Повышение уровней MMP-2, MMP-9 и uPa связано с плохим прогнозом в различных группах пациентов с СМТ. Количественный анализ проангиогенных факторов, показывающий их повышенное содержание в СМТ, также свидетельствует о том, что они играют большую роль в саркомагенезе [80].

Заключение

Саркомы мягких тканей представляют собой один из наименее изученных видов ЗНО. Совершенствование методов диагностики и лечения данной патологии находится в непосредственной зависимости от результатов фундаментальных исследований, направленных на изучение роли компонентов микроокружения опухоли в прогрессировании и ее устойчивости к лечению. В последнее время компонентам опухолевого микроокружения отводят все большую роль в прогрессировании опухоли и ее резистентности к терапевтическим опциям. Понимание механизма взаимодействия компонентов микроокружения и опухолевых клеток СМТ позволит создать эффективные диагностические панели и определить точки приложения новых терапевтических агентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Blay J.Y. Evolution in soft tissue sarcoma. *Future Oncol* 2017;13(1s):1–2. DOI: 10.2217/fon-2016-0497
- Almas T., Khan M.K., Murad M.F. et al. Clinical and pathological characteristics of soft tissue sarcomas: a retrospective study from a developing country. *Cureus* 2020;12(8):e9913. DOI: 10.7759/cureus.9913
- Ramu E.M., Houdek M.T., Isaac C.E. et al. Management of soft-tissue sarcomas; treatment strategies, staging, and outcomes. *SICOT J* 2017;3:20. DOI: 10.1051/sicotj/2017010
- Gerrand C.H., Bell R.S., Wunder J.S. et al. The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 2003;97(2):485–92. DOI: 10.1002/cncr.11076
- Chintamani. Soft tissue sarcomas: the pitfalls in diagnosis and management. *Indian J Surg Oncol* 2011;2(4):261–4. DOI: 10.1007/s13193-012-0141-7
- Hatina J., Kripnerova M., Houfkova K. et al. Sarcoma stem cell heterogeneity. *Adv Exp Med Biol* 2019;1123:95–118. DOI: 10.1007/978-3-030-11096-3_7
- Zeng D., Li M., Zhou R., Zhang J. et al. Tumor microenvironment characterization in gastric cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures. *Cancer Immunol Res* 2019;7(5):737–50. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0436
- Deng J., Zeng W., Kong W. et al. The study of sarcoma microenvironment heterogeneity associated with prognosis based on an immunogenomic landscape analysis. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:1003. DOI: 10.3389/fbioe.2020.01003
- Wang Q., Shao X., Zhang Y. et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Med* 2023;12(10):11149–65. DOI: 10.1002/cam4.5698
- Tessaro F.H., Ko E.Y., De Simone M. et al. Single-cell RNA-seq of a soft-tissue sarcoma model reveals the critical role of tumor-expressed MIF in shaping macrophage heterogeneity. *Cell Rep* 2022;39(12):110977. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110977
- Petitprez F., de Reyniès A., Keung E.Z. et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature* 2020;577(7791):556–60. DOI: 10.1038/s41586-019-1906-8
- Stahl D., Gentles A.J., Thiele R. et al. Prognostic profiling of the immune cell microenvironment in Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *Oncoimmunology* 2019;8(12):e1674113. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1674113

13. Hu C., Chen B., Huang Z. et al. Comprehensive profiling of immune-related genes in soft tissue sarcoma patients. *J Translat Med* 2020;18:1–18. DOI: 10.1186/s12967-020-02512-8
14. Gu H.Y., Lin L.L., Zhang C. et al. The potential of five immune-related prognostic genes to predict survival and response to immune checkpoint inhibitors for soft tissue sarcomas based on multi-omic study. *Front Oncol* 2020;10:1317. DOI: 10.3389/fonc.2020.01317
15. Tsagozis P., Augsten M., Zhang Y. et al. An immunosuppressive macrophage profile attenuates the prognostic impact of CD20-positive B cells in human soft tissue sarcoma. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(6):927–36. DOI: 10.1007/s00262-019-02322-y
16. Dufresne A., Lesluyes T., Ménétrier-Caux C. et al. Specific immune landscapes and immune checkpoint expressions in histotypes and molecular subtypes of sarcoma. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1792036. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1792036
17. Zhu N., Hou J. Assessing immune infiltration and the tumor microenvironment for the diagnosis and prognosis of sarcoma. *Cancer Cell Int* 2020;20(1):1–11. DOI: 10.1186/s12935-020-01672-3
18. Zhou J., Tang Z., Gao S. et al. Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies. *Front Oncol* 2020;10:188. DOI: 10.3389/fonc.2020.00188
19. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A. et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(7):399–416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217
20. Najafi M., Hashemi Goradel N., Farhood B. et al. Macrophage polarity in cancer: a review. *J Cell Biochem* 2019;120(3):2756–65. DOI: 10.1002/jcb.27646
21. Nyström H., Jönsson M., Nilbert M. et al. Immune-cell infiltration in high-grade soft tissue sarcomas; prognostic implications of tumor-associated macrophages and B-cells. *Acta Oncol* 2023;62(1):33–9. DOI: 10.1080/0284186X.2023.2172688
22. Seong G., D'Angelo S.P. New therapeutics for soft tissue sarcomas: overview of current immunotherapy and future directions of soft tissue sarcomas. *Front Oncol* 2023;13:1150765. DOI: 10.3389/fonc.2023.1150765
23. Cheng S., Li Z., Gao R., Xing B. et al. A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell* 2021;184(3):792–809. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.010
24. El-Kenawi A., Dominguez-Viqueira W., Liu M. et al. Macrophage-derived cholesterol contributes to therapeutic resistance in prostate cancer. *Cancer Res* 2021;81(21):5477–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-4028
25. Cassetta L., Pollard J.W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(12):887–904. DOI: 10.1038/nrd.2018.169
26. Fujiwara T., Yakoub M.A., Chandler A. et al. CSF1/CSF1R signaling inhibitor pexidartinib (PLX3397) reprograms tumor-associated macrophages and stimulates T-cell infiltration in the sarcoma microenvironment. *Mol Cancer Ther* 2021;20(8):1388–99. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0591
27. Lee C.H., Espinosa I., Vrijaldenhoven S. et al. Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1423–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1712
28. Nabeshima A., Matsumoto Y., Fukushi J. et al. Tumour-associated macrophages correlate with poor prognosis in myxoid liposarcoma and promote cell motility and invasion via the HB-EGF-EGFR-PI3K/Akt pathways. *BJ Cancer* 2015;112(3):547–55. DOI: 10.1038/bjc.2014.637
29. Oike N., Kawashima H., Ogoe A. et al. Prognostic impact of the tumor immune microenvironment in synovial sarcoma. *Cancer Sci* 2018;109(10):3043–54. DOI: 10.1111/cas.13769
30. Kather J.N., Hörner C., Weis C.A. et al. CD163+ immune cell infiltrates and presence of CD54+ microvessels are prognostic markers for patients with embryonal rhabdomyosarcoma. *Sci Rep* 2019;9(1):9211. DOI: 10.1038/s41598-019-45551-y
31. Minopoli M., Sarno S., Cannella L. et al. Crosstalk between macrophages and myxoid liposarcoma cells increases spreading and invasiveness of tumor cells. *Cancers* 2021;13(13):3298. DOI: 10.3390/cancers13133298
32. Qayoom H., Sofi S., Mir M.A. Targeting tumor microenvironment using tumor-infiltrating lymphocytes as therapeutics against tumorigenesis. *Immunol Res* 2023;71(4):588–99. DOI: 10.1007/s12026-023-09376-2
33. Badalamenti G., Fanale D., Incorvaia L. et al. Role of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with solid tumors: Can a drop dig a stone? *Cell Immunol* 2019;343:103753. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.01.013
34. Smolle M.A., Herbsthofer L., Granegger B. et al. T-regulatory cells predict clinical outcome in soft tissue sarcoma patients: A clinico-pathological study. *Br J Cancer* 2021;125(5):717–24. DOI: 10.1038/s41416-021-01456-0
35. Hemminger J.A., Iwenofu O.H. NY-ESO-1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker for myxoid and round cell liposarcomas among related mesenchymal myxoid neoplasms. *Mod Pathol* 2013;26(9):1204–10. DOI: 10.1038/modpathol.2013.65
36. Sorbye S.W., Kilvaer T., Valkov A. et al. Prognostic impact of lymphocytes in soft tissue sarcomas. *PLoS One* 2011;6(1):e14611. DOI: 10.1371/journal.pone.0014611
37. Pollack S.M., He Q., Yearley J.H. et al. T-cell infiltration and clonality correlate with programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2017;123(17):3291–304. DOI: 10.1002/ncr.30726
38. Nakajima K., Raz A. T-cell infiltration profile in musculoskeletal tumors. *J Orthop Res* 2021;39(3):536–42. DOI: 10.1002/jor.24890
39. Fujii H., Arakawa A., Utsumi D. et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes at primary sites as a possible prognostic factor of cutaneous angiosarcoma. *Int Journal Cancer* 2014;134(10):2393–402. DOI: 10.1002/ijc.28581
40. Van Erp A.E., Versleijen-Jonkers Y.M., Hillebrandt-Roeffen M.H. et al. Expression and clinical association of programmed cell death-1, programmed death-ligand-1 and CD8+ lymphocytes in primary sarcomas is subtype dependent. *Oncotarget* 2017;8(41):71371. DOI: 10.18632/oncotarget.19071
41. Nowicki T.S., Akiyama R., Huang R.R. et al. Infiltration of CD8 T cells and expression of PD-1 and PD-L1 in synovial sarcoma. *Cancer Immunol Res* 2017;5(2):118–26. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0148
42. Liu Y., Cao X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis. *J Mol Med* 2016;94(5):509–22. DOI: 10.1007/s00109-015-1376-x
43. D'Angelo S.P., Shoushtari A.N., Agaram N.P. et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Human Pathol* 2015;46(3):357–65. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.11.001
44. Li L.J., Shi Y.C., Luo M.X. et al. Effects of moxibustion on Treg cells in sarcoma microenvironment. *Journal of Integrative Medicine* 2021;19(3):251–7. DOI: 10.1016/j.joim.2021.02.001
45. Que Y., Xiao W., Guan Y.X. et al. PD-L1 expression is associated with FOXP3+ regulatory T-cell infiltration of soft tissue sarcoma and poor patient prognosis. *J Cancer* 2017;8(11):2018. DOI: 10.7150/jca.18683
46. Keung E.Z., Burgess M., Salazar R. et al. Correlative analyses of the SARC028 trial reveal an association between sarcoma-associated immune infiltrate and response to pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2020;26(6):1258–66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1824
47. Judge S.J., Darrow M.A., Thorpe S.W. et al. Analysis of tumor-infiltrating NK and T cells highlights IL-15 stimulation and TIGIT blockade as a combination immunotherapy strategy for soft tissue sarcomas. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001355. DOI: 10.1136/jitc-2020-001355
48. Sharonov G.V., Serebrowskaya E.O., Yuzhakova D.V. et al. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nature Rev Immunol* 2020;20(5):294–307. DOI: 10.1038/s41577-019-0257-x
49. Premkumar K., Shankar B.S. TGF- β R inhibitor SB431542 restores immune suppression induced by regulatory B–T cell axis and decreases tumour burden in murine fibrosarcoma. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70(1):153–68. DOI: 10.1007/s00262-020-02666-w
50. Tseng W.W., Malu S., Zhang M. et al. Analysis of the intratumoral adaptive immune response in well differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma. *Sarcoma* 2015;2015:547460. DOI: 10.1155/2015/547460

51. Sorbye S.W., Kilvaer T.K., Valkov A. et al. Prognostic impact of CD57, CD68, M-CSF, CSF-1R, Ki67 and TGF-beta in soft tissue sarcomas. *BMC Clin Pathol* 2012;12(1):1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0014611
52. Sorbye S.W., Kilvaer T.K., Valkov A. et al. Prognostic impact of peritumoral lymphocyte infiltration in soft tissue sarcomas. *BMC Clin Pathol* 2012;12(1):1–10. DOI: 10.1186/1472-6890-12-5
53. Lazar A.J., McLellan M.D., Bailey M.H. et al. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell* 2017;171(4):950–65. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.014
54. Sousa L.M., Almeida J.S., Fortes-Andrade T. et al. Tumor and peripheral immune status in soft tissue sarcoma: implications for immunotherapy. *Cancers* 2021;13(15):3885. DOI: 10.3390/cancers13153885
55. Ponzetta A., Carriero R., Carnevale S. et al. Neutrophils driving unconventional T cells mediate resistance against murine sarcomas and selected human tumors. *Cell* 2019;178(2):346–60. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.047
56. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16(9):582–98. DOI: 10.1038/nrc.2016.73
57. Joshi R.S., Kanugula S.S., Sudhir S. et al. The role of cancer-associated fibroblasts in tumor progression. *Cancers* 2021;13(6):1399. DOI: 10.3390/cancers13061399
58. LeBleu V.S., Kalluri R. A peek into cancer-associated fibroblasts: origins, functions and translational impact. *Dis Model Mech* 2018;11(4):dmm029447. DOI: 10.1242/dmm.029447
59. Erdogan B., Webb D.J. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochem Soc Trans* 2017;45(1):229–36. DOI: 10.1042/BST20160387
60. Kudo A., Yoshimoto S., Yoshida H. et al. Biological features of canine cancer-associated fibroblasts and their influence on cancer cell invasion. *J Vet Med Sci* 2022;84(6):784–91. DOI: 10.1292/jvms.22-0041
61. Feng C., Kou L., Yin P. et al. Excessive activation of IL-33/ST2 in cancer-associated fibroblasts promotes invasion and metastasis in ovarian cancer. *Oncol Lett* 2022;23(5):1–12. DOI: 10.3892/ol.2022.13278
62. Komohara Y., Takeya M. CAFs and TAMs: maestros of the tumour microenvironment. *J Pathol* 2017;241(3):313–5. DOI: 10.1002/path.4824
63. Harati K., Daigeler A., Hirsch T. et al. Tumor-associated fibroblasts promote the proliferation and decrease the doxorubicin sensitivity of liposarcoma cells. *Int J Mol Med* 2016;37(6):1535–41. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2556
64. Wright K., Ly T., Kriet M. et al. Cancer-associated fibroblasts: master tumor microenvironment modifiers. *Cancers* 2023;1(6):1899. DOI: 10.3390/cancers15061899
65. Huang H., Wang Z., Zhang Y. et al. Mesothelial cell-derived antigen-presenting cancer-associated fibroblasts induce expansion of regulatory T cells in pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2022;40(6):656–73. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.04.011
66. Mao X., Xu J., Wang W., Liang C. et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Mol Cancer* 2021;20(1):1–30. DOI: 10.1186/s12943-021-01428-1
67. Manzur M., Hamzah J., Ganss R. Modulation of the “blood-tumor” barrier improves immunotherapy. *Cell Cycle* 2008;7(16):2452–5. DOI: 10.4161/cc.7.16.6451
68. Lee C.T., Mace T., Repasky E.A. Hypoxia-driven immunosuppression: a new reason to use thermal therapy in the treatment of cancer? *Int J Hyperthermia* 2010;26(3):232–46. DOI: 10.3109/02656731003601745
69. Nordsmark M., Alsner J., Keller J. et al. Hypoxia in human soft tissue sarcomas: adverse impact on survival and no association with p53 mutations. *Br J Cancer* 2001;84(8):1070–5. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1728
70. Pouyssegur J., Dayan F., Mazure N.M. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006;441(7092):437–43. DOI: 10.1038/nature04871
71. Aggerholm-Pedersen N., Sørensen B.S., Overgaard J. et al. A prognostic profile of hypoxia-induced genes for localised high-grade soft tissue sarcoma. *Br J Cancer* 2016;115(9):1096–104. DOI: 10.1038/bjc.2016.310
72. Nyström H., Jönsson M., Werner-Hartman L. et al. Hypoxia-inducible factor 1α predicts recurrence in high-grade soft tissue sarcoma of extremities and trunk wall. *J Clin Pathol* 2017;70(10):879–85. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204149
73. Pakos E.E., Goussia A.C., Tsekeris P.G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas. *Anticancer Res* 2005;25(5):3591–6.
74. Yudoh K., Kanamori M., Ohmori K. et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in the tumour tissue as a prognostic factor of soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 2001;84(12):1610–5. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1837
75. Hayes A.J., Mostyn-Jones A., Koban M.U. et al. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma. *Br J Surg* 2004;91(2):242–7. DOI: 10.1002/bjs.4398
76. Tomlinson J., Barsky S.H., Nelson S. et al. Different patterns of angiogenesis in sarcomas and carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3516–22.
77. Tammela T., Zarkada G., Wallgard E. et al. VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation. *Nature* 2008;454(7204):656–60. DOI: 10.1038/nature07083
78. Yoon S.S., Segal N.H., Park P.J. et al. Angiogenic profile of soft tissue sarcomas based on analysis of circulating factors and microarray gene expression. *J Surg Res* 2006;135(2):282–90. DOI: 10.1016/j.jss.2006.01.023
79. Kilvaer T.K., Valkov A., Sorbye S.W. Fibroblast growth factor 2 orchestrates angiogenic networking in non-GIST STS patients. *J Transl Med* 2011;9:104. DOI: 10.1186/1479-5876-9-104
80. Rocchi L., Caraffi S., Perris R. et al. The angiogenic asset of soft tissue sarcomas: a new tool to discover new therapeutic targets. *Biosci Rep* 2014;34(6):e00147. DOI: 10.1042/BSR20140075

Вклад авторов

А.В. Лохонина, Э.Д. Джуманиязова, Д.Ш. Джалилова, А.М. Косырева, Г.Г. Казарян, Т.Х. Фатхудинов: обзор литературы по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

A.V. Likhonina, E.D. Jumaniyazova, D.Sh. Dzhaliylova, A.M. Kosyeva, G.G. Kazaryan, T.Kh. Fatkhudinov: literature review on the topic of the article, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Лохонина / A.V. Likhonina: <https://orcid.org/0000-0001-8077-2307>
 Э.Д. Джуманиязова / E.D. Jumaniyazova: <https://orcid.org/0000-0002-8226-0433>
 Д.Ш. Джалилова / D.Sh. Dzhaliylova: <https://orcid.org/0000-0002-1337-7160>
 А.М. Косырева / A.M. Kosyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6182-1799>
 Г.Г. Казарян / G.G. Kazaryan: <https://orcid.org/0000-0002-3532-983X>
 Т.Х. Фатхудинов / T.Kh. Fatkhudinov: <https://orcid.org/0000-0002-6498-5764>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-00003).
Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-00003).

Статья поступила: 13.12.2023. **Принята к публикации:** 15.01.2024.
Article submitted: 13.12.2023. **Accepted for publication:** 15.01.2024.