

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

Агаев Т., Титерина Е.К., Хорева М.В., Ганковская Л.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Рак печени занимает пятое место в мире среди всех видов рака и третье место среди смертей, связанных с раковыми заболеваниями. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является первичной, не включающей метастазы в печень из других участков и самой распространенной формой рака печени и одной из ведущих причин смерти от рака во всем мире. ГЦК включает генетически и морфологически гетерогенную группу злокачественных опухолей. ГЦК характеризуется гендерной предрасположенностью: она встречается у мужчин в 1,5 чаще, чем у женщин. Вирусные инфекции, такие как гепатит В и С, являются основными факторами риска развития ГЦК, но также в развитых странах неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), связанный с метаболическим синдромом и сахарным диабетом второго типа, становится все более часто встречаемым фактором риска развития заболевания. Механизмы, лежащие в основе развития ГЦК, основываются на генетических изменениях опухолевых клеток и их микроокружения. В последнее время роль изменений в микроокружении опухоли привлекает большее внимание и становится ключевой характеристикой в патогенезе ГЦК на всех стадиях злокачественного процесса. Гепатоциты имеют тесную связь с иммунными клетками, так как в печени помимо гепатоцитов присутствуют клетки Купфера, клетки миелоидного ряда (дендритные клетки, моноциты и нейтрофилы) и другие типы клеток (Т- и В-лимфоциты, НК и НКТ и т. д.). Выделяемые различными иммунными клетками печени цитокины оказывают влияние на процессы в печени, такие как развитие воспаления и рака. Хроническое воспаление возникает в результате постоянных стимулов или недостатков в механизмах разрешения воспаления. Его ключевые особенности включают инфильтрацию иммунных клеток, наличие медиаторов воспаления и дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, приводящих к возникновению агрессивного ангиогенеза и ремоделирования тканей, что в свою очередь приводит к озлокачествлению процесса. На данный момент существуют несколько подходов в лечении ГЦК в зависимости от стадии заболевания. Иммуноterapia и ее комбинации показали положительную динамику, и дальнейшие исследования в этой области помогут в борьбе на терминальных стадиях ГЦК. Разнообразные цитокины и их функции в развитии ГЦК являются предметом настоящего обзора.

Ключевые слова: рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, цитокины, интерлейкины

Адрес для переписки:

Агаев Туран Ага Ровшан оглы
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1.
Тел.: 8 (977) 488-93-94.
E-mail: turan_aghayev@yahoo.com

Address for correspondence:

Aghayev Turan
N. Pirogov Russian National Research Medical University
117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianov str., 1.
Phone: 7 (977) 488-93-94.
E-mail: turan_aghayev@yahoo.com

Образец цитирования:

Т. Агаев, Е.К. Титерина, М.В. Хорева,
Л.В. Ганковская «Роль цитокинов при
гепатоцеллюлярной карциноме» // Медицинская
иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 889-902.
doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2512
© Агаев Т. и соавт., 2022

For citation:

T. Aghayev, E.K. Titerina, M.V. Khoreva, L.V. Gankovskaya
“Role of cytokines in hepatocellular carcinoma”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022,
Vol. 24, no. 5, pp. 889-902.
doi: 10.15789/1563-0625-ROC-2512
DOI: 10.15789/1563-0625-ROC-2512

ROLE OF CYTOKINES IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Aghayev T., Titerina E.K., Khoreva M.V., Gankovskaya L.V.

N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Liver cancer ranks No. 5 in the world among all types of cancer and takes 3rd position among cancer-related deaths. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary malignancy which does not include liver metastases from other sites. It is the most common form of liver cancers, and one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. HCC includes genetically and morphologically heterogeneous group of malignant tumors. HCC is characterized by a gender predisposition, namely, it occurs in men 1.5-fold more often, than in women. Viral infections such as hepatitis B and C are major risk factors for HCC. Moreover, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) associated with metabolic syndrome and type 2 diabetes also becomes an increasingly common risk factor in developed countries. The mechanisms underlying the development of HCC are based on genetic changes in tumor cells and their microenvironment. Recently, the role of changes in the tumor microenvironment has drawn more attention, thus becoming the key characteristic in the HCC pathogenesis at all stages of the malignant process. Hepatocytes have a close relationship with immune cells, since in the liver, in addition to hepatocytes, there are Kupffer cells, myeloid cells (dendritic cells, monocytes and neutrophils) and other types of immune cells (T and B lymphocytes, NK and NKT, etc.). Cytokines released by various immune cells in the liver may influence liver processes, e.g., inflammation and carcinogenesis. Chronic inflammation results from persistent stimulation, or deficiencies of anti-inflammatory mechanisms. Its key features include immune cell infiltration, presence of inflammatory mediators, and imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines leading to aggressive angiogenesis and tissue remodeling which, in turn, promotes the malignant process. Currently, there are several approaches to the HCC treatment which depend on the stage of the disease. Immunotherapy and its combinations have shown positive advances, and further research in this area will provide therapeutic options at the terminal stages of HCC. A variety of cytokines and their functions in HCC development are discussed in the present review article.

Keywords: liver cancer, hepatocellular carcinoma, cytokines, interleukins

Введение

Первичный рак печени включает гетерогенную группу злокачественных опухолей, которые не включают метастазы в печень из других участков. Гепатоцеллюлярная карцинома печени (ГЦК), или рак печени, представляет собой первичную опухоль печени. В настоящее время ГЦК является пятой по распространенности причиной рака в мире и занимает третье место по причинам смерти от всех видов рака [83]. В Российской Федерации на 2018 год 3,5% от общего количества смертей от злокачественных новообразований пришлось на ГЦК, и у мужчин рак печени встречается в 1,5 раза чаще, чем у женщин [1, 2]. Пятилетняя выживаемость при ГЦК составляет около 18% [28]. В западных странах заболеваемость ГЦК у взрослого населения увеличивается, в то время как в азиатском регионе тенденции медленно снижаются [18]. Средний возраст больных ГЦК в РФ составляет 60–65 лет [2].

Гепатоцеллюлярная карцинома гораздо чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В РФ уровень смертности от рака печени увеличился на

36% у мужчин (с 5,5 до 7,5 смертей на 100 тыс. человек) и на 27% у женщин (с 3,7 до 4,7 смертей на 100 тыс. человек) в период с 2010 по 2018 год [1]. Во многом это, вероятно, связано с нарастающим количеством факторов риска. К основным факторам риска ГЦК относятся хроническое употребление алкоголя, инфицирование вирусом гепатита В или С (ВГВ и ВГС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), связанный с диабетом второго типа и ожирением, а также воздействие афлатоксина В1. Более того, ГЦК встречается примерно у 85% пациентов с диагнозом «цирроз печени» [20].

Единого мнения по поводу клетки, от которой происходит ГЦК, нет, она может быть стволовой клеткой печени, зрелым гепатоцитом, обладающим значительной пластичностью, или временной популяцией [67, 71]. Потеря TP53 может привести к дедифференцировке, что позволяет клеткам бесконтрольно размножаться и приобретать онкогенные изменения, например, в сигнальном пути Wnt-β-катенин. Также сигнальный путь mTOR, участвующий в клеточном метаболизме и пролиферации, активируется при

ГЦК, способствуя развитию, прогрессированию и распространению опухоли [21]. Активация теломеразы через мутации теломеразной обратной транскриптазы (TERT) и вирусные вставки являются наиболее распространенными соматическими генетическими трансформациями гепатоцитов как в нормальной, так и циррозной печени, которые наблюдаются при ГЦК [66].

Системное потребление алкоголя, хронические вирусные гепатиты и НАСГ приводят к прогрессированию заболеванию печени вплоть до цирроза, на фоне которого у 90% развивается ГЦК [75]. Ожирение является причиной развития рака во многих органах [82]. Данные показывают, что жировая болезнь и ее терминальная стадия – НАСГ печени – становится ведущей причиной ГЦК на Западе [19]. НАСГ – это некровоспалительная реакция, возникающая при повреждении гепатоцитов липидами, при которой накопление жира сопровождается воспалением и повреждением, что связано с повышенным риском развития цирроза печени и ГЦК [46]. НАСГ способствует ГЦК посредством различных механизмов: метаболического и окислительного стресса, патологических хронических воспалительных реакций и измененной иммунной функции клеток [5]. Нарушение в процессе метаболизма жирных кислот в гепатоцитах может вызвать повреждение ДНК, вследствие увеличения количества активных форм кислорода, которые образуются в результате митохондриальной дисфункции, также изменение в метаболизме холестерина может способствовать продукции проонкогенных лигандов ядерных рецепторов [54]. НАСГ, диетическое и/или генетическое ожирение являются мощными стимуляторами возникновения и прогрессирования ГЦК у мышей [55]. ГЦК, индуцированная НАСГ или ожирением, зависит от усиленной продукции опухолью цитокинов IL-6 и TNF, которые вызывают воспаление печени и активацию онкогенного транскрипционного фактора STAT3 [26].

Традиционно диагноз «ГЦК» устанавливается на основании цитологического или гистологического анализа. Биопсия печени обычно не проводится при ГЦК, поскольку процедура связана с риском разрыва опухоли и кровотечения, а также с ложноотрицательным результатом при невозможности получить ткань из соответствующего участка. У пациентов с циррозом печени диагноз «ГЦК» может быть поставлен благодаря специфическим для ГЦК рентгенологическим особенностям во время сосудистой перфузии контрастом и визуализации поперечного сечения с помощью КТ и МРТ [47]. Также одной из рекомендуемых стратегий наблюдения является

полугодичное ультразвуковое исследование и анализ крови на α -фетопротеин или его отсутствие. α -фетопротеин представляет собой сывороточный гликопротеин, его повышенный уровень в сыворотке крови типичен для распространенной ГЦК [76].

Одной из тактик лечения является резекция, которая проводится пациентам с солитарной опухолью на ранней стадии, независимо от опухоли, при сохранной функции печени и отсутствии клинически значимой портальной гипертензии [90]. У таких пациентов резекция связана с выживаемостью более 60% в течение 5 лет, однако до 70% пациентов имеют рецидив опухоли через 5 лет [47]. У пациентов с ограниченной опухолевой массой, которые не являются кандидатами на резекцию, может быть выполнена трансплантация печени [49]. Пациенты с опухолью на ранней стадии, не соответствующие критериям хирургической резекции, подходят для микроволновой абляции опухоли, криоабляции или абляции с помощью инъекции этанола [20]. Когда опухоль не может быть удалена хирургически или пациент с ГЦК ожидает трансплантацию печени, может быть проведена трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), при которой блокируется печеночная артерия для замедления притока крови к опухоли [58].

У пациентов на поздних стадиях ГЦК с сохраненной функцией печени в качестве терапии применяют системную химиотерапию, препаратом первой линии является сорафениб или лenvатиниб [42, 85]. На основании положительных данных исследования фазы III, препараты (регографениб и рамуцирумаб) одобрены для лечения ГЦК в качестве препаратов второй линии после прогрессирования на фоне сорафениба [23, 77].

Хроническое воспаление может активировать факторы транскрипции (например, NF- κ B, STAT3), которые являются ключевыми регуляторами воспалительной реакции, такой как продукция цитокинов, и, как следствие, развитие ГЦК. Активация воспалительных сигналов вследствие хронического повреждения печени приводит к некровоспалению (активации иммунных клеток, изменению иммунологических сигналов, сигналов выживания и пролиферации и стимулированию фиброза печени) и, впоследствии, к индукции онкогенеза. В настоящее время роль потери иммунотолерантности, субпопуляции иммунных клеток и выделяемые ими цитокины, участвующие в хроническом повреждении печени, активно изучаются и исследуются как потенциальная мишень для лечения ГЦК.

Для достижения снижения случаев заболеваемости ГЦК необходимо работать в различных на-

правлениях: проводить профилактику инфекции ВГВ и ВГС, лечение хронических воспалительных процессов в печени и вирусных гепатитов, снижение воздействия диетических и метаболических факторов риска и улучшение диагностики и терапии.

Цитокины и гепатоцеллюлярная карцинома

Известно, что хроническое воспаление, вызванное микроокружением опухоли, вызывает инициацию, пролиферацию, прогрессирование, метастазирование и терапевтическую резистентность рака. Микроокружение опухоли способствует секреции различных цитокинов при различных типах и стадиях рака. Эти цитокины могут ингибировать развитие опухоли или, наоборот, могут способствовать хроническому воспалению, которое поддерживает рост опухоли как аутокринным, так и паракринным образом, что связано с неблагоприятными исходами рака. Цитокины принято разделять на две большие группы: провоспалительные и противовоспалительные. Таким образом, у цитокинов в контексте раковых заболеваний двойственная роль. Врожденная и адаптивная иммунные системы, несомненно, важны для обнаружения и элиминации трансформированных клеток. Однако этот процесс нарушается при некровоспалении, и противовоспалительные цитокины (например, IL-10 и TGF- β) подавляют надлежащие противоопухолевые иммунные ответы.

В норме здоровая взрослая печень имеет активную и сложную цитокиновую среду. Нарушения в регуляции контроля иммунологической сети печени приводят к хроническому воспалительному процессу, которое в свою очередь тесно связано с развитием рака. ГЦК является типичным раком, связанным с воспалением. При ГЦК цитокины играют роль в различных аспектах образования и обнаружения опухолей. Молекулы интерлейкинов могут играть ключевую роль в прогрессировании ГЦК, но понимание системных взаимосвязей между интерлейкинами и ГЦК остается сложной задачей. Ключевые элементы хронического воспаления при канцерогенезе способствуют компенсаторной пролиферации трансформированных гепатоцитов, инфильтрации иммунных клеток (опухоль-ассоциированные макрофаги, незрелые миелоидные клетки, Т-клетки), наличию медиаторов воспаления, дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов, а также возникновению ангиогенеза и ремоделирования ткани. Острые и хронические заболевания печени являются заболеваниями, обусловленными цитокинами, поскольку несколько провоспалительных цитокинов (IL-1 α ,

IL-1 β , TNF и IL-6) играют решающую роль в воспалении, стеатозе, фиброзе и развитии рака [55].

После образования ГЦК цитокины, высвобождаемые опухолью, соседними неопухолевыми клетками или иммунными клетками, могут воздействовать на злокачественное поражение, способствуя выживанию опухоли с помощью множества механизмов [22]. Большинство провоспалительных цитокинов (например, IL-1, IL-6, TNF), продуцируемых либо иммунными клетками хозяина, либо самими опухолевыми клетками, способствуют развитию опухоли. Однако проапоптотические и противовоспалительные (IL-10 и TGF- β) цитокины обычно препятствуют развитию и росту опухоли [40]. Кроме того, эти цитокины могут воздействовать на микроокружение опухоли, вызывая ускользание от иммунного ответа и метастазирование [15].

Одним из основных компонентов иммуносупрессивной среды при ГЦК является цитокиновый хаос. Несколько методов лечения направлены на изменение среды цитокинов для лечения ГЦК. Кроме того, было проведено несколько клинических испытаний с использованием цитокин-индуцированных клеток-киллеров (CIK) [38]. CIK представляют собой аутологичные периферические мононуклеарные клетки, созданные *ex vivo* путем инкубации с цитокинами, включая IFN γ , IL-1, IL-2 и антитела против CD3. Эти клетки обходят иммунный прайминг и активацию Т-клеток и способны непосредственно нацеливаться на злокачественные клетки. Ученые проанализировали ранее опубликованные данные о терапии CIK и продемонстрировали, что терапия CIK улучшает общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, общую частоту ответа и качество жизни [44]. Однако исследование фазы III с участием 200 пациентов, рандомизированных в группе адьювантной терапии CIK или плацебо, продемонстрировало увеличение времени до рецидива без улучшения выживаемости и признаков заболевания или общей выживаемости [84]. Ожидаются клинические испытания других системных иммуномодуляторов и CIK [41].

TGF- β является одним из основных цитокинов, связанных с фиброгенезом и ангиогенезом при ГЦК. Однако данные свидетельствуют о том, что его роль заключается в первую очередь в качестве иммуносупрессора за счет модуляции клеток Treg [70]. Одно исследование предоставило многообещающие данные об ингибиторе TGF- β 1 у пациентов с терминальными стадиями ГЦК [29]. Продолжаются клинические испытания, в том числе галунисертиб, ингибитор TGF- β 1, в комбинации с сорафенибом или рамуцирумабом,

ниволумаб или стереотаксическая лучевая терапия тела.

Все вышеописанные клинические исследования подчеркивают важность роли цитокинов при лечении ГЦК.

Интерлейкин-1 β

Регуляторный провоспалительный цитокин интерлейкин-1 β (IL-1 β) продуцируется иммунными клетками (клетки-супрессоры миелоидного происхождения), а также опухолевыми клетками при различных типах рака (рак груди, легких, шейки матки, желудка и ГЦК [59]). IL-1 β связывается с рецептором IL-1R и IL-1ra, и после структурного изменения связывается с IL-1R3 [13]. Полученный трехмерный комплекс сближается с TIR-доменами каждой из цепей, далее MyD88 связывается с этими доменами. Данная связь запускает киназный каскад, который дает сильный провоспалительный сигнал с последующей активацией NF- κ B.

Роль IL-1 β в карциногенезе была показана в исследовании на мышинной модели с использованием нокаутированных IL-1 β и мышей дикого типа [33]. Было продемонстрировано, что у мышей дикого типа развитие и рост опухолей, инвазия и метастазирование химически-индуцированных опухолей развивались быстрее, чем у мышей с дефицитом IL-1 β .

Другой группой было продемонстрировано, что гиперэкспрессия/патологическое повышение уровня IL-1 β у животных также обеспечивает прямую связь IL-1 β , клеток-супрессоров миелоидного происхождения и канцерогенеза [75]. Помимо этого, IL-1 β вызывает экспрессию цитидиндезаминазы (член семейства ДНК и РНК цитозиндезаминаз), которая вводит мутации в связанные с раком гены, такие как TP53 и MYC, и тем самым способствует гепатоканцерогенезу [87]. Из этих исследований можно заключить, что IL-1 β является непосредственным участником процесса онкогенеза.

IL-1 β оказывает сильное биологическое воздействие на печень, включая отложение жира в гепатоцитах, сенсбилизацию к гибели гепатоцитов и, что очень важно, усиление воспалительного каскада [73]. Одним из описанных выше факторов риска развития ГЦК является метаболический синдром, которому свойственно хроническое воспаление, изменения окислительно-восстановительных реакций и накопление свободного холестерина в организме. Нарушение метаболического гомеостаза при ожирении приводит к перегрузке липидами гепатоцитов и адипоцитов, провоцируя нарушение в эндоплазматическом ретикулуме и выработку сигнальных молекул воспаления [27]. Накопление клетками

холестерина связано с воспалением и фиброзом печени, что приводит к активации инфламмосомы NLRP3 и дальнейшей выработке IL-1 β , данный процесс запускает воспалительный каскад, включая выработку IL-6, который оказывает митогенное действие на гепатоциты и способствует развитию ГЦК [50].

В исследовании сыворотки крови у пациентов с ГЦК было показано значительное повышение уровня IL-1 β в сравнении с контрольной группой [88]. Также в генетическом исследовании пациентов с ГЦК была обнаружена связь между IL-1 β и патогенеза ГЦК и сделано предположение, что IL-1 β является не только фактором плохого прогноза у пациентов, но и потенциально может быть использован как маркер прогнозирования течения заболевания [74].

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой цитокин с разнообразным спектром биологической активности в иммунной регуляции, воспалении и онкогенезе [30]. IL-6 продуцируется и секретируется различными типами клеток (активированными макрофагами, Т-клетками), а также и опухолевыми клетками [34]. Сигналинг IL-6 происходит через гетеродимерный комплекс IL-6R/gp130, и это взаимодействие вызывает активацию JAK-киназ и нижестоящих эффекторов STAT3, SHP-2/Pas и PI3K/AKT. IL-6 связан с агрессивным ростом опухоли и вырабатывается в ответ на терапию при многих типах рака, усугубляя процесс канцерогенеза [63]. IL-6 участвует в пролиферации и дифференцировке опухолевых клеток и, как было установлено, содержится в сыворотке и опухолевых тканях при ГЦК [10]. В исследованиях было показано, что высокая концентрация циркулирующего IL-6, выявленная у пациентов, связана с высоким риском развития ГЦК и прогрессированием заболевания [3]. Во время хронического воспаления печени IL-6 вносит геномную нестабильность и повреждение ДНК, приводящее к усилению мутагенеза и ускорение канцерогенеза в печени [35].

Экспрессия IL-6, активирующих STAT3, повышается при заболеваниях печени и ГЦК. На животных моделях было показано, что полученный из миелоидных клеток IL-6 является непосредственным участником механизма гепатоканцерогенеза, индуцированным клетками-предшественниками, и гепатоканцерогенеза, связанного с ожирением [55]. Эксперименты *in vivo*, проведенные на мышинной модели ГЦК с диэтилнитрозамином (DEN) с гепатоцит-специфическим нокаутом IL-6R/gp130, продемонстрировали снижение количества опухолевых очагов и макрофагов печени по сравнению с контрольной

ной группой, что подтверждает роль IL-6 в образовании ГЦК [24]. Исследования на мышинных моделях ГЦК продемонстрировали, что изолированные клетки-предшественники ГЦК могут вызывать рак с продолжающимся повреждением печени и что эти клетки способствуют собственному росту и прогрессированию в сторону злокачественных новообразований посредством аутокринной выработки и передачи сигналов IL-6 [25].

Пациенты с высоким уровнем циркулирующего IL-6 обычно имеют плохой прогноз и малую выживаемость, в то время как более низкий уровень IL-6 связан с лучшим ответом на терапию. Оверэкспрессия IL-6 увеличивает метастатический потенциал опухолевых клеток с преимущественными метастазами в брюшную полость [60]. Таким образом, экспериментальные данные, полученные на животных моделях и анализе ГЦК у человека, доказывают канцерогенное действие IL-6 в патогенезе ГЦК.

Фактор некроза опухоли-альфа

Впервые изолированный в 1984 году фактор некроза опухоли альфа (TNF α) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами, контролирует популяцию воспалительных клеток, опосредует многие аспекты воспалительного процесса и отвечает за широкий спектр сигнальных событий в клетках, ведущих к некрозу или апоптозу, важен для устойчивости к инфекциям и раку [65]. Связывание лиганда TNF α с рецептором TNF (TNFR1) инициирует провоспалительные и проапоптотические сигнальные каскады [7]. Провоспалительные сигнальные пути стимулируются активацией либо NF- κ B, либо MAPK. Несмотря на название, TNF α играет важную роль на ранних этапах образования опухоли, регулируя каскад цитокинов, хемокинов и проангиогенную активность. Таким образом, TNF α может быть одним из способов, с помощью которых воспаление действует как промотор опухоли. Высокий уровень провоспалительного TNF α был связан с канцерогенезом. Таким образом, блокирующие антитела, которые обладают значительной терапевтической эффективностью при других воспалительных заболеваниях, могут найти применение в терапии рака [69].

Канцерогенная активность TNF α опосредуется его способностью активировать провоспалительный фактор транскрипции NF- κ B, который регулирует экспрессию генов, связанных с выживанием, пролиферацией, инвазией, ангиогенезом и метастазированием опухолевых клеток [8]. Несколько типов опухолевых клеток конститутивно экспрессируют TNF α , включая

рак яичников, рак груди, рак печени и другие, что приводит к эндогенной стимуляции опухолевого роста. Провоспалительный TNF α продуцируется в ответ на повреждение ткани и связан с увеличением клеточного цикла и окислительным стрессом за счет образования 8-оксодезоксигуанозина, установленного маркера повреждения ДНК, связанного с хроническим гепатитом в организме человека [81].

Гепатоциты несут множество рецепторов цитокинов, таких как IL-1, TNF α и IL-6. Было обнаружено, что уровень TNF α выше у пациентов с циррозом, острым или хроническим гепатитом по сравнению со здоровыми пациентами [16]. В исследовании на мышинной модели химически индуцированного карциногенеза мыши, получавшие диету с высоким содержанием жиров (HFD), демонстрировали более высокие уровни IL-6 и TNF α и у них развивалось больше ГЦК в модели DEN, чем у мышей, получавших обычную диету [55]. Соответственно, мыши с дефицитом IL-6 или рецептора TNF демонстрировали пониженный гепатоканцерогенез после в модели DEN и HFD, что также сопровождалось пониженной экспрессией STAT3. Кроме того, нарушение передачи сигналов IL-6 снижает уровни TNF α , вызванные ожирением, и наоборот, подтверждая важную роль IL-6 и TNF α в стимулировании индуцированного HFD воспаления печени и канцерогенеза. Исследования пациентов с ГЦК до и после гепатэктомии продемонстрировали увеличение уровня TNF α , особенно у пациентов с рецидивом [52]. В другом исследовании более высокие уровни TNF α у пациентов были обнаружены в тканях, окружающих опухоль и метастазах в печени, чем в самой опухоли [14].

Роль TNF α в иммунологических, онкологических и метаболических заболеваниях становится все более очевидной, поэтому он становится активной мишенью для разработки лекарств с противоопухолевым терапевтическим потенциалом, на что указывает недавнее одобрение и расширение рынка блокаторов TNF α .

Интерлейкин-10

Противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (IL-10), представляющий собой димер, связывающийся с рецептором IL-10R, активирует STAT3, необходимый для иммуносупрессивного действия, уменьшая выработку медиаторов воспаления и ингибируя презентацию антигена [61]. IL-10 продуцируется активированными моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и лимфоцитами [62].

Роль IL-10 в патогенезе и развитии опухолей на данный момент крайне противоречива и обладает двойственным действием, либо стимулируя

иммунный ответ, либо приводя к его подавлению при раке. В самом начале формирования опухоли IL-10 преимущественно стимулирует уничтожение раковых клеток посредством NK и цитотоксических Т-клеток. Однако, если раковые клетки выживают, они начинают самостоятельно экспрессировать IL-10R, продукция IL-10 в микроокружении опухоли в основном действует как мощный промотор рака. Многочисленные исследования на различных формах рака (например, меланома и рак легких) показали положительную корреляцию между уровнями IL-10 (как в сыворотке, так и внутри опухоли) и плохим прогнозом для пациента. Также в исследованиях было показано, что IL-10 продуцируется самими опухолевыми клетками, таким образом, связь рака и экспрессия IL-10 является механизмом ухода от иммунного надзора [64].

В исследовании была показана высокая экспрессия IL-10 в опухолях у пациентов с ГЦК в сравнении со здоровыми тканями вокруг опухолей и здоровыми индивидами [9]. Помимо этого, было показано, что повышение IL-10 и, возможно, других цитокинов коррелирует с прогрессированием заболевания. IL-10 являются важными модуляторами в развитии и прогрессировании ГЦК [88].

В метаанализе были показаны повышенные уровни IL-10 у пациентов с ГЦК по сравнению с пациентами с циррозом и здоровыми людьми из контрольной группы, которые могут указывать на значительную роль этого цитокина в повышенном риске ГЦК, но отсутствие значительной разницы в уровнях между ГЦК и гепатитом делает это ненадежный онкомаркер в последнем [68].

Была исследована клиническая значимость послеоперационного противовоспалительного уровня IL-10 у пациентов с резекцией ГЦК. Уровни IL-10 были значительно выше при ГЦК, чем у здоровых людей. Пациенты с высоким уровнем IL-10 имели худшую выживаемость без признаков заболевания, и многомерный анализ показал, что IL-10 может быть маркером исхода пострезекции у пациентов с ГЦК [17].

Интерлейкин-12

Семейство цитокинов интерлейкин-12 (IL-12) включает IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35 [77]. IL-12 связывается с рецептором IL-12 (IL-12R), состоящий из цепей рецептора IL-12 β -1 (IL-12R β 1) и рецептора IL-12 β -2 (IL-12R β 2), обе они также имеют гомологию с gp130, передача сигналов осуществляется через JAK/STAT. IL-12 продуцируется естественными киллерами (NK), Т-клетками, дендритными клетками (ДК) и макрофагами. IL-12 обладает важными регуляторными функциями, которыми связывает врожденный и адап-

тивный иммунитет, и, кроме того, описывается в качестве иммунного адьюванта для иммунотерапии инфекционных и злокачественных заболеваний. Основная функция IL-12 заключается в стимуляции дифференцировки Th1-клеток, увеличивает активацию и цитотоксичность NK-клеток, CD8⁺ и CD4⁺Т-клеток, ингибирует или перепрограммирует иммуносупрессивные клетки, такие как опухолеассоциированные макрофаги и супрессорные клетки миелоидного происхождения [80].

Исследования показали, что IL-12 может играть жизненно важную роль в лечении многих заболеваний, таких как вирусные и бактериальные инфекции, а также рак. Высокий уровень IL-12 связаны с хроническими заболеваниями печени, преимущественно встречаются у пациентов с циррозом печени, хроническим гепатитом и положительной реакцией на вирус гепатита В [72].

Несмотря на то, что IL-12 является противоопухолевым цитокином, считается, что он не способен непосредственно ингибировать рост опухолей. Противоопухолевое действие IL-12 проявляется при его непосредственном присутствии в месте расположения опухоли, под действием которого опосредуется Th1-тип иммунного ответа. В последнее время IL-12 стал одним из самых изучаемых цитокинов, опосредующих противоопухолевую активность. Среди различных иммунотерапевтических подходов IL-12 особенно привлекателен из-за его превосходных противоопухолевых эффектов, которые были продемонстрированы как в доклинических, так и в клинических исследованиях.

Важную роль в канцерогенезе и основным компонентом солидных опухолей являются рециркулируемые из циркулирующих моноцитов макрофаги. В исследовании было показано, что моноциты с избыточной экспрессией IL-12 могут направленно дифференцироваться в уничтожающие опухолевые клетки макрофагов M1 и ингибировать рост ГЦК в микроокружении опухоли путем снижения регуляции STAT3 [78]. Также было продемонстрировано, что при внутрипеченочной доставке IL-12 с помощью генетически модифицированных *in vitro* для экспрессии IL-12 клеток у BALB/c мышей позволяло макрофагам и лимфоцитам быстро инфильтровать, что приводило к подавлению опухолевого роста [56]. Местные лимфоциты и ангиогенез оказывают важное влияние на противоопухолевую активность IL-12, что делает его важным кандидатом для лечения ГЦК [43].

В исследовании противоопухолевый ответ IL-12 был продемонстрирован на мышинной мо-

дели ГЦК с использованием аденовирусного вектора, несущего IL-12 (Adv-IL-12). Adv-IL-12 вызывал регрессию опухоли и был связан с иммунным инфильтратом, потенциально участвующим в ингибировании ангиогенеза [4]. Такой же эффект показан в исследовании с первичной ГЦК, вызванной вирусом гепатита у сурков. Терапия с Adv-IL-12 вызвала регрессию опухоли и повышение уровней CD4 и CD8Т-клеток и IFN γ [57].

Терапия с помощью IL-12 часто сопровождается побочными эффектами особенно из-за высокой индукции IFN γ [36]. Для снижения нежелательных эффектов и оптимизации терапевтической эффективности на мышинной модели ГЦК было показано, что комбинированная терапия IL-12 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) оказывает более сильное противоопухолевое действие и снижает выраженность побочных эффектов [79]. ГЦК на ранних стадиях и при неоперабельных опухолях при локализованном введении IL-12 в сочетании с резекцией может помочь усилить эффект терапии и контроль над опухолью [53].

Всплеск иммунотерапии на основе IL-12, а также разные комбинированные подходы могут сыграть важную роль в иммунотерапии ГЦК в ближайшем будущем.

Трансформирующий ростовой фактор- β

Трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β) – цитокин, обладающий плейотропной активностью, секретируется иммунными и опухолевыми клетками и при этом обладает двойственным действием при раке как опухолевый супрессор и промотор. Семейство цитокинов TGF- β существует в нескольких формах (например, TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3). Сигналинг TGF- β происходит посредством его связывания с рецептором T β RII, затем TGF- β активирует киназу T β RI, что приводит к фосфорилированию SMAD2 и SMAD3. Впоследствии активированные SMAD2 и SMAD3 образуют олигомерные комплексы с SMAD4 и далее транслоцируются в ядро, где напрямую связываются с SMAD-связывающим элементом (SBE) и рекрутируют котранскрипционные факторы для трансактивации или подавления генов-мишеней [48]. Практически все типы клеток человека реагируют на TGF- β . Несмотря на то, что сигнальный путь TGF- β играет важную роль во многих биологических процессах таких как рост, дифференцировка, апоптоз и миграция клеток и их микроокружение, его регуляция способна привести к иницированию и прогрессированию рака [89]. Но, будучи генетически нестабильными, раковые

клетки обладают способностью избегать или, что еще хуже, искажать подавляющее влияние пути TGF- β .

Во время канцерогенеза в опухоль инфильтрируют различными типами клеток (лейкоциты, макрофаги, клетки-предшественники эндотелиальных, мезенхимальных и миелоидных клеток), которые становятся источником TGF- β , который ведет к прогрессированию опухолевого роста и способствует метастазированию [86]. Способность злокачественных опухолей пролиферировать в присутствии биологически активного TGF- β была показана в *in vivo* исследовании. Кроме того, наличие TGF- β способствует росту злокачественных клеток-клонов, устойчивых к TGF- β -опосредованной остановке клеточного цикла.

Хроническое воспаление печени, которое, например, вызывается при хроническом вирусном гепатите, играет важную роль в развитии рака печени, так как происходят изменения в сигнальном пути TGF- β , приводящие к увеличению риска развития ГЦК [45]. Активация TGF- β при ГЦК была продемонстрирована *in vivo*, на ГЦК в модели DEN, которую можно заблокировать с использованием ингибитора киназы рецептора I TGF- β , что привело к снижению неогенеза и росту опухоли, как было показано в *in vitro* исследовании на клетка ГЦК человека [70]. Исследования сыворотки крови у пациентов с циррозом печени и ГЦК показали увеличение уровня TGF- β в сравнении с контрольной группой, таким образом авторы предположили, что такое увеличение TGF- β у пациентов может быть использовано как маркер для прогнозирования риска развития ГЦК на ранних стадиях [31].

Клиническое значение роли TGF- β в развитии ГЦК становится все более ясными, что дает понимание сложного процесса онкогенеза и терапевтического потенциала.

Интерферон- γ

Интерферон- γ (IFN γ) – это воспалительный цитокин, который играет важную роль в индукции и модуляции ряда иммунных ответов. Связывание IFN γ с его родственными рецепторами вызывает изменение конформации рецептора, позволяя рекрутировать JAK1 и JAK2 в рецепторный комплекс [12]. Связывание IFN γ вызывает фосфорилирование JAK2, которое дополнительно трансфосфорилирует JAK1. Это, в свою очередь, вызывает изменение конформации рецептора, создающего стыковочный сайт для STAT1. Кроме того, JAK2 фосфорилирует фактор транскрипции STAT1. IFN γ в основном секретируется активированными Т-клетками и естественными клетками-киллерами (NK) и может способство-

вать активации макрофагов, опосредовать противовирусный и антибактериальный иммунитет, усиливать презентацию антигена, управлять активацией врожденной иммунной системы и координировать процесс клеточной пролиферации и апоптоза [11].

IFN γ представляет собой плейотропный цитокин, который долгое время считался важной эффекторной молекулой противоопухолевого иммунитета, способной подавлять рост опухоли с помощью различных механизмов. Однако IFN γ не только контролирует начало и прогрессирование опухоли, но также формирует иммуногенность опухоли и способствует росту опухолевых клеток с иммунными ускользающими свойствами. Повышенные уровни IFN γ связывают с прогрессированием заболевания и дисфункцией печени. Исследования пациентов с фиброзом и циррозом печени, ГЦК и здоровых индивидов показали увеличение уровня IFN γ и корреляцию между его уровнями и тяжестью заболевания печени [6]. Было показано, что большинство пациентов с ГЦК продуцировало меньшее количество IFN γ , чем у здоровых людей, и никакой разницы в продукции IFN γ не наблюдалось у пациентов с низким и высоким уровнями репликации HBV [51].

IFN γ при ГЦК оказывает прямое токсическое действие на раковые клетки, так и антиангиогенную активность [76]. IFN γ был идентифицирован как опухолевый супрессор НСС через регуляцию апоптоза и прогрессирования клеточного цикла. Исследования пациентов с циррозом печени и ГЦК показали меньшую концентрацию IFN γ без существенной разницы между группами с циррозом и контрольной группой, а также более высокий риск рецидива опухоли после лечения, таким образом, IFN γ может отражать противоопухолевый иммунитет хозяина и может быть потенциальным маркером рецидива ГЦК после лечебного лечения [37]. При ГЦК пациенты с более низким уровнем IFN γ в сыворотке или наименьшей экспрессией рецептора IFN γ в раковых тканях обычно имеют больший размер опухоли, более высокие метастазы и повышенный риск рецидива опухоли после лечения. Было показано, что функция IFN γ в качестве опухолевого супрессора при ГЦК связана как с ингибированием прогрессирования клеточного цикла, так

и с инициацией апоптоза *in vitro* и *in vivo* [32]. В *in vitro* исследовании было продемонстрировано, что обработка клеток IFN γ повышает апоптоз клеточных линий HepG2 и Huh7 [39].

Учитывая положительные противоопухолевые эффекты наряду с ограничением проопухолевого действия, IFN γ может способствовать созданию многообещающей иммунотерапии ГЦК и дополнительно снизить риски приобретения опухолью устойчивости к противоопухолевому иммунитету и/или развития прогрессирующего характера.

Заключение

ГЦК является распространенной патологией печени. Борьба с факторами риска (вирусные гепатиты, алфатоксины), приводящими к развитию ГЦК, показывает свою эффективность, но высококалорийная диета, употребление алкоголя и малоподвижный образ жизни, распространенный в западных странах, вызывает быстрый рост ожирения, метаболического синдрома и диабета, что в свою очередь приводит к хроническим воспалительным процессам в печени. Комплексное иммунорегуляторное взаимодействие в печени необходимо для поддержания органного и системного гомеостаза, а также для мобилизации воспалительных механизмов для защиты от инфекции, метастазирования и повреждения тканей.

Общеизвестно, что хроническое воспаление, опосредованное большим разнообразием популяций иммунных клеток и цитокинов в печени вместе с нетрансформированными печеночными клетками, является ключевым фактором прогрессирования ГЦК. Иммунное микроокружение опухоли, различные типы клеток и вырабатываемые ими цитокины поддерживают развитие рака, метастазирование и лекарственную устойчивость.

Провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6 и TNF α) продуцируются как иммунными, так и самими опухолевыми клетками, способствуя развитию ГЦК. С другой стороны, противовоспалительные цитокины (IL-10, IL-12 и TGF- β) препятствуют развитию и росту опухоли печени. Идентификация цитокинов и изучение их влияния при ГЦК играет важную роль в предупреждении и поиске иммунотерапевтических средств.

Список литературы / References

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В., Титова И.А., Харьковская Т.Л., Чумарина В.Ж., Пак Ден Нам. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб. / Росстат. М., 2019. 170 с. [Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogrizko E.V., Titova I.A., Kharkovskaya T.L., Chumarina V.Zh., Pak Den Nam. Healthcare in Russia. 2019: Stat. sb. / Rosstat. M., 2019. 170 p.]

Titova I.A., Kharkova T.L., Chumarina V.Zh., Pak Den Nam. Health care in Russia. 2019. Statistical collection / Rosstat]. Moscow, 2019. 170 p.

2. Карин А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Karin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow: P. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Branch of National Medical Research Radiological Centre, 2019. 250 p.

3. Aleksandrova K., Boeing H., Nöthlings U., Jenab M., Fedirko V., Kaaks R., Lukanova A., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Boffetta P., Trepo E., Westphal S., Duarte-Salles T., Stepien M., Overvad K., Tjønneland A., Halkjaer J., Boutron-Ruault M.-C., Dossus L., Racine A., Lagiou P., Bamia C., Benetou V., Agnoli C., Palli D., Panico S., Tumino R., Vineis P., Bueno-de-Mesquita B., Peeters P.H., Gram I.T., Lund E., Weiderpass E., Quirós J.R., Agudo A., Sánchez M.-J., Gavrila D., Barricarte A., Dorransoro M., Ohlsson B., Lindkvist B., Johansson A., Sund M., Khaw K.-T., Wareham N., Travis R.C., Riboli E., Pischon T. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. *Hepatology*, 2014, Vol. 60, no. 3, pp. 858-871.

4. Andrews K.J., Ribas A., Butterfield L.H., Vollmer C.M., Eilber F.C., Dissette V.B., Nelson S.D., Shintaku P., Mekhoubad S., Nakayama T., Taniguchi M., Glaspy J.A., McBride W.H., Economou J.S. Adenovirus-interleukin-12-mediated tumor regression in a murine hepatocellular carcinoma model is not dependent on CD1-restricted natural killer T cells. *Cancer Res.*, 2000, Vol. 60, no. 22, pp. 6457-6464.

5. Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliti E., Govaere O., Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, Vol. 16, no. 7, pp. 411-428.

6. Attallah A.M., El-Far M., Zahran F., Shiha G.E., Farid K., Omran M.M., Abdelrazek M.A., Attallah A.A., el-Beh A.A., El-Hosiny R.M., El-Waseef A.M. Interferon-gamma is associated with hepatic dysfunction in fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J. Immunoassay Immunochem.*, 2016, Vol. 37, no. 6, pp. 597-610.

7. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2002, Vol. 13, no. 2, pp. 135-141.

8. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, 2009, Vol. 9, no. 5, pp. 361-371.

9. Beckebaum S., Zhang X., Chen X., Yu Z., Frilling A., Dworacki G., Grosse-Wilde H., Broelsch C.E., Gerken G., Cicinnati V.R. Increased levels of interleukin-10 in serum from patients with hepatocellular carcinoma correlate with profound numerical deficiencies and immature phenotype of circulating dendritic cell subsets. *Clin. Cancer Res.*, 2004, Vol. 10, no. 21, pp. 7260-7269.

10. Bergmann J., Müller M., Baumann N., Reichert M., Heneweer C., Bolik J., Lücke K., Gruber S., Carambia A., Boretius S., Leuschner I., Becker T., Rabe B., Herkel J., Wunderlich F.T., Mittrücker H.-W., Rose-John S., Schmidt-Arras D. IL-6 trans-signaling is essential for the development of hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology*, 2017, Vol. 65, no. 1, pp. 89-103.

11. Billiau A. Interferon-gamma: biology and role in pathogenesis. *Adv. Immunol.*, 1996, Vol. 62, pp. 61-130.

12. Blouin C.M., Hamon Y., Gonnord P., Boularan C., Kagan J., de Lesegno C.V., Ruez R., Mailfert S., Bertaux N., Loew D., Wunder C., Johannes L., Vogt G., Contreras F.-X., Marguet D., Casanova J.-L., Galès C., He H.-T., Lamaze C. Glycosylation-dependent IFN- γ R partitioning in lipid and actin nanodomains is critical for JAK activation. *Cell*, 2016, Vol. 166, no. 4, pp. 920-934.

13. Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 6, pp. 394-407.

14. Bortolami M., Venturi C., Giacomelli L., Scalerta R., Bacchetti S., Marino F., Floreani A., Lise M., Naccarato R., Farinati F. Cytokine, infiltrating macrophage and T cell-mediated response to development of primary and secondary human liver cancer. *Dig. Liver Dis.*, 2002, Vol. 34, no. 11, pp. 794-801.

15. Cabillic F., Corlu A. Regulation of transdifferentiation and retrodifferentiation by inflammatory cytokines in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2016, Vol. 151, no. 4, pp. 607-615.

16. Chan S.L., Wong V.W., Qin S., Chan H.L. Infection and cancer: the case of hepatitis B. *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 34, no. 1, pp. 83-90.

17. Chau G.Y., Wu C.W., Lui W.Y., Chang T.J., Kao H.L., Wu L.H., King K.L., Loong C.C., Hsia C.Y., Chi C.W. Serum interleukin-10 but not interleukin-6 is related to clinical outcome in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.*, 2000, Vol. 231, no. 4, pp. 552-558.

18. Dasgupta P., Henshaw C., Youlden D.R., Clark P.J., Aitken J.F., Baade P.D. Global trends in incidence rates of primary adult liver cancers: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.*, 2020, Vol. 10, 171. doi: 10.3389/fonc.2020.00171.

19. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 2018, Vol. 67, no. 1, pp. 123-133.

20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2018, Vol. 69, no. 1, pp. 182-236.

21. Ferrín G., Guerrero M., Amado V., Rodríguez-Perálvarez M., de la Mata M. Activation of mTOR signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 4, 1266. doi: 10.3390/ijms21041266.

22. Fu Y., Liu S., Zeng S., Shen H. From bench to bed: the tumor immune microenvironment and current immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2019, Vol. 38, no. 1, 396. doi: 10.1186/s13046-019-1396-4.
23. Fung A.S., Tam V.C., Meyers D.E., Sim H.-W., Knox J.J., Zaborska V., Davies J., Ko Y.-J., Batuyong E., Samawi H., Cheung W.Y., Lee-Ying R. Second-line treatment of hepatocellular carcinoma after sorafenib: Characterizing treatments used over the past 10 years and real-world eligibility for cabozantinib, regorafenib, and ramucirumab. *Cancer Med.*, 2020, Vol. 9, no. 13, pp. 4640-4647.
24. Hatting M., Spannauer M., Peng J., Masaoudi M.A., Sellge G., Nevzorova Y.A., Gassler N., Liedtke C., Cubero F.J., Trautwein C. Lack of gp130 expression in hepatocytes attenuates tumor progression in the DEN model. *Cell Death Dis.*, 2015, Vol. 6, no. 3, e1667. doi: 10.1038/cddis.2014.590.
25. He G., Dhar D., Nakagawa H., Font-Burgada J., Ogata H., Jiang Y., Shalpour S., Seki E., Yost S.E., Jepsen K., Frazer K.A., Harismendy O., Hatziapostolou M., Iliopoulos D., Suetsugu A., Hoffman R.M., Tateishi R., Koike K., Karin M. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling. *Cell*, 2013, Vol. 155, no. 2, pp. 384-396.
26. He G., Yu G.Y., Temkin V., Ogata H., Kuntzen C., Sakurai T., Sieghart W., Peck-Radosavljevic M., Leffert H.L., Karin M. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cell*, 2010, Vol. 17, no. 3, pp. 286-297.
27. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 6, pp. 900-917.
28. Jemal A., Ward E.M., Johnson C.J., Cronin K.A., Ma J., Ryerson B., Mariotto A., Lake A.J., Wilson R., Sherman R.L., Anderson R.N., Henley S.J., Kohler B.A., Penberthy L., Feuer E.J., Weir H.K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J. Natl Cancer Inst.*, 2017, Vol. 109, no. 9, dx030. doi: 10.1093/jnci/djx030.
29. Kelley R.K., Gane E., Assenat E., Siebler J., Galle P.R., Merle P., Hourmand I.O., Cleverly A., Zhao Y., Gueorguieva I., Lahn M., Faivre S., Benhadji K.A., Giannelli G. A phase 2 study of galunisertib (TGF- β 1 Receptor Type I Inhibitor) and sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2019, Vol. 10, no. 7, e00056. doi: 10.14309/ctg.0000000000000056.
30. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.*, 2010, Vol. 22, no. 5, pp. 347-352.
31. Kohla M.A.S., Attia A., Darwesh N., Obada M., Taha H., Youssef M.F. Association of serum levels of transforming growth factor β 1 with disease severity in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res.*, 2017, Vol. 3, pp. 294-301.
32. Komita H., Homma S., Saotome H., Zeniya M., Ohno T., Toda G. Interferon-gamma produced by interleukin-12-activated tumor infiltrating CD8⁺T cells directly induces apoptosis of mouse hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2006, Vol. 45, no. 5, pp. 662-672.
33. Krelin Y., Voronov E., Dotan S., Elkabets M., Reich E., Fogel M., Huszar M., Iwakura Y., Segal S., Dinarello C.A., Apte R.N. Interleukin-1beta-driven inflammation promotes the development and invasiveness of chemical carcinogen-induced tumors. *Cancer Res.*, 2007, Vol. 67, no. 3, pp. 1062-1071.
34. Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A., Bhatt A.N. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol.*, 2016, Vol. 37, no. 9, pp. 11553-11572.
35. Lanton T., Shriki A., Nechemia-Arbely Y., Abramovitch R., Levkovitch O., Adar R., Rosenberg N., Paldor M., Goldenberg D., Sonnenblick A., Peled A., Rose-John S., Galun E., Axelrod J.H. Interleukin 6-dependent genomic instability heralds accelerated carcinogenesis following liver regeneration on a background of chronic hepatitis. *Hepatology*, 2017, Vol. 65, no. 5, pp. 1600-1611.
36. Lasek W., Zagozdzon R., Jakobisiak M. Interleukin 12: still a promising candidate for tumor immunotherapy? *Cancer Immunol Immunother.*, 2014, Vol. 63, no. 5, pp. 419-435.
37. Lee I.C., Huang Y.H., Chau G.Y., Huo T.I., Su C.W., Wu J.C., Lin H.C.. Serum interferon gamma level predicts recurrence in hepatocellular carcinoma patients after curative treatments. *Int. J. Cancer.*, 2013, Vol. 133, no. 12, pp. 2895-2902.
38. Lee J.H., Lee J.H., Lim Y.S., Yeon J.E., Song T.-J., Yu S.J., Gwak G.-Y., Kim K.M., Kim Y.J., Lee J.W., Yoon J.-H. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2015, Vol. 148, no. 7, pp. 1383-1391.
39. Li J., Zeng M., Yan K., Yang Y., Li H., Xu X.. IL-17 promotes hepatocellular carcinoma through inhibiting apoptosis induced by IFN- γ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020, Vol. 522, no. 2, pp. 525-531.
40. Lin W.W., Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J. Clin. Invest.*, 2007, Vol. 117, no. 5, pp. 1175-1183.
41. Liu Z., Liu X., Liang J., Liu Y., Hou X., Zhang M., Li Y., Jiang X. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future prospects. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 765101. doi: 10.3389/fimmu.2021.765101.
42. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.-F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.-L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.-F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J., SHARP Investigators Study Group Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 359, no. 4, pp. 378-390.

43. Lo C.H., Chang C.M., Tang S.W., Pan W.-Y., Fang C.-C., Chen Y., Wu P.-Y., Chen K.-Y., Ma H.-I., Xiao X., Tao M.-H. Differential antitumor effect of interleukin-12 family cytokines on orthotopic hepatocellular carcinoma. *J. Gene Med.*, 2010, Vol. 12, no. 5, pp. 423-434.
44. Ma Y., Xu Y.C., Tang L., Zhang Z., Wang J., Wang H.X. Cytokine-induced killer (CIK) cell therapy for patients with hepatocellular carcinoma: efficacy and safety. *Exp. Hematol. Oncol.*, 2012, Vol. 1, no. 1, 11. doi: 10.1186/2162-3619-1-11.
45. Macarthur M., Hold G.L., El-Omar E.M. Inflammation and Cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2004, Vol. 286, no. 4, G515-20. doi: 10.1152/ajpgi.00475.2003.
46. Machado M.V., Diehl A.M. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2016, Vol. 150, no. 8, pp. 1769-1777.
47. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the american association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 2018, Vol. 68, no. 2, pp. 723-750.
48. Massagué J, Gomis RR. The logic of TGFbeta signaling. *FEBS Lett.*, 2006, Vol. 580, no. 12, pp. 2811-2820.
49. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 1996, Vol. 334, no. 11, pp. 693-699.
50. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008, Vol. 454, no. 7203, pp. 428-435.
51. Migita K., Miyazoe S., Maeda Y., Daikoku M., Abiru S., Ueki T., Yano K., Nagaoka S., Matsumoto T., Nakao K., Hamasaki K., Yatsushashi H., Ishibashi H., Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection-association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2005, Vol. 42, no. 4, pp. 505-510.
52. Nakazaki H. Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer. *Cancer*, 1992, Vol. 70, no. 3, pp. 709-713.
53. Nguyen K.G., Vrabel M.R., Mantoosh S.M., Hopkins J.J., Wagner E.S., Gabaldon T.A., Zaharoff D.A. Localized Interleukin-12 for cancer immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 575597. doi: 10.3389/fimmu.2020.575597.
54. Nishida N., Yada N., Hagiwara S., Sakurai T., Kitano M., Kudo M. Unique features associated with hepatic oxidative DNA damage and DNA methylation in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, Vol. 31, no. 9, pp. 1646-1653.
55. Park E.J., Lee J.H., Yu G.Y., He G., Ali S.R., Holzer R.G., Osterreicher C.H., Takahashi H., Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 2, pp. 197-208.
56. Peron J.M., Couderc B., Rochaix P., Douin-Echinard V., Asnacios A., Souque A., Voigt J.-J., Buscail L., Vinel J.-P., Favre G. Treatment of murine hepatocellular carcinoma using genetically modified cells to express interleukin-12. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, Vol. 19, no. 4, pp. 388-396.
57. Pützer B.M., Stiewe T., Röddicker F., Schildgen O., Rühm S., Dirsch O., Fiedler M., Damen U., Tennant B., Scherer C., Graham F.L., Roggendorf M. Large nontransplanted hepatocellular carcinoma in woodchucks: treatment with adenovirus-mediated delivery of interleukin 12/B7.1 genes. *J. Natl Cancer Inst.*, 2001, Vol. 93, no. 6, pp. 472-479.
58. Raoul J.L., Forner A., Bolondi L., Cheung T.T., Kloeckner R., de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat. Rev.*, 2019, Vol. 72, pp. 28-36.
59. Rébé C., Ghiringhelli F. Interleukin-1β and Cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, Vol. 12, no. 7, 1791. doi: 10.3390/cancers12071791.
60. Reichner J.S., Mulligan J.A., Spisni R., Sotomayor E.A., Albina J.E., Bland K.I. Effect of IL-6 overexpression on the metastatic potential of rat hepatocellular carcinoma cells. *Ann. Surg. Oncol.*, 1998, Vol. 5, no. 3, pp. 279-286.
61. Riley J.K., Takeda K., Akira S., Schreiber R.D. Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway. Requirement for two distinct receptor-derived signals for anti-inflammatory action. *J. Biol. Chem.*, 1999, Vol. 274, no. 23, pp. 16513-16521.
62. Sabat R., Grütz G., Warszawska K., Kirsch S., Witte E., Wolk K., Geginat J. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2010, Vol. 21, no. 5, pp. 31-44.
63. Santer F.R., Malinowska K., Culig Z., Cavarretta I.T. Interleukin-6 trans-signalling differentially regulates proliferation, migration, adhesion and maspin expression in human prostate cancer cells. *Endoc. Relat. Cancer*, 2010, Vol. 17, no. 1, pp. 241-253.
64. Sato T., Terai M., Tamura Y., Alexeev V., Mastrangelo M.J., Selvan S.R. Interleukin 10 in the tumor microenvironment: a target for anticancer immunotherapy. *Immunol. Res.*, 2011, Vol. 51, no. 2-3, pp. 170-182.
65. Schoenfeld H.J., Poeschl B., Frey J.R., Loetscher H., Hunziker W., Lustig A., Zulauf M. Efficient purification of recombinant human tumor necrosis factor beta from Escherichia coli yields biologically active protein with a trimeric structure that binds to both tumor necrosis factor receptors. *J. Biol. Chem.*, 1991, Vol. 266, no. 6, pp. 3863-3869.

66. Schulze K., Imbeaud S., Letouzé E., Alexandrov L.B., Calderaro J., Rebouissou S., Couchy G., Meiller C., Shinde J., Soysouvanh F., Calatayud A.-L., Pinyol R., Pelletier L., Balabaud C., Laurent A., Blanc J.-F., Mazzaferro V., Calvo F., Villanueva A., Nault J.-C., Bioulac-Sage P., Stratton M.R., Llovet J.M., Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat. Genet.*, 2015, Vol. 47, no. 5, pp. 505-511.
67. Seehawer M., Heinzmann F., D'Artista L., Harbig J., Roux P.-F., Hoenicke L., Dang H., Klotz S., Robinson L., Doré G., Rozenblum N., Kang T.-W., Chawla R., Buch T., Vucur M., Roth M., Zuber J., Luedde T., Sipos B., Longerich T., Heikenwälder M., Wang X.W., Bischof O., Zender L. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. *Nature*, 2018, Vol. 564, pp. 69-75.
68. Shakiba E., Ramezani M., Sadeghi M. Evaluation of serum interleukin-10 levels in hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Hepatol.*, 2018, Vol. 4, no. 1, pp. 35-40.
69. Shanahan J.C., St Clair W. Tumor necrosis factor-alpha blockade: a novel therapy for rheumatic disease. *Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 103, pp. 231-242.
70. Shen Y., Wei Y., Wang Z., Jing Y., He H., Yuan J., Li R., Zhao Q., Wei L., Yang T., Lu J. TGF- β regulates hepatocellular carcinoma progression by inducing Treg cell polarization. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2015, Vol. 35, no. 4, pp. 1623-1632.
71. Sia D., Villanueva A., Friedman S.L., Llovet J.M. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. *Gastroenterology*, 2017, Vol. 152, no. 4, pp. 745-761.
72. Song le H., Binh V.Q., Duy D.N., Kun J.F., Bock T.C., Kremsner P.G., Luty A.J. Serum cytokine profiles associated with clinical presentation in Vietnamese infected with hepatitis B virus. *J. Clin. Virol.*, 2003, Vol. 28, no. 1, pp. 93-103.
73. Szabo G., Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, Vol. 12, no. 7, pp. 387-400.
74. Tak K.H., Yu G.I., Lee M.Y., Shin D.H. Association between polymorphisms of interleukin 1 family genes and hepatocellular carcinoma. *Med. Sci. Monit.*, 2018, Vol. 24, pp. 3488-3495.
75. Tu S., Bhagat G., Cui G., Takaishi S., Kurt-Jones E.A., Rickman B., Betz K.S., Penz-Oesterreicher M., Bjorkdahl O., Fox J.G., Wang T.C. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell*, 2008, Vol. 14, no. 5, pp. 408-419.
76. Tzartzeva K., Obi J., Rich N.E., Parikh N.D., Marrero J.A., Yopp A., Waljee A.K., Singal A.G. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2018, Vol. 154, no. 6, pp. 1706-1718.
77. Vignali D.A., Kuchroo V.K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 8, pp. 722-728.
78. Wang Q., Cheng F., Ma T.T., Xiong H.-Y., Li Z.-W., Xie C.-L., Liu C.-Y., Tu Z.-G. Interleukin-12 inhibits the hepatocellular carcinoma growth by inducing macrophage polarization to the M1-like phenotype through downregulation of Stat-3. *Mol. Cell Biochem.*, 2016, Vol. 415, no. 1-2, pp. 157-168.
79. Wang Z., Qiu S.J., Ye S.L., Tang Z.Y., Xiao X. Combined IL-12 and GM-CSF gene therapy for murine hepatocellular carcinoma. *Cancer Gene Ther.*, 2001, Vol. 8, no. 10, pp. 751-758.
80. Watkins S.K., Egilmez N.K., Suttles J., Stout R.D. IL-12 rapidly alters the functional profile of tumor-associated and tumor-infiltrating macrophages *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 3, pp. 1357-1362.
81. Wheelhouse N.M., Chan Y.S., Gillies S.E., Caldwell H., Ross J.A., Harrison D.J., Prost S. TNF-alpha induced DNA damage in primary murine hepatocytes. *Int. J. Mol. Med.*, 2003, Vol. 12, no. 6, pp. 889-894.
82. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer. *Oncologist*, 2010, Vol. 15, no. 6, pp. 556-565.
83. World Health organization, The Global Cancer Observatory, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.
84. Xu L., Wang J., Kim Y., Shuang Z.-Y., Zhang Y.-J., Lao X.-M., Li Y.-Q., Chen M.-S., Pawlik T.M., Xia J.-C., Li S.-P., Lau W.-Y. A randomized controlled trial on patients with or without adjuvant autologous cytokine-induced killer cells after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology*, 2015, Vol. 5, no. 3, e1083671. doi: 10.1080/2162402X.2015.1083671.
85. Yamashita T., Kudo M., Ikeda K., Izumi N., Tateishi R., Ikeda M., Aikata H., Kawaguchi Y., Wada Y., Numata K., Inaba Y., Kuromatsu R., Kobayashi M., Okusaka T., Tamai T., Kitamura C., Saito K., Haruna K., Okita K., Kumada H. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. *J. Gastroenterol.*, 2020, Vol. 55, no. 1, pp. 113-122.
86. Yang L., Huang J., Ren X., Gorska A.E., Chytil A., Aakre M., Carbone D.P., Matrisian L.M., Richmond A., Lin P.C., Moses H.L. Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1⁺CD11b⁺ myeloid cells that promote metastasis. *Cancer Cell*, 2008, Vol. 13, no. 1, pp. 23-35.
87. Yu L.X., Ling Y., Wang H.Y. Role of nonresolving inflammation in hepatocellular carcinoma development and progression. *NPJ Precis. Oncol*, 2018, Vol. 2, no. 1, 6. doi: 10.1038/s41698-018-0048-z.

88. Zekri A.-R.N., El Deeb S., Bahnassy A.A., Badr A.M., Abdellateif M.S., Esmat G., Salama H., Mohanad M., el-Dien A.E., Rabah S., Elkader A.A. Role of relevant immune-modulators and cytokines in hepatocellular carcinoma and premalignant hepatic lesions. *World J. Gastroenterol.*, 2018, Vol. 24, no. 11, pp. 1228-1238.
89. Zhao M., Mishra L., Deng C.X. The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer. *Int. J. Biol. Sci.*, 2018, Vol. 14, no. 2, pp. 111-123.
90. Zhou X.D., Tang Z.Y., Yang B.H., Lin Z.Y., Ma Z.C., Ye S.L., Wu Z.Q., Fan J., Qin L.X., Zheng B.H. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2001, Vol. 91, no. 8, pp. 1479-1486.

Авторы:

Агаев Туран Ага Ровшан оглы — соискатель ученой степени кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Титерина Е.К. — сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной фармакологии, Научно-исследовательский институт трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Хорева М.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Ганковская Л.В. — д.м.н., профессор кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Aghayev Turan Aga Rovshan Ogly, Postgraduate Student, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Titerina E.K., Research Associate, Laboratory of Molecular Pharmacology, Institute for Translational Medicine, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Khoreva M.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Gankovskaya L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Immunology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation