

УДК 616.61-018-006.6-037-079:612.017

DOI: 10.56871/RBR.2025.85.15.008

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

© Александр Александрович Кривобок¹, Александр Игоревич Колганов¹,
Турал Магирович Мурадов²

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, Донецкая Народная Республика

² Республиканская клиническая больница им. М.И. Калинина. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 14, Донецкая Народная Республика

Контактная информация: Александр Игоревич Колганов — студент 5-го курса медицинского факультета.

E-mail: aleksandrkolganovvv@bk.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2926-9595> SPIN: 8116-7542

Для цитирования: Кривобок А.А., Колганов А.И., Мурадов Т.М. Иммунологическая диагностика и прогнозирование течения рака паренхимы почки (литературный обзор). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):76–83. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.85.15.008>

Поступила: 20.02.2025

Одобрена: 30.04.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Несмотря на расширение диагностических возможностей выявления опухолей паренхимы почки, у трети пациентов уже при первичном обследовании обнаруживаются отдаленные метастазы, что существенно ограничивает возможности радикального лечения заболевания. Выявлена тесная взаимосвязь между качественными и количественными изменениями компонентов иммунной системы и гистологической структурой раковой опухоли паренхимы почки. В клеточном звене иммунитета на ранних стадиях развития этой опухоли возникает патологическая взаимозависимость между функциональными изменениями регуляторных и цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Такая зависимость приводит к иммунологическому ускользанию опухолевых клеток и дальнейшей пролиферации опухолевой ткани. На более поздних этапах ключевым фактором в патогенезе противоопухолевой иммунологической толерантности становится нарушение гуморального звена иммунитета (изменение сывороточной концентрации иммуноглобулинов, активация интерлейкинов). Функциональный дуализм интерлейкинов в норме уравнивает пролиферативные и цитотоксические пути патогенеза заболевания, приводя к выздоровлению. Однако в строме опухоли и в ее микроокружении такой дуализм способствует не только увеличению опухолевой массы, но и приводит к регионарному и отдаленному метастазированию. Уточнение механизмов иммунологических изменений, приводящих к развитию противоопухолевой иммунологической толерантности у пациентов с онкологическими заболеваниями паренхимы почек, позволит осуществлять раннюю диагностику онкологического процесса, контроль эффективности персонифицированной противоопухолевой терапии. Определение четких критериев изменения состава иммунных клеток, выявление маркеров иммунологической толерантности организма к опухолевой ткани весьма актуально и может послужить основанием для разработки методов прогнозирования течения заболевания и контроля эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: иммунологическая диагностика, опухоль паренхимы почки, иммунологические нарушения, противоопухолевая иммунологическая толерантность, Т-лимфоциты, микроокружение опухоли, ранние диагностические маркеры почечно-клеточного рака

DOI: 10.56871/RBR.2025.85.15.008

IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF THE COURSE OF RENAL PARENCHYMA CANCER (LITERATURE REVIEW)

© Aleksandr A. Krivobok¹, Aleksandr I. Kolganov¹, Tural M. Muradov²¹ M. Gorky Donetsk State Medical University. 16 Ilyicha ave., Donetsk 283003 Donetsk People's Republic² Republican Clinical Hospital named after M.I. Kalinin. 14 Ilyicha ave., Donetsk 283003 Donetsk People's Republic**Contact information:** Aleksandr I. Kolganov — 5th year student Faculty of Medicine. E-mail: aleksandrkolganovv@bk.ruORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2926-9595> SPIN: 8116-7542**For citation:** Krivobok AA, Kolganov AI, Muradov TM. Immunological diagnostics and prediction of the course of renal parenchyma cancer (literature review). Russian Biomedical Research. 2025;10(2):76–83. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.85.15.008>

Received: 20.02.2025

Revised: 30.04.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Despite the expansion of diagnostic capabilities to detect renal parenchymal tumors, one third of patients already have remote metastases at primary examination, which significantly limits the possibility of radical treatment. A close relationship was found between qualitative and quantitative changes of components of the immune system and histological structure of malignant neoplasm parenchyma of the kidney. In the cell link of immunity at early stages of development of renal parenchymal tumor, there is a pathological correlation between functional changes of regulatory T-lymphocytes, cytotoxic T-lymphocytes and natural killers. This dependence leads to immunological evasion of tumor cells and further proliferation of tumor tissue. In later stages, a key factor in the pathogenesis of anti-tumor immunological tolerance is the violation of immune humoral link factors (changes in serum concentration of immunoglobulins, activation of interleukins). The functional duality of interleukins under normal conditions balances proliferative and cytotoxic pathways of disease pathogenesis, leading to recovery. However, in the stroma of a tumor and its microenvironment, this duality not only promotes an increase in the tumor mass, but also leads to regional and distant metastasis. Clarification of the mechanisms of immunological changes leading to the development of anti-tumor immunological tolerance in patients with renal parenchymal cancer will allow early diagnosis of the oncological process, monitoring the effectiveness of personalized anti-tumor therapy. Definition of clear criteria for changing the composition of immune cells, identification of markers of the organism's immunological tolerance to tumor tissue is quite relevant and can serve as a basis for developing methods of predicting the course of the disease and monitoring the effectiveness of the treatment.

Keywords: immunological diagnostics, renal parenchyma tumor, immunological disorders, antitumor immunological tolerance, T-lymphocytes, tumor microenvironment, diagnostic early detection markers for renal cell carcinoma



В настоящее время рак паренхимы почки является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди всех опухолей данной локализации и занимает 14-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире [1, 2]. При этом в общей структуре российской онкологической заболеваемости доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляет около 4,0%. Несмотря на совершенствование современных методов диагностики ПКР, позволяющих выявлять до 50–60% случаев локализованного опухолевого процесса (стадия T1-2N0M0), у 25–30% пациентов уже при первичном обращении есть отдаленные метастазы [1, 2]. Согласно информации Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 400 тыс. новых случаев и более 170 тыс. летальных исходов ПКР. При этом заболеваемость среди трудоспособного населения в мире ежегодно увеличивается на 3–5%, а смертность постепенно снижается [3]. Тем не менее ранняя диагностика, прогнозирование течения и контроль эффективности комплексного лечения ПКР по-прежнему остаются актуальными вопросами онкоурологии, требующими разработки новых подходов и критериев оценки процесса. Ведущими научными центрами проводится поиск специфических опухолевых маркеров, характеризующих как само наличие опухолевого процесса, так и его индивидуальные характеристики. Особый интерес представляют иммунологические маркеры заболевания. Последние данные исследований свидетельствуют о том, что опухоль и ее микроокружение при канцерогенезе функционируют как «система в системе» и имеют свой отдельный комплекс иммунологической защиты от иммунного ответа человеческого организма [1–3].

На данный момент получены убедительные данные о влиянии микроокружения опухоли на развитие, течение и прогрессирование злокачественного процесса любой локализации. Под воздействием опухолевых клеток Т-лимфоциты (преимущественно инфильтрирующие опухолевую ткань) приобретают новые свойства, проявляя и противо-, и проопухолевую активность. В микроокружении опухоли формируется особая среда, которая позволяет рекрутировать иммунные клетки человеческого организма, изменять их функции, тем самым предоставляя возможность для благоприятного роста опухолевой инвазии и распространения ее по всему организму [4, 5].

Иммунологический надзор играет ведущую роль в системе противоопухолевой защиты организма. При этом иммунный ответ, как частная реакция иммунной системы, реализуется клеточным иммунитетом, опосредованным NK-клетками (естественными киллерами) и специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами (ТЦЛ) [6, 7]. В ряде исследований выявлена способность нейтрофилов к выраженному цитотоксическому воздействию по отношению к опухолевым клеткам, реализуемому за счет продукции активных форм кислорода в результате процесса, получившего название «респираторного взрыва». [8, 9]. Многообразие рецепторов делает клетки иммунной системы высокочувствительными к любым изменениям гомеостаза, чтобы они могли обеспечить полно-

ценную защиту организма. Активация иммунной системы в норме в ответ на образование опухолевых клеток в тканях организма приводит к количественному изменению состава иммунных клеток в месте опухолевой инвазии, выработке широкого спектра цитокинов и других активных веществ, участвующих в регуляции межклеточных взаимодействий и активации сигнальных путей. В результате запускаются процессы ингибирования пролиферации, активация апоптоза опухолевых клеток [8, 9]. Тем не менее в ряде случаев при возникновении и росте злокачественных новообразований различной локализации возникают сбои в работе иммунной системы. Снижение ее функциональной активности в ответ на специфические морфофункциональные характеристики опухолевых клеток позволяют последним не только преодолевать иммунологический барьер, но и оказывать местное и общее иммуносупрессивное воздействие. Опухолевые клетки и иммунные клетки микроокружения опухоли способны использовать медиаторы иммунной системы для собственной прогрессии [10, 11].

Система адаптивного иммунитета в структуре иммунологического надзора является важным компонентом противоопухолевого иммунного ответа человеческого организма. Основными эффекторными клетками адаптивного противоопухолевого иммунитета являются цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом CD3+CD8+. Проведенные клинические исследования подтверждают положительную корреляцию между инфильтрацией опухоли CD3+CD8+ Т-клетками и продолжительностью жизни пациентов [12–14]. Современные представления о патогенезе противоопухолевой иммунологической толерантности предполагают, что снижение иммунного ответа при возникновении первичной опухоли различной локализации связано с инфильтрацией специфическими регуляторными Т-лимфоцитами (РТЛ; с фенотипом CD3+, CD4+, CD25+, CD45RO+, CD95+) как самой опухоли, так и ее микроокружения [11, 15].

Доказано, что РТЛ способствуют формированию противоопухолевой иммунологической толерантности, играющей ключевую роль в развитии и прогрессировании злокачественных новообразований паренхимы почки. Формирование противоопухолевой иммунологической толерантности также связано с несколькими факторами:

- нарушением экспрессии МНС-I (снижение или полное отсутствие экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I типа затрудняет распознавание опухолевых клеток иммунной системой);
- секрецией иммуносупрессорных цитокинов (РТЛ, инфильтрирующие опухоль, выделяют интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста бета-1, что приводит к активации транскрипционного фактора FOXP3 (скурфина) и усилению супрессорной активности CD4+ регуляторных Т-клеток);
- снижением функциональной активности эффекторных Т-клеток, дендритных и антигенпрезентирующих клеток, подавлением ко-стимуляции ТЦЛ [14–16, 30].

Таким образом, РТЛ активно участвуют в создании иммуносупрессивной среды в опухоли, способствуя ее росту и прогрессированию.

Анализ иммунограмм пациентов с ПКР выявил наибольшие изменения в популяциях клеток иммунной системы, непосредственно вовлеченных в патогенез данного заболевания. Полученные данные свидетельствуют о нарушении активации Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической крови больных ПКР и о перераспределении Т-клеточного звена адаптивной иммунной системы. Это проявляется в увеличении количества CD3+, CD4+, CD25+, CD127+ Т-лимфоцитов и более «зрелой» стадии их развития. В то же время основные свои функции данные популяции клеток реализуют в тканях организма. Следовательно, изменения лимфоцитарного звена, выявленные в периферической крови, не могут в достаточной мере характеризовать глубину патологических иммунологических нарушений в микроокружении опухоли [17].

В работе, посвященной изучению иммунологических показателей крови у больных ПКР в зависимости от гистологической структуры опухоли, установлено, что у пациентов со светлоклеточным гистологическим типом ПКР (сПКР) абсолютное число зрелых Т-лимфоцитов (фенотип CD3+), В-лимфоцитов (CD19+), процентное и абсолютное содержание CD4+ клеток в дооперационном периоде также было снижено. При этом, несмотря на увеличение процентного содержания РТЛ, экспрессирующих маркер «поздней» активации HLA-DR+ (сублокус DR главного комплекса гистосовместимости человека II класса), их абсолютное число было снижено. В случае смешанного типа ПКР (смПКР) до оперативного вмешательства отмечалось только снижение абсолютного числа CD19+ клеток в венозной крови. После хирургического лечения у данной группы пациентов выявлено статистически значимое снижение абсолютного содержания РТЛ (фенотип CD3+, CD4+, CD8+) в периферической крови [18]. Данный факт может быть использован как один из критериев, свидетельствующих о достаточном радикализме выполненного оперативного пособия. В ряде других проведенных исследований выявлено, что при ПКР происходит увеличение количественного уровня РТЛ (с фенотипом CD3+CD4+CD25highCD127low) при сохранении общего числа Т-регуляторов (в сравнении с контрольными значениями) [17, 19].

Для комплексного понимания изменений иммунной системы в случае возникновения злокачественных новообразований паренхимы почки изучались канонические соотношения между РТЛ, ТЦЛ и НК-клетками. У здоровых людей наблюдалась слабая корреляция с эффекторными субпопуляциями Т-клеток. Установлено, что РТЛ и Т-эффекторы демонстрируют сонаправленную активность в ходе роста опухоли, что подтверждается положительной корреляцией с НК-клетками (экспрессирующими CD28 и CD57). В то же время отрицательная корреляция была выявлена со зрелыми и регуляторными популяциями НК-клеток. Авторы пришли к выводу, что взаимозависимость РТЛ, ТЦЛ и НК-клеток, обеспечивающая иммунные и патогенетические

механизмы злокачественных новообразований почки, может быть использована при разработке таргетной иммунотерапии, направленной на активацию противоопухолевого иммунитета [20, 21].

Большой практический интерес представляет исследование концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG). Анализ полученных лабораторных данных показал, что в группе больных с сПКР зафиксировано повышение уровня IgG как в до-, так и послеоперационном периоде относительно показателей в группе больных со смПКР. Примечательно, что у пациентов со смПКР наблюдалось достоверное снижение (в 1,8 раза, $p < 0,05$) концентрации IgA в сыворотке крови после хирургического лечения по сравнению с пациентами с сПКР [18, 22].

В строме злокачественных новообразований паренхимы почек с высокой градацией (в сравнении с низкой) по Фурману было обнаружено большее содержание положительных актин-гладкомышечных клеток, что коррелировало с уровнем прогрессии опухоли и выживаемостью данной группы пациентов. Несмотря на то что строма ПКР содержала значительное количество Т-лимфоцитов (CD4+), являющихся основным источником ИЛ-6, данные о значении плотности воспалительного инфильтрата в прогрессии данного заболевания немногочисленны и противоречивы [23, 24].

Известно, что цитокины играют важную роль в регуляции основных этапов иммунного ответа. Они могут действовать как антагонисты и синергисты, дополняя друг друга. Функциональный дуализм цитокинов в норме уравнивает пролиферативные и цитотоксические пути патогенеза заболевания, приводя к выздоровлению [11, 14, 25]. Однако в строме опухоли и в ее микроокружении такой дуализм способствует не только увеличению опухолевой массы, но и приводит к регионарному и отдаленному метастазированию [11, 26].

Преобразование цитокиновой сети микроокружения опухоли связано с развитием эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), сопровождающей рост опухоли и активацию метастазирования [27]. В ходе проведенного сравнительного анализа функциональных свойств различных цитокинов изучалась их продукция в микроокружении опухоли и крови пациентов с ПКР. Установлено, что в опухолевой ткани больных ПКР индуцированная продукция интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона γ (ИФ γ) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) была достоверно снижена по сравнению с этим показателем в сыворотке крови. При этом индуцированная продукция ИЛ-6 в опухолевом микроокружении была достоверно ниже, а продукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — достоверно выше в сравнении с сывороточной концентрацией. Отмечено высокое число и степень инфильтрации РТЛ, а также низкое содержание ТЦЛ и активированных НК-клеток в паренхиме органа. Опухолевое микроокружение у пациентов с ПКР характеризовалось низкой индуцированной продукцией ряда цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФ γ , ФНО α) и высокой индуцированной продукцией VEGF, высокой

спонтанной продукцией отдельных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИФγ, ФНОα) [23, 27]. Некоторые исследователи предлагают использовать значения ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в качестве прогностических и предикативных факторов для оценки эффективности иммунотерапии [28].

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно доказательств того, что исследование концентрации цитокинов — медиаторов иммунорегуляторных процессов в сыворотке крови и тканях, которые характеризуют активность иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, у пациентов с ПКР является крайне важным. Несомненно, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИФγ, ФНОα) в периферическом кровотоке за счет их паракринной секреции обусловлено перестройкой цитокиновой сети опухолевого микроокружения, связанной с развитием ЭМТ. Это приводит к изменению активности противоопухолевого иммунного ответа, что, в свою очередь, способствует экстравазации и метастазированию злокачественных клеток.

Всесторонний анализ иммунологических изменений, приводящих к развитию противоопухолевой иммунологической толерантности в зависимости от степени тяжести ПКР, показал необходимость дальнейшего изучения качественного и количественного состава иммунных клеток, содержания иммунологических маркеров в сыворотке крови и опухолевой ткани у пациентов со злокачественными новообразованиями паренхимы почек. Полученные данные, а также валидизация степени выявленных нарушений при различной степени тяжести ПКР, могут быть использованы для мониторинга эффективности противоопухолевой терапии, прогнозирования течения онкологического процесса и развития осложнений [29, 30].

Целесообразно дальнейшее изучение сонаправленной деятельности РТЛ, Т-эффекторов и NK-клеток для разработки новых направлений таргетной иммунотерапии, ориентированной на повышение противоопухолевой иммунологической толерантности. Несмотря на полученные в многочисленных исследованиях данные, свидетельствующие об изменении компонентов иммунной системы в сыворотке крови и опухолевых тканях у пациентов со злокачественными новообразованиями паренхимы почек, отсутствует валидизация изменений качественного и количественного состава иммунных клеток, характеризующих стадию и прогнозирующих течение ПКР. Необходимо проведение дальнейших исследований и разработка четких диагностических и прогностических критериев течения опухолевого процесса. Тем не менее повышение количества РТЛ в периферической крови и тканях паренхимы почки, изменения значений медиаторов (ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) можно рассматривать в качестве предикторов агрессивности течения и прогрессирования опухолевого процесса. Очевидным является факт зависимости иммунологических показателей крови (процентного содержания РТЛ, зрелых Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD19+, CD4+, CD8+ клеток, концентраций сывороточных иммуноглобулинов типа А) у больных ПКР от гистологиче-

ской структуры опухоли. Более глубокое изучение механизмов иммунологических нарушений, развивающихся у пациентов со злокачественным поражением паренхимы почки на различных стадиях онкологического процесса органа с учетом гистопатоморфологических характеристик, позволит прогнозировать течение онкологического процесса, разрабатывать и контролировать эффективность персонифицированной противоопухолевой терапии, прогнозировать развитие осложнений, что поможет снизить риск рецидивов и метастазирования, улучшить качество жизни пациентов и ее продолжительность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H., Siegel R.L., Jemal A., Ferlay J., Laversanne M., Soerjomataram I., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
3. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(36):3574–3581. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1905.
4. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А., Нюшко К.М., Каприн А.Д. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. Онкоурология. 2017;13(2):49–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55.
5. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцвет-



- ного цитометрического анализа). Медицинская иммунология. 2009;11(2-3):227–238. DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.
6. Шубина И.Ж., Сергеев А.В., Мамедова Л.Т., Соколов Н.Ю., Киселевский М.В. Современные представления о противоопухолевом иммунитете. Российский биотерапевтический журнал. 2015;14(3):19–28. DOI: 10.17650/1726-9784-2015-14-3-19-28.
7. Козлов В.А., Черных Е.Р. Современные проблемы иммунотерапии в онкологии. Бюллетень СО РАМН. 2004;24(2):13–19. EDN: HRSOPD.
8. Мальцева В.Н., Авхачева Н.В., Сафронова В.Г. Общие закономерности в изменениях функциональной активности нейтрофилов при росте *in vivo* опухолей разной иммуногенности. Иммунология. 2009;30(2):116–119. DOI: 10.1007/s10517-011-1198-y.
9. Молчанов О.Е., Карелин М.И. Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака. Онкоурология. 2009;4:13–18. EDN: MSLWGZ.
10. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка; 2005.
11. Куртасова, Л.М., Хват Н.С. Изменения иммунологических показателей у больных почечно-клеточным раком в динамике до и после хирургического лечения. Сибирское медицинское обозрение. 2012;5(77):27–30. EDN: PUJJBV.
12. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробринец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии. Медицинская иммунология. 2015;6(17):525–538. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-525-538.
13. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(40):37672–37679. DOI: 10.1074/jbc.M104521200.
14. Chu Ju., Gao F., Yan M., Zhao Shu., Yan Z., Shi B., Liu Y. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. Journal of Translational Medicine. 2022;20(1):1–19. DOI: 10.1186/s12967-022-03437-0.
15. Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Комягина Ю.М., Королев А.Ю., Никольский Ю.Г. Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;3:72–78. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78.
16. Raskov H., Orhan A., Gögenur I., Christensen J. P. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. British Journal of Cancer. 2021;124(2):359–367. DOI: 10.1038/s41416-020-01048-4.
17. Мошев А.В., Беленюк В.Д., Гвоздев И.И. Состояние Т-регуляторного звена иммунной системы у больных раком почки. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019;11(5):101–106. DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-101-106.
18. Куртасова Л.М., Шкапова Е.А., Зуков Р.А. Особенности иммунного ответа у больных с разными гистологическими типами почечно-клеточного рака. Медицинская иммунология. 2013;15(4):375–382. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-4-375-382.
19. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». Российский иммунологический журнал. 2014;17(4):974–992. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
20. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний. Вопросы онкологии. 2015;61(6):867–875. EDN: UXLYZV.
21. Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В., Тоначева О.Г., Борисов А.Г. Цитометрический анализ НК- и НКТ-клеток у больных почечноклеточным раком. Российский иммунологический журнал. 2014;17(4):1012–1018. EDN: TEYXJP.
22. Shalpour S., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: An eternal fight between good and evil. Journal of Clinical Investigation. 2015;125(9):3347–3355. DOI: 10.1172/JCI80007.
23. Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А., Лисицын И.Ю., Романов А.А. Особенности микроокружения онкоурологических опухолей. Урологические ведомости. 2022;12(4):313–331. DOI: 10.17816/uroved112576.
24. Молчанов О.Е. Прогностическое значение динамики иммунологических показателей у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2013.
25. Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(2):15–28. DOI: 10.18699/SSMJ20230202.
26. Sardarabadi P., Lee K.Y., Sun W.L., Kojabadi A.A., Liu C.H. Investigating T Cell Immune Dynamics and IL-6's Duality in a Microfluidic Lung Tumor Model. ACS Appl Mater Interfaces. 2025;17(3):4354–4367. DOI: 10.1021/acsami.4c09065.
27. Kuwada K., Kagawa S., Yoshida R., Sakamoto S., Ito A., Watanabe M., Ieda T., Kuroda S., Kikuchi S., Tazawa H., Fujiwara T. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2018;37(1):1–10. DOI: 10.1186/s13046-018-0981-2.
28. Sanmamed M.F., Wang J., Chen L., Perez-Gracia J.L., Fusco J.P., Rodriguez-Ruiz M.E., Oñate C., Perez G., Alfaro C., Martín-Algarra S., Andueza M.P., Gurpide A., Melero I., Gonzalez A., Schalper K.A., Morgado M., Kluger H., Szoln M., Bacchiocchi A., Halaban R. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. Ann Oncol 2017;28(8):1988–1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
29. Nixon A.B., Schalper K.A., Jacobs I., Potluri S., Wang I.M., Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? Journal for Immunotherapy of Cancer. 2019;27(1):325. DOI: 10.1186/s40425-019-0799-2.
30. Silagy A.W., Mano R., Blum K.A., DiNatale R.G., Marcon J., Tickoo S.K., Reznik E., Coleman J.A., Russo P., Hakimi A.A. The Role

of Cytoréductive Nephrectomy for Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A 29-Year Institutional Experience. *Urology*. 2020;136:169–175. DOI: 10.1016/j.urology.2019.08.058.

REFERENCES

- Sung H., Siegel R.L., Jemal A., Ferlay J., Laversanne M., Soerjomataram I., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(36):3574–3581. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1905.
- Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Muxomed'yarova A.A., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma. *Onkourologiya*. 2017;13(2):49–55. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55.
- Xajdukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan A.A., Chereshev V.A. Basic and small populations of human peripheral blood lymphocytes and their normative values (by the method of multicolor cytometric analysis). *Medicinskaya immunologiya*. 2009;11(2-3):227–238. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.
- Shubina I.Zh., Sergeev A.V., Mamedova L.T., Sokolov N.Yu., Kiselevskiy M.V. Current understanding of antitumor immunity. *Rossiyskiy bioterapevticheskij zhurnal*. 2015;14(3):19–28. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9784-2015-14-3-19-28.
- Kozlov V.A., Chernykh E.R. Contemporary immunotherapy problems in oncology. *Byulleten' SO RAMN*. 2004;24(2):13–19. (In Russian). EDN: HRSOPD.
- Mal'ceva V.N., Avxacheva N.V., Safronova V.G. General patterns in functional activity changes of neutrophils during the growth in vivo of tumors with different immunogenicity. *Immunologiya*. 2009;30(2):116–119. (In Russian). DOI: 10.1007/s10517-011-1198-y.
- Molchanov O.E., Karelin M.I. Immunological monitoring of biotherapy disseminated forms of renal cell carcinoma. *Onkourologiya*. 2009;4:13–18. (In Russian). EDN: MSLWGZ.
- Berezhnaya N.M., Chexun V.F. Immunology of tumor growth. *Kyiv: Naukova dumka*; 2005. (In Russian).
- Kurtasova, L.M., Xvat N.S. Changes in immunological indicators of patients with renal cell cancer in the dynamics before and after surgical treatment. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2012;5(77):27–30. (In Russian). EDN: PUIJBV.
- Kudryavcev I.V., Borisov A.G., Krobinecz I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. Multicolor flow cytometric analysis of cytotoxic T-cell subsets. 2015;6(17):525–538. *Medicinskaya immunologiya*. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-525-538.
- Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(40):37672–37679. DOI: 10.1074/jbc.M104521200.
- Chu Ju., Gao F., Yan M., Zhao Shu., Yan Z., Shi B., Liu Y. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):1–19. DOI: 10.1186/s12967-022-03437-0.
- Zaxarova N.B., Ponukalin A.N., Komyagina Yu.M., Korolev A.Yu., Nikol'skij Yu.G. The indicator of the progression of malignant growth in patients with neoplastic diseases of the prostate, bladder, and kidneys. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2019;3:72–78. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78.
- Raskov H., Orhan A., Gögenur I., Christensen J. P. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*. 2021;124(2):359–367. DOI: 10.1038/s41416-020-01048-4.
- Moshev A.V., Belenyuk V.D., Gvozdev I.I. On State of a T-Regulatory Element of the Immune System in Patients with Kidney Cancer. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):101–106. (In Russian). DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-101-106.
- Kurtasova L.M., Shkapova E.A., Zukov R.A. Features of immune response in patients with different histological types of renal cell carcinoma. *Medicinskaya immunologiya*. 2013;15(4):375–382. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2013-4-375-382.
- Xajdukov S.V., Bajdun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers". *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2014;17(4):974–992. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
- Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavcev I.V., Moshev A.V. Role of T- and B-cell immunity in the pathogenesis of cancer. *Voprosy onkologii*. 2015;61(6):867–875. (In Russian). EDN: UXLZYV.
- Savchenko A.A., Modestov A.A., Moshev A.V., Tonacheva O.G., Borisov A.G. Cytometric analysis of NK and NKT cells in patients with renal cell carcinoma. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2014;17(4):1012–1018. (In Russian). EDN: TEYXJP.
- Shalapour S., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: An eternal fight between good and evil. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(9):3347–3355. DOI: 10.1172/JCI80007.
- Molchanov O.E., Majstrenko D.N., Granov D.A., Lisicyn I.Yu., Romanov A.A. Features of the microenvironment of oncological tumors. *Urologicheskie vedomosti*. 2022;12(4):313–331. (In Russian). DOI: 10.17816/uroved112576.
- Molchanov O.E. Prognostic value of immunological indicators in patients with cancer of the kidney, bladder and prostate. MD thesis. Saint Petersburg; 2013. (In Russian).
- Ry'bkina V.L., Adamova G.V., Oslina D.S. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2023;43(2):15–28. (In Russian). DOI: 10.18699/SSMJ20230202.
- Sardarabadi P., Lee K.Y., Sun W.L., Kojabad A.A., Liu C.H. Investigating T Cell Immune Dynamics and IL-6's Duality in a Microfluidic Lung Tumor Model. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2025;17(3):4354–4367. DOI: 10.1021/acsami.4c09065.



27. Kuwada K., Kagawa S., Yoshida R., Sakamoto S., Ito A., Watanabe M., Ieda T., Kuroda S., Kikuchi S., Tazawa H., Fujiwara T. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37(1):1–10. DOI: 10.1186/s13046-018-0981-2.
28. Sanmamed M.F., Wang J., Chen L., Perez-Gracia J.L., Fusco J.P., Rodriguez-Ruiz M.E., Oñate C., Perez G., Alfaro C., Martín-Algarra S., Andueza M.P., Gurrpide A., Melero I., Gonzalez A., Schalper K.A., Morgado M., Kluger H., Sznol M., Bacchiocchi A., Halaban R. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28(8):1988–1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
29. Nixon A.B., Schalper K.A., Jacobs I., Potluri S., Wang I.M., Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019;27(1):325. DOI: 10.1186/s40425-019-0799-2.
30. Silagy A.W., Mano R., Blum K.A., DiNatale R.G., Marcon J., Tickoo S.K., Reznik E., Coleman J.A., Russo P., Hakimi A.A. The Role of Cytoreductive Nephrectomy for Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A 29-Year Institutional Experience. *Urology*. 2020;136:169–175. DOI: 10.1016/j.urology.2019.08.058.