

# Белки-хемокины: роль в канцерогенезе и воспалении

Карагодин В.П., Мельниченко А.А., Орехов А.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,  
125315, Москва, ул. Балтийская, д 8, niopp@mail.ru

*В обзоре описаны функция СС-хемокинов (ССХ), играющих важную роль в регуляции воспалительного ответа и канцерогенезе. Указано на диагностический и терапевтический потенциал ССХ, которые являются одним из ключевых элементов системы растворимых факторов, обеспечивающих взаимодействие клеток иммунной системы со стромальными и опухолевыми клетками. Дальнейшее изучение структуры и функции ССХ позволит лучше понять патогенез целого ряда заболеваний, главным образом канцерогенеза, воспаления и атерогенеза, и разработать инновационные подходы к их терапии.*

**Ключевые слова:** хемокины; цитокины, воспаление, канцерогенез, иммунная система

## Введение

СС-хемокины, или β-хемокины (ССХ), — это растворимые белки, размером от 10 до 20 кДа, имеющие на N-конце 2 характерных цистеина, участвующих в образовании вторичной структуры белка [1, 2]. На сегодняшний день описано более 20 ССХ, которые производятся различными типами клеток [2, 3]. В отличие от первичных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, TNFα, ИЛ-6), хемокины называют вторичными воспалительными цитокинами. Считается, что ССХ, вместе с другими цитокинами и некоторыми ростовыми факторами, играют ключевую роль в регуляции воспалительного ответа [4—9].

Существует большое количество исследований, доказывающих, что ССХ играют важную роль в канцерогенезе [2, 10—15]. Хемокины производятся как самими опухолевыми клетками, так и макрофагами, ассоциированными с опухолью (МАО), являющимися типичными макрофагами второго типа [6, 7, 16—19]. МАО развиваются из циркулирующих моноцитов крови и, частично, в результате пролиферации тканевых макрофагов. Имеются работы, доказывающие, что цитокиновое микроокружение опухоли определяет фенотип МАО, а хемокины обеспечивают достаточный приток моноцитов с необходимыми характеристиками в опухоль [20—24].

Не вызывает сомнения диагностический и терапевтический потенциал ССХ, которые являются одним из ключевых элементов системы растворимых факторов, обеспечивающих взаимодействие клеток иммунной системы со стромальными и опухолевыми клетками [23, 25—31]. В настоящее время во всем мире ведутся исследования, направленные на разработку терапевтических инструментов, использующих активность ССХ.

## Структура и функции хемокинов, роль в патогенезе

Несмотря на интенсивные исследования, ведущиеся по всему миру, существующая система хемокинов признается неполной и не объясняет все наблюдаемые феномены. Анализ генома человека выявил несколько генов, функция и профиль экспрессии которых остаются неопределенными, а структура указывает на возможную принадлежность к системе ССХ. Исследование этих генов является одним из приоритетных направлений в молекулярной биологии. Ситуация усложняется еще и тем фактом, что функции известных ССХ недостаточно хорошо опи-

саны, что не позволяет построить адекватную систему регуляции активности иммунной системы в здоровом организме и при различных патологиях. Особый интерес представляют активация и выключение экспрессии различных хемокинов в опухолевых клетках. Будучи важными регуляторными элементами, хемокины обеспечивают эффективный уход опухоли из-под иммунологического контроля и поэтому представляют собой привлекательную мишень для иммунотерапии [32, 33].

Взаимодействие клеток иммунной системы со стромальными и опухолевыми клетками регулируется набором растворимых факторов, включающем цитокины, хемокины и ростовые факторы. При том, что роль факторов роста и цитокинов в процессах взаимодействия различных типов клеток описана в общем, неизученными остаются специфические функции некоторых ССХ, в частности, относительно нового ССХ, обозначаемого как CLTAP [7]. Предполагается, что изучение функции CLTAP позволит лучше понять механизм взаимодействия клеток иммунной системы со стромальными и опухолевыми клетками, а также позволит выявить новые перспективные терапевтические мишени.

В здоровом организме хемокины определяют, какой тип клеток иммунной системы будет преимущественно проникать в ту или иную ткань. Так, клетки кожи производят большие количества CCL17, который обеспечивает инфильтрацию CLA<sup>+</sup> Т-клеток. Кэмпбеллом и коллегами [34—37] было показано, что CCL17 приводит к прикреплению Т лимфоцитов к стенкам сосудов и их инфильтрации. Считается, что CCL17 играет ключевую роль в формировании Т-клеточного инфильтрата при хронических воспалениях. Позднее было продемонстрировано, что помимо CCL17, также и CCL27 способен привлекать CLA<sup>+</sup> Т лимфоциты в кожу. Некоторые различия при этом наблюдались в природе воспалительной реакции. Для воздействия на лимфоциты CCL17 использует CCR4, а CCL27 — CCR10, поэтому предполагается наличие некоторых различий в популяции привлекаемых клеток. Однако, как показали исследования с использованием мышиных моделей, в большой степени активности этих двух хемокинов пересекаются [38].

Для полной блокировки инфильтрации Т лимфоцитов в место воспаления была необходима блокировка как CCR4, так и CCR10. Другой представитель семейства ССХ (CCL25) определяет популяцию иммунных клеток, инфильтрирующих в эпителий тонкой кишки. CCL25

производится только клетками эпителия тонкой кишки и связывается с рецептором CCR9 на поверхности CD4+ и CD8+ лимфоцитов, что приводит к их инфильтрации и развитию фенотипа, характерного для лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником. Кроме привлечения различных клеток иммунной системы в соответствующие органы и ткани, некоторые CCX являются антагонистами и блокируют миграцию тех или иных иммунных клеток [39].

Так, для CCL18 было показано антагонистическое действие на клетки, несущие рецептор CCR3, базофилы, эозинофилы, Т-хелперы второго типа и некоторые типы дендритных клеток [40]. По одной из существующих теорий, высокие концентрации CCL18 в легких обеспечивают отсутствие в ней клеток, способных запустить нежелательную иммунную реакцию [41].

Хемокины являются важными факторами, обеспечивающими взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета. В процессе воспалительной реакции макрофаги, ключевые клетки врожденного иммунитета, проходят цикл активации от провоспалительного (макрофаги первого типа или M1) в начале до противовоспалительного (макрофаги второго типа или M2) в завершающей фазе воспаления и в процессе восстановления ткани. Для различных популяций макрофагов характерна продукция различных цитокинов. M1 производят ИЛ12 и ФНО, в то время как для M2 характерна продукция ИЛ10 и антагониста рецептора ИЛ1.

Так же и продукция хемокинов дифференциально регулируется в различных типах макрофагов. Макрофаги второго типа производят CCL18, CCL22 и CCL24, экспрессия которых активируется типичными стимуляторами M2 — ИЛ4 и ИЛ10. Эти хемокины обеспечивают выборочную миграцию Т-хелперов второго типа в точку заживления повреждения и блокируют миграцию клеток, потенциально способных поддержать воспалительную реакцию. Макрофаги первого типа производят, в свою очередь, CCL8, CCL5, CXCL10 и CXCL9. Экспрессия этих хемокинов активируется ИФН-гамма и может быть подавлена ИЛ4 и/или ИЛ10. Хемокины, характерные для M1, привлекают в место воспаления Т-хелперы первого типа, которые, в свою очередь, производят дополнительные количества ИФН-гамма, обеспечивая позитивную обратную связь.

Существует большое количество исследований, доказывающих, что CCX играют важную роль в канцерогенезе. Хемокины производятся как самими опухолевыми клетками, так и MAO, являющимися типичными макрофагами второго типа. MAO развиваются из циркулирующих моноцитов крови и, частично, в результате пролиферации тканевых макрофагов. Существует некоторое количество работ, доказывающих, что цитокиновое микроокружение опухоли определяет фенотип MAO, а хемокины обеспечивают достаточный приток моноцитов с необходимыми характеристиками в опухоль [42].

Действительно, некоторые из хемокинов были впервые обнаружены в опухолях. Наиболее часто в опухолях обнаруживают CCL2, который был описан как «хемокин опухолевого происхождения». В опухолях человека CCL2 часто встречается в саркомах, глиомах, опухолях легких, молочной железы, шейки матки, яичников и в меланоме.

Недавние исследования показали, что CCL2 может играть двоякую роль в канцерогенезе [43]. Так, умеренная,

сравнимая с физиологической, экспрессия CCL2 клетками меланомы приводит к умеренной инфильтрации моноцитов и замедлению опухолевого роста. Значительно повышение экспрессии CCL2 клетками меланомы приводит к существенному увеличению количества MAO, увеличению динамичности опухоли, ее быстрой прогрессии и метастазированию. Другой CCX, часто производимый опухолевыми клетками — это CCL5. Уровень экспрессии CCL5 коррелирует с плохим прогнозом рака молочной железы. Кроме упомянутых выше, опухолевые клетки часто производят CXCL12, CXCL8, CXCL1, CXCL13, CXCL17 и CCL22. Некоторые из этих хемокинов играют важную роль в прогрессии меланомы. Они напрямую стимулируют пролиферацию опухолевых клеток, стимулируют ангиогенез и блокируют противоопухолевый иммунитет [44].

В процессе дифференцировки макрофаги приобретают фенотип, характерный для физиологического состояния ткани. При этом происходит перестройка макрофагального метаболизма. Долгое время считалось, что в здоровом организме макрофаги находятся в состоянии ожидания активации экзогенным или эндогенным фактором. Основными факторами, активирующими макрофаги, считались бактериальные продукты и IFN $\gamma$ , которые приводили к активации бактерицидных функций макрофагов. В начале 90-х годов прошлого века были получены результаты, указывающие на то, что под воздействием ИЛ4 макрофаги не только теряют способность к уничтожению бактерий (инактивированное состояние), но и приобретают новые уникальные свойства [45]. Тогда же было введено понятие альтернативной активации макрофагов [45].

Полученные данные позволили разработать концепцию активации макрофагов, по аналогии с Th1/Th2 дихотомией Т-клеток, таким образом, что классическая активация соответствовала активации макрофагов Th1 ассоциированным цитокином IFN $\gamma$ , а альтернативная соответствовала активации Th2 цитокином ИЛ4. Позднее, для более полной аналогии с дихотомией Th1/Th2, при описании типа активации макрофагов начали использовать терминологию M1 и M2. Таким образом, в конце 90-х концепция дихотомии макрофагальной активации приняла свой окончательный вид. В соответствии с этой концепцией, к макрофагам первого типа активации относятся макрофаги, развивающиеся при стимуляции Th1 цитокином IFN $\gamma$  или бактериальными продуктами, такими, как, например, липополисахариды.

К макрофагам второго типа активации относятся макрофаги, развивающиеся в результате воздействия Th2 ассоциированных цитокинов ИЛ4, ИЛ13, ИЛ10; трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$  и противовоспалительных факторов, таких как глюкокортикоиды и ретиноиды [17]. Макрофаги первого типа активации хорошо изучены и характеризуются продукцией провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ1, ИЛ6 и ИЛ12, экспрессией Fc-гамма рецепторов I, II и III, способностью к кислородному взрыву и значительной бактерицидной активностью [9]. Функции макрофагов второго типа весьма разнообразны и плохо изучены. Известно, что M2 производят противовоспалительные цитокины: антагонист рецептора ИЛ1 [39, 40, 46, 47], ИЛ10, антагонист рецептора CCR3 — CCL18 [12, 13], имеют на поверхности широкий спектр

лектиновых (маннозный и бета-глюкановый рецепторы) и сквенджер-рецепторов (SRI, SRII, CD163) [46] и отличаются пониженной бактерицидной активностью.

При описании M2 исследователи, как правило, концентрируются на общих эффектах, вызываемых различными стимулами, обращая мало внимания на возможные различия. Для таких цитокинов, как ИЛ4 и ИЛ13, можно ожидать весьма близких эффектов, так как эти цитокины используют общую сигнальную цепь рецептора и запускают STAT6-зависимый путь передачи сигнала. Нельзя, однако, ожидать похожего эффекта от ИЛ10 — цитокина, активирующего STAT3-зависимый путь передачи сигнала. Действительно, в литературе были описаны значительные молекулярные различия между макрофагами, стимулированными ИЛ10 и ИЛ4 [48, 49]. Несмотря на это, подавление ИЛ10 продукции ФНО и деактивация кислородного взрыва показали некоторым исследователям достаточным основанием для внесения ИЛ10 в группу цитокинов, приводящих к развитию M2. Так же были обнаружены существенные различия между макрофагами, стимулированными ИЛ4 и дексаметазоном. Шаер с коллегами показал, что ИЛ4 подавляет активированную дексаметазоном экспрессию гаптоглобинового рецептора CD163, и это подавление сопровождается соответствующими функциональными изменениями: макрофаги, стимулированные ИЛ4, в меньшей степени способны поглощать гаптоглобин, чем макрофаги, стимулированные дексаметазоном [50].

Таким образом, можно предположить, что концепция дихотомии макрофагальной активации имеет лишь ограниченное право на существование и должна уточняться с учетом различий макрофагальных фенотипов, образующихся в результате стимуляции макрофагов тем или иным цитокином или гормоном. С 2004 года предпринимаются попытки усложнить концепцию макрофагальной активации, основываясь, прежде всего, на спектре хемокинов и их рецепторов, экспрессируемых макрофагами. Так, Мантовани с коллегами, предложил разбить группу M2 на 3 подгруппы а, б и в в зависимости от того, какая система стимулов была использована для стимуляции, и обнаружил, что макрофаги из различных подгрупп производят различные СС и СХС-хемокины [1, 2]. Так как различные субпопуляции макрофагов участвуют в различных физиологических процессах, логично предположить, что их активность в определенной степени определяется спектром производимых хемокинов. Одной из ключевых функций макрофагов второго типа является эффективное завершение воспалительной реакции и восстановление поврежденной ткани. Очевидно, что неспособность макрофагов второго типа осуществлять свою функцию будет приводить либо к эскалации воспалительной реакции, либо к развитию хронического воспаления. Несмотря на значительную степень риска эскалирующей воспалительной реакции, она проявляется в виде очевидных симптомов, что, как правило, позволяет своевременно использовать адекватную терапию. Хроническое воспаление при этом может зачастую протекать бессимптомно и длительное время персистировать в организме, создавая риск злокачественной трансформации клеток.

Для того, чтобы понять, каким образом воспаление может приводить к развитию рака, необходимо, прежде всего, понять детали самого процесса воспаления и его роли в таких физиологических процессах, как инфекция

и регенерация. В ответ на повреждение ткани в организме запускается сложный каскад молекулярных и клеточных реакций, направленных на восстановление поврежденной ткани. Спусковым механизмом воспалительной реакции является активация тромбоцитов, в результате которой в месте повреждения выбрасываются гепарин, серотонин, тромбин факторы коагуляции, белки клеточной адгезии, ростовые факторы — PDGF, трансформирующий фактор роста бета, тромбоцитарный фактор-4 (PF-4) и другие. Ростовые факторы, производимые тромбоцитами, приводят к стимуляции миграции нейтрофилов, которые реагируют на ростовые факторы и на бактериальные продукты, находящиеся в месте повреждения. Несмотря на терминальную дифференцировку, нейтрофилы сохраняют способность производить значительные количества цитокинов и хемокинов, необходимых для привлечения эффекторных клеток [26]. Нейтрофилы стимулируют воспалительную реакцию, производя провоспалительные цитокины ФНО [51], IFN $\gamma$  и ИЛ16бета [52]. Эти цитокины действуют на эндотелий близлежащих сосудов и стимулируют адгезию лейкоцитов, которые мигрируют к точке повреждения. Кроме того, нейтрофилы могут запускать первичные механизмы регенерации, стимулируя продукцию матриксных металлопротеиназ и фактора роста кератиноцитов фибробластами [53].

Миграция моноцитов стимулируется растворимыми факторами, секретируемыми тромбоцитами и нейтрофилами: PF-4, TFP-бета, PDGF, MCP-1, -2, -3, MIP1альфа, MIP1бета, ФНО и ИЛ16бета. Количество моноцитов, инфильтрирующих в место воспаления, достигает максимума к тому моменту, когда количество нейтрофилов уже снижается. Инфильтрирующие моноциты дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки и активируются под действием цитокинов и ростовых факторов, производимых нейтрофилами и тромбоцитами [54]. Активированные макрофаги являются основными источником ростовых факторов и цитокинов TFPбета1, PDGF, EGF, TFRальфа, IGF-I и II, ФНО и ИЛ1, играющих ключевую роль в регуляции активности клеток, восстанавливающих поврежденную ткань. Кроме того, макрофаги сами активно участвуют в этом процессе, производя компоненты внеклеточного матрикса, ферменты для его перестройки, фагоцитируя апоптотические и некротические клетки и стимулируя ангиогенез [55, 56]. При этом хемокины, регулирующие процесс регенерации, не только инициируют миграцию лейкоцитов, но и обеспечивают своевременное подавление воспалительной реакции. Так, MCP-1, являющийся одним из основных факторов хемотаксиса моноцитов, также инициирует продукцию ИЛ4, что приводит к переходу воспаления из фазы Th1 в Th2.

Таким образом, воспаление представляет собой самоограничивающийся процесс, причем это его свойство определяется последовательностью продукции цитокинов лейкоцитами. Так, например, ответ макрофагов на LPS можно разделить на две фазы. В первой фазе макрофаги производят большие количества провоспалительного цитокина ФНО, продукция которого достигает максимума через 3 часа после начала стимуляции и блокируется внутриклеточными механизмами не позднее, чем через 6 часов [57].

На втором этапе макрофаги начинают производить противовоспалительный цитокин ИЛ10, который подавляет продукцию провоспалительных цитокинов во вновь

приходящих клетках. Кроме того, ФНО, стимулирующий воспалительный ответ, способен подавлять продукцию ИЛ12, необходимого для активации Th1 клеток [58].

Несмотря на сложность системы регуляции воспаления, очевидно, существует высокоэффективная многоуровневая система контроля нормального протекания этого процесса, которая приводит к своевременному завершению воспалительной реакции. Нарушение функционирования этой системы контроля приводит к патологии и развитию хронического воспаления.

При хроническом воспалении основные компоненты воспалительного инфильтрата — макрофаги и нейтрофилы не получают ингибирующего сигнала достаточной силы и пребывают в состоянии провоспалительной активности, которое характеризуется повышенной продукцией бактерицидных соединений кислорода и азота. Будучи высокоактивными, сами по себе эти соединения способны реагировать и приводить к образованию пероксонитрита, являющегося мутагеном [59]. Таким образом, при хроническом воспалении в ткани одновременно активируются 2 процесса:

1) повреждение ткани патогеном (или бактерицидной активностью макрофагов);

2) стимуляция регенерации.

Комбинация этих процессов приводит к повышенной пролиферации эпителиальных клеток на фоне высоких концентраций мутагенных соединений, что ведет к ускорению накопления таких геномных aberrаций, как точечные мутации, делеции и перестройки. Эксперименты показали, что частота мутаций гена p53, обнаруживаемая при таких хронических воспалительных заболеваниях, как ревматоидный артрит или воспалительные заболевания кишечника, близка к частоте подобных мутаций в опухолях [60].

Хемокины и связанные с ними молекулярные механизмы играют важную роль не только в процессе инициации опухоли. В настоящее время не подвергается сомнению тот факт, что большинство солидных опухолей содержит значительное количество MAO, и что эти клетки влияют на течение заболевания [61]. Опухолевые клетки зачастую производят цитокины и хемокины, характерные для регенерирующей ткани, что обеспечивает эффективное привлечение моноцитов и их дифференцировку в макрофаги [24, 26, 62]. Клинические исследования показали, что количество MAO коррелирует с плохим прогнозом [24]. Эта корреляция особенно сильна в случае рака молочной железы, простаты, яичников и шейки матки; в случае рака желудка и легких данные до сих пор противоречивы [24]. Видимо, можно утверждать, что количество MAO коррелирует с ускоренной прогрессией опухоли и метастазированием.

Предполагается также, что баланс между хемокинами, обладающими ангиогенной и ангиостатической активностью, играет важную роль в регуляции атерогенеза [63]. Действительно, в формировании атеросклеротического поражения принимают участие хемокины CCL2 и CCL5, CCL3, CCL4 и CCL5 [64]. CCL2 индуцирует хемотаксис моноцитов до их включения в эндотелиальную стенку [64]. CCL5 может экспрессироваться различными типами клеток, включая моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты и гладкомышечные клетки. Он стимулирует адгезию моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов и их трансэндотелиальный диapedез [65].

Таким образом, имеется большое количество экспериментальных и клинических исследований, в которых доказана роль системы хемокинов и их рецепторов в развитии атеросклероза. Важно отметить, что ряд хемокинов обладает атеропротективным эффектом, например, CXCL12 (за счет его связывания с рецептором CXCR4) и CXCL16. Комплексный подход к изучению этих механизмов позволяет надеяться на создание препаратов, влияющих на клеточно-гуморальное звено воспалительного компонента атеросклеротического процесса.

Подводя итог, можно констатировать, что для понимания механизмов регуляции воспаления, инициации и прогрессии опухолей, а также атерогенеза необходимо иметь полное представление о хемокинах, участвующих в этих процессах. Несмотря на значительный прогресс в рассматриваемой области, некоторые хемокины до сих пор остаются неизученными и присутствуют в базе данных в виде гипотетических белков. Изучение их структуры и функции позволит лучше понять патогенез целого ряда заболеваний и разработать инновационные подходы к их терапии.

### Список литературы

1. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization // *Trends. Immunol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 677–686.
2. Mantovani A. Chemokines in neoplastic progression // *Semin. Cancer. Biol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 147–148.
3. Mantovani A., Sozzani S., Locati M. et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes // *Trends. Immunol.* — 2002. — Vol. 23. — P. 549–555.
4. Gratchev A., Guillot P., Hakiy N. et al. Alternatively activated macrophages differentially express fibronectin and its splice variants and the extracellular matrix protein betaIG-H3 // *Scand. J. Immunol.* — 2001. — Vol. 53. — P. 386–392.
5. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Duperrier K. et al. The receptor for interleukin-17E is induced by Th2 cytokines in antigen-presenting cells // *Scand. J. Immunol.* — 2004. — Vol. 60. — P. 233–237.
6. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Utikal J., Goerdts S. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodeling and phagocytosis in type-2 macrophages // *Scand. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 61. — P. 10–17.
7. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kothe K. et al. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals // *Immunobiology.* — 2006. — Vol. 211. — P. 473–486.
8. Hurst S.D., Muchamuel T., Gorman D.M. et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25 // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169. — P. 443–453.
9. Hamilton T.A. Molecular basis of macrophage activation: from gene expression to phenotypic diversity // *In The Macrophage.* — 2002. B. Burke and C.E. Lewis, eds. Oxford University Press, Oxford.
10. Lin E.Y., Nguyen A.V., Russell R.G., Pollard J.W. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy // *J. Exp. Med.* — 2001. — Vol. 193. — P. 727–740.
11. Lin E.Y., Guon-Evans V., Nguyen A.V., Pollard J.W. The macrophage growth factor CSF-1 in mammary gland development and tumor progression // *J. Mammary. Gland. Biol. Neoplasia.* — 2002. — Vol. 7. — P. 147–162.
12. Kodelja V., Kraft S., Politz O. et al. Langerhans cells do not express alternative macrophage activation-associated CC chemokine (AMAC)-1 // *Res. Immunol.* — 1998. — Vol. 149. — P. 633–637.
13. Kodelja V., Muller C., Politz O. et al. Alternative macrophage activation-associated CC-chemokine-1, a novel structural homologue of macrophage inflammatory protein-1 alpha with a Th2-associated expression pattern // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 1411–1418.

14. Kodelja V., Goerd S. Dissection of macrophage differentiation pathways in cutaneous macrophage disorders and in vitro // *Exp. Dermatol.* — 1994. — Vol. 3. — P. 257–268.
15. Schebesch C., Kodelja V., Muller C. et al. Alternatively activated macrophages actively inhibit proliferation of peripheral blood lymphocytes and CD4+ T cells in vitro // *Immunology.* — 1997. — Vol. 92. — P. 478–486.
16. Goerd S., Politz O., Schledzewski K. et al. Alternative versus classical activation of macrophages // *Pathobiology.* — 1999. — Vol. 67. — P. 222–226.
17. Gratchev A., Schledzewski K., Guillot P., Goerd S. Alternatively activated antigen-presenting cells: molecular repertoire, immune regulation, and healing. *Skin Pharmacol // Appl. Skin. Physiol.* — 2001. — Vol. 14. — P. 272–279.
18. Gratchev A., Kzyshkowska J., Kannookadan S. et al. Activation of a TGF- $\beta$ -Specific Multistep Gene Expression Program in Mature Macrophages Requires Glucocorticoid-Mediated Surface Expression of TGF- $\beta$  Receptor II // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180. — P. 6553–6565.
19. Kzyshkowska J., Mamidi S., Gratchev A. et al. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway // *Blood.* — 2006. — Vol. 107. — P. 3221–3228.
20. Burke B., Lewis C.E. *The Macrophage.* — Oxford University Press, Oxford.
21. Anderson C.F., Gerber J.S., Mosser D.M. Modulating macrophage function with IgG immune complexes // *J. Endotoxin. Res.* — 2002. — Vol. 8. — P. 477–481.
22. Anderson C.F., Mosser D.M. A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage // *J. Leukoc. Biol.* — 2002. — Vol. 72. — P. 101–106.
23. Bando H., Toi M. Tumor angiogenesis, macrophages, and cytokines // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2000. — Vol. 476. — P. 267–284.
24. Bingle L., Brown N.J., Lewis C.E. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies // *J. Pathol.* — 2002. — Vol. 196. — P. 254–265.
25. Biswas S.K., Gangi L., Paul S. et al. A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages (defective NF- $\kappa$ B and enhanced IRF-3/STAT1 activation) // *Blood.* — 2006. — Vol. 107. — P. 2112–2122.
26. Brigati C., Noonan D.M., Albin A., Benelli R. Tumors and inflammatory infiltrates: friends or foes? // *Clin. Exp. Metastasis.* — 2002. — Vol. 19. — P. 247–258.
27. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 860–867.
28. Garcia-Zepeda E.A., Combadiere C., Rothenberg M.E. et al. Human monocyte chemoattractant protein (MCP)-4 is a novel CC chemokine with activities on monocytes, eosinophils, and basophils induced in allergic and nonallergic inflammation that signals through the CC chemokine receptors (CCR)-2 and -3 // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 157. — P. 5613–5626.
29. Hu C., Xiong J., Zhang L. et al. PEG10 activation by co-stimulation of CXCR5 and CXCR7 essentially contributes to resistance to apoptosis in CD19+CD34+ B cells from patients with B cell lineage acute and chronic lymphocytic leukemia // *Cell. Mol. Immunol.* — 2004. — Vol. 1. — P. 280–294.
30. Hwang J., Son K.N., Kim C.W. et al. Human CC chemokine CCL23, a ligand for CCR1, induces endothelial cell migration and promotes angiogenesis // *Cytokine.* — 2005. — Vol. 30. — P. 254–263.
31. Katakura T., Miyazaki M., Kobayashi M. et al. CCL17 and IL-10 as effectors that enable alternatively activated macrophages to inhibit the generation of classically activated macrophages // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 172. — P. 1407–1413.
32. Owen M.R., Byrne H.M., Lewis C.E. Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites // *J. Theor. Biol.* — 2004. — Vol. 226. — P. 377–391.
33. Saji H., Koike M., Yamori T. et al. Significant correlation of monocyte chemoattractant protein-1 expression with neovascularization and progression of breast carcinoma // *Cancer.* — 2001. — Vol. 92. — P. 1085–1091.
34. Campbell J.J., Pan J., Butcher E.C. Cutting edge: developmental switches in chemokine responses during T cell maturation // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163. — P. 2353–2357.
35. Campbell J.J., Haraldsen G., Pan J. et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells // *Nature.* — 1999. — Vol. 400. — P. 776–780.
36. Andrew D.P., Ruffing N., Kim C.H. et al. C-C chemokine receptor 4 expression defines a major subset of circulating nonintestinal memory T cells of both Th1 and Th2 potential // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166. — P. 103–111.
37. Reiss Y., Proudfoot A.E., Power C.A. et al. CC chemokine receptor (CCR)4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin // *J. Exp. Med.* — 2001. — Vol. 94. — P. 1541–1547.
38. Schober A., Zernecke A., Liehn E.A. et al. Crucial role of the CCL2/CCR2 axis in neointimal hyperplasia after arterial injury in hyperlipidemic mice involves early monocyte recruitment and CCL2 presentation on platelets // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 95. — P. 1125–1133.
39. Spring H., Schuler T., Arnold B. et al. Chemokines direct endothelial progenitors into tumor neovessels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 18111–18116.
40. Schober A., Zernecke A. Chemokines in vascular remodeling // *Thromb Haemost.* — 2007. — Vol. 97. — P. 730–737.
41. Soehnlein O., Zernecke A., Eriksson E.E. et al. Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory monocytes // *Blood.* — 2008. — Vol. 112. — P. 1461–1471.
42. Gregory J.L., Morand E.F., McKeown S.J. et al. Macrophage migration inhibitory factor induces macrophage recruitment via CC chemokine ligand 2 // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177. — P. 8072–8079.
43. Schafer Z.T., Brugge J.S. IL-6 involvement in epithelial cancers // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117(12). — P. 3660–3663.
44. Valinluck V., Sowers L.C. Inflammation-mediated cytosine damage: a mechanistic link between inflammation and the epigenetic alterations in human cancers // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67(12). — P. 5583–5586.
45. Stein M., Keshav S., Harris N., Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation // *J. Exp. Med.* — 1992. — Vol. 176. — P. 287–292.
46. Vannier E., de Waal M.R., Salazar-Montes A. et al. Interleukin-13 (IL-13) induces IL-1 receptor antagonist gene expression and protein synthesis in peripheral blood mononuclear cells: inhibition by an IL-4 mutant protein // *Blood.* — 1996. — Vol. 87. — P. 3307–3315.
47. Vannier E., Miller L.C., Dinarello C.A. Coordinated anti-inflammatory effects of interleukin 4: interleukin 4 suppresses interleukin 1 production but up-regulates gene expression and synthesis of interleukin 1 receptor antagonist // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1992. — Vol. 89. — P. 4076–4080.
48. Lang R., Patel D., Morris J.J. et al. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10 // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169. — P. 2253–2263.
49. Stumpo R., Kauer M., Martin S., Kolb H. IL-10 induces gene expression in macrophages: partial overlap with IL-5 but not with IL-4 induced genes // *Cytokine.* — 2003. — Vol. 24. — P. 46–56.
50. Schaefer D.J., Boretti F.S., Schoedon G., Schaffner A. Induction of the CD163-dependent haemoglobin uptake by macrophages as a novel anti-inflammatory action of glucocorticoids // *Br. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 119. — P. 239–243.
51. Feiken E., Romer J., Eriksen J., Lund L.R. Neutrophils express tumor necrosis factor- $\alpha$  during mouse skin wound healing // *J. Invest. Dermatol.* — 1995. — Vol. 105. — P. 120–123.
52. Hubner G., Brauchle M., Smola H. et al. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice // *Cytokine.* — 1996. — Vol. 8. — P. 548–556.
53. Chedid M., Rubin J.S., Csaky K.G., Aaronson S.A. Regulation of keratinocyte growth factor gene expression by interleukin 1 // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 10753–10757.
54. Osusky R., Malik P., Ryan S.J. Retinal pigment epithelium cells promote the maturation of monocytes to macrophages in vitro // *Ophthalmic. Res.* — 1997. — Vol. 29. — P. 31–36.
55. DiPietro L.A. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells // *Shock.* — 1995. — Vol. 4. — P. 233–240.
56. Fritsch C., Simon-Assmann P., Kedinger M., Evans G.S. Cytokines modulate fibroblast phenotype and epithelial-stroma interactions in rat intestine // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 112. — P. 826–838.
57. Clark W.H., Elder D.E., Guerry D.I.V. et al. Model predicting survival role of inflammation in cancer development // *Mol. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 4. — P. 4–6.

58. Ma X., Sun J., Papasavvas E. et al. Inhibition of IL-12 production in human monocyte-derived macrophages by TNF // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164. — P. 1722—1729.
59. Maeda H., Akaike T. Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer // *Biochemistry.* — 1998. — Vol. 63. — P. 854—865.
60. Yamanishi Y., Boyle D.L., Rosengren S. et al. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2002. — Vol. 99. — P. 10025—10030.
61. Mantovani A. Tumor-associated macrophages in neoplastic progression: a paradigm for the in vivo function of chemokines // *Lab. Invest.* — 1994. — Vol. 71. — P. 5—16.
62. Leek R.D., Harris A.L. Tumor-associated macrophages in breast cancer // *J. Mammary. Gland. Biol. Neoplasia.* — 2002. — Vol. 7. — P. 177—189.
63. Krohn R., Raffetseder U., Bot I. et al. Y-box binding protein-1 controls CC chemokine ligand-5 (CCL5) expression in smooth muscle cells and contributes to neointima formation in atherosclerosis-prone mice // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 1812—1820.
64. Zernecke A., Weber C. Chemokines in the vascular inflammatory response of atherosclerosis // *Cardiovasc. Research.* — 2010. — Vol. 86. — P. 192—201.
65. Weber C., Schober A., Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell re-cruitment in atherosclerotic vascular disease // *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1997—2008.

Поступила 15.10.2015

## ***Proteins-chemokines: the role in carcinogenesis and inflammation***

**Karagodin V.P., Melnichenko A.F., Orekhov A.N.**

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences,  
Moscow 125315, Russia. E-mail: katrincorde@gmail.com

*The review deals with issues related to the involvement of CC-chemokines in regulating the inflammatory response and carcinogenesis. CC-chemokines have the diagnostic and therapeutic potential and they are key elements of the soluble factors system which ensure interaction between immune system and stromal and tumor cells. Further study of the CC-chemokines structure and functions will allow a better understanding the pathogenesis of a number of diseases, mainly carcinogenesis, inflammation and atherogenesis, and produce innovative approaches to their treatment.*

**Key words:** chemokines; cytokines, inflammation, carcinogenesis, immune system