

Научная статья

УДК 612.017:616-006

DOI: 10.37482/2687-1491-Z159

Аутосенсibilизация при злокачественных новообразованиях

Марина Юрьевна Стрекаловская* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9944-7555>

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова
Уральского отделения Российской академии наук
(г. Архангельск)

Аннотация. Аутоантителообразование, как физиологический механизм регуляции гомеостаза, при чрезмерной выраженности приводит к патологическим процессам. Аутоантитела появляются при повышении концентрации аутоантигенов, что происходит в результате разрушения опухоли и метастазирования. Известно развитие аутосенсibilизации при хронических воспалительных и опухолевых процессах. Представляло интерес выяснение влияния противовоспалительных цитокинов на процесс аутоантителообразования при злокачественных новообразованиях. **Цель работы** – выявить взаимосвязь аутоантителообразования и концентраций противовоспалительных цитокинов у людей, страдающих злокачественными новообразованиями. **Материалы и методы.** Проанализированы данные иммунологического обследования 210 чел. со злокачественными новообразованиями, обратившихся в медицинскую компанию «Биокор» (г. Архангельск). В сыворотке периферической венозной крови изучались содержание антител к фосфолипидам (IgM, IgG), тиропероксидазе (анти-ТПО), стрептолизину-О (антистрептолизин-О), двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), рибонуклеопротеиду (анти-RNP), а также концентрации интерлейкинов (IL) 1 β , 4, 6, 10, 13 и фактора некроза опухоли (TNF- α). **Результаты.** Установлена высокая частота регистрации в крови онкологических больных повышенных концентраций анти-dsDNA, анти-RNP и антистрептолизина-О (51,72; 40,48 и 34,78 % соответственно). Наиболее часто регистрировались повышенные концентрации анти-dsDNA, среднее содержание данных аутоантител также являлось наибольшим. Частота повышенных концентраций антифосфолипидов составила: IgM – 11,11 %, IgG – 18,42 %. Концентрация анти-ТПО имела повышенные значения в 14,29 % случаев. Повышенное содержание IL-10, IL-1 β и IL-4 отмечалось в 86,90; 23,81 и 10,81 % случаев соответственно, IL-6 и IL-13 – в 5,71 и 3,85 % случаев соответственно. Средние концентрации исследуемых цитокинов соответствовали физиологическим пределам, кроме концентраций IL-10 и TNF- α , которые были увеличены. Повышенные уровни аутоантител ассоциировались с увеличением содержания в крови TNF- α и IL-10. Таким образом, аномально высокая концентрация в крови IL-10, снижающего рецепторную активность клетки, может опосредованно способствовать уменьшению активности утилизации и клиренса аутоантигенов и пролонгировать аутосенсibilизацию.

Ответственный за переписку: Стрекаловская Марина Юрьевна, адрес: 163002, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: mary.nesterowa2010@yandex.ru

Ключевые слова: аутосенсibilизация, злокачественные новообразования, иммунная система человека, иммунный ответ, IL-10, аутоантитела к фосфолипидам, аутоантитела к ДНК и РНК, TNF- α .

Для цитирования: Стрекаловская М.Ю. Аутосенсibilизация при злокачественных новообразованиях // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 4. С. 391–397. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z159>

Original article

Autosensitization in Malignant Neoplasms

Marina Yu. Strekalovskaya* ORCID: <https://orcid.org/0000-00001-9944-7555>

*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Arkhangelsk, Russian Federation)

Abstract. Autoantibody formation, as a physiological mechanism of homeostatic regulation, leads to pathological processes when overexpressed. Autoantibodies are produced when the concentration of autoantigens increases, which occurs as a result of tumour necrotization and metastasizing. Autosensitization is known to develop in chronic inflammatory and tumour processes. It is of interest to clarify the significance of anti-inflammatory cytokines for the formation of autoantibodies in malignant neoplasms. The **purpose** of this article was to identify the link between autoantibody formation and concentrations of anti-inflammatory cytokines in cancer patients. **Materials and methods.** Immunoassay data of 210 cancer patients of Biokor medical company (Arkhangelsk) were analysed. In the peripheral venous blood, the following were measured: antibodies against phospholipid (IgM, IgG), thyroid peroxidase (anti-TPO) and streptolysin (anti-streptolysin O), anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) and anti-ribonucleoprotein (anti-RNP), as well as interleukins (IL) 1 β , 4, 6, 10 and 13, and tumour necrosis factor (TNF- α). **Results.** High frequency of elevated concentrations of anti-dsDNA, anti-RNP and anti-streptolysin O in the blood of cancer patients was recorded (51.72, 40.48 and 34.78 %, respectively). Most often, increased levels of anti-dsDNA were found, their mean concentrations being the highest as well. The frequency of elevated concentrations of antiphospholipid antibodies was 11.11 % for IgM and 18.42 % for IgG. Increased anti-TPO levels were observed in 14.29 % of cases. Elevated IL-10, IL-1 β and IL-4 were found in 86.90, 23.81 and 10.81 % of cases, respectively, while IL-6 and IL-13 in 5.71 and 3.85 % of cases, respectively. Mean concentrations of the cytokines under study were within the physiological limits, except for IL-10 and TNF- α , which were increased. Elevated concentrations of autoantibodies were associated with increased blood levels of TNF- α and IL-10. Thus, abnormally high blood concentrations of IL-10, which reduces cellular receptor activity, can indirectly contribute to a decrease in the activity of autoantigen disposal and clearance and prolong autosensitization.

Keywords: autosensitization, malignant neoplasms, human immune system, immune response, IL-10, antiphospholipid antibodies, anti-DNA and anti-RNA antibodies, TNF- α .

For citation: Strekalovskaya M.Yu. Autosensitization in Malignant Neoplasms. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 391–397. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z159>

Corresponding author: Marina Strekalovskaya, address: prosp. Lomonosova 249, Arkhangelsk, 163002, Russian Federation; e-mail: mary.nesterowa2010@yandex.ru

Многочисленными исследованиями сотрудников Института физиологии природных адаптаций (г. Архангельск) за последние 10 лет доказано, что аутоантителообразование является физиологическим механизмом регуляции гомеостаза, который нарушается при увеличении концентрации аутоантигенов и формировании того или иного дефекта иммунной регуляции [1]. Повышение содержания аутоантител у здоровых людей наблюдается при физических нагрузках, стрессовых ситуациях, возрастных изменениях и воздействии неблагоприятных факторов [2, 3]. Антитела депонируют аутоантигены, способствуют их клиренсу, обеспечивают защиту от протеолитических ферментов плазмы и межтканевого пространства, а также нейтрализуют чрезмерную секрецию биологически активных медиаторов. Физиологическая роль аутоантител доказывается также наличием их в крови и межтканевой жидкости, экссудате и транссудате [4]. Повышенные концентрации аутоантигенов и, соответственно, аутоантител обуславливают реакции повреждения тканей. Повреждение клеток и межклеточных тканевых структур происходит в результате антителозависимого лизиса с участием белков системы комплемента, клеточно-опосредованной цитотоксичности натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, а также при чрезмерном выделении лизосомальных ферментов нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами, активированными циркулирующими иммунными комплексами. Известно, что при воспалительных процессах происходит увеличение содержания аутоантител к широкому кругу цитокинов [5–7].

У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, выявляют нормальный иммунный ответ на любые остальные чужеродные антигены, что доказывается специфичностью толерантности к опухоли [8]. Формирование в процессе иммунного ответа на опухоль антигенного стресса и наличие большого количества разных аутоантигенов, а также аутоиммунного повреждения – все это обуславливает неэффективность иммунных реакций

при злокачественных новообразованиях [9]. В литературе имеются сведения об активизации аутоантителообразования при онкологических заболеваниях [10]. Также отмечены повышенные концентрации фактора некроза опухоли (TNF- α) в крови при онкопатологии [11, 12]. Представляло интерес изучение связи концентраций аутоантител к наиболее широко распространенным аутоантигенам (нуклеопротеидам, фосфолипидам) с уровнями противовоспалительных интерлейкинов у онкологических больных.

Материалы и методы. Проанализированы данные иммунологического обследования 210 чел., имеющих злокачественные новообразования и обратившихся в медицинскую компанию «Биокор» (г. Архангельск) для контроля противоопухолевого иммунитета. Все исследования проводились с согласия пациентов и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 года, с изменениями и дополнениями 2013 года).

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке периферической венозной крови изучалось содержание антител к фосфолипидам (IgM, IgG), интерлейкинов (IL) 1 β , 4, 6, 10, 13 (диагностические наборы производства Biosource (США)), а также антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО), стрептолизину-О (антистрептолизин-О), TNF- α (Bender MedSystems, Австрия), антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), рибонуклеопротеиду (анти-RNP) (Bio-Rad, США) на анализаторах Multiscan MS (Labsystems, Финляндия) и Evolis (США).

Результаты исследования обрабатывались с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Сравнение распределения данных с нормальным выполнялось при помощи критерия Шапиро–Уилка. Распределения результатов оказались сходны с нормальным, поэтому для описания данных производилось вычисление среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки

среднего (m). Сравнение количественных значений между группами осуществлялось с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости t -критерия $p < 0,05$. Для выявления связи между параметрами использовались критерий корреляции Пирсона (r).

Результаты. Установлено (см. таблицу), что у онкопациентов увеличены средние концентрации анти-dsDNA, анти-RNP, а также антистрептолизина-О. Также наиболее часто выявляются повышенные концентрации данных аутоантител. Уровень цитокиновых реакций относительно невелик, за исключением TNF- α и IL-10. Значительное повышение концентраций анти-dsDNA и анти-RNP ассоциировано с высоким уровнем TNF- α ($r = 0,78$). Повышенные концентрации антистрептолизина-О ассоциированы с увеличением содержания IL-10 ($r = 0,67$).

Обсуждение. Активность нуклеиновых кислот, как известно, является маркером пролиферации; концентрации нуклеопротеинов в межклеточном пространстве достаточно велики [13]. Кроме того, увеличение концентраций данных аутоантигенов происходит при гибели клеток, которая при злокачественных новообразованиях может быть результатом разрушения клеток опухоли и клеток пограничной ткани, нарушения кровоснабжения и влияния на микроокружение ацидоза и гипоксии, обусловленной опухолевой тканью. Повышенные уровни нуклеопротеидов, транспортных форм липидов и продуктов их деградации обуславливают активизацию антителообразования. Анти-dsDNA и -RNP способны проникать через клеточную и ядерную мембраны, запуская процессы активизации, пролиферации или апоптоза. Однако, вероятно, основное влияние и предназначение повышенных концентра-

Средние значения и частота регистрации повышенных концентраций аутоантител и цитокинов в периферической венозной крови пациентов со злокачественными новообразованиями

Mean values and frequency of increased concentrations of autoantibodies and cytokines in the peripheral venous blood of cancer patients

Белок	Концентрация в крови*		Частота повышенных концентраций у онкопациентов ($M \pm m$), %
	у онкопациентов ($M \pm m$)	физиологические пределы	
<i>Аутоантитела</i>			
Анти-dsDNA	62,54 \pm 5,90	<50,0	51,72 \pm 1,23
Анти-RNP	1,05 \pm 0,08	<1,0	40,48 \pm 1,51
Антифосфолипиды IgM	5,70 \pm 0,58	<10,0	11,11 \pm 0,92
Антифосфолипиды IgG	6,96 \pm 0,77	<10,0	18,42 \pm 1,19
Анти-ТПО	24,57 \pm 7,21	<30,0	14,29 \pm 1,79
Антистрептолизин-О	100,26 \pm 11,54	<100,0	34,78 \pm 2,55
<i>Цитокины</i>			
TNF- α	50,97 \pm 6,69	<20,0	39,77 \pm 0,37
IL-1 β	4,16 \pm 0,37	0,2–5,0	23,81 \pm 0,77
IL-4	3,05 \pm 0,16	1,0–5,0	10,81 \pm 0,44
IL-6	13,45 \pm 2,66	1,0–20,0	5,71 \pm 0,34
IL-10	8,48 \pm 0,48	1,0–5,0	86,90 \pm 1,10
IL-13	12,78 \pm 0,74	1,0–20,0	3,85 \pm 0,38

Примечание: * – для аутоантител – в единицах на миллилитр; для цитокинов – в пикограммах на миллилитр.

ций антител к нуклеопротеидам заключается в разрушении опухолевых клеток, поскольку на пролиферирующих клетках выше концентрации различных рецепторных структур, способных связывать антитела к широко распространенным в организме аутоантигенам. Фактически такими аутоантигенами являются полиреактивные стрептолизины O и S, имеющие перекрестные реакции взаимодействия с протеолитическими ферментами плазмы и межклеточного матрикса.

Особого интереса заслуживает активность IL-10, естественного иммунодепрессанта, подавляющего образование рецепторов на мембране и обеспечивающего их шеддинг. IL-10 обуславливает снижение рецепторной активности клеток, что, вероятно, является патогенетическим фактором прогрессирования опухоли. В литературе представлены сведения о том, что при злокачественных новообразованиях пролиферация клеток может быть изменена путем увеличения концентрации митогенов, продуцируемых опухолью, т. к. в действительности онкогенез так и начинается – именно после ступенчатого накопления генетических и эпигенетических изменений и возникновения неопластических фенотипов в нормальных клетках [14]. Известно, что опухолевая трансформация

в значительной степени влияет на структуру и функцию клеточной мембраны с изменением ее текучести, проницаемости и снижением рецепторной активности; трансформированные клетки выживают, превращаясь в инвазивные опухоли только в такой среде, которая непосредственно сможет обеспечить их в достаточном количестве питательными веществами и кислородом [15]. Имеются данные о влиянии IL-10 на активность хемокиновых рецепторов эффекторных клеток и Т-хелперный репертуар [16, 17].

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. У онкобольных людей наблюдается высокая частота регистрации повышенных концентраций анти-dsDNA и анти-RNP (в изученной выборке – 51,72 и 40,48 % соответственно).

2. Повышенные уровни аутоантител в организме онкопациентов ассоциированы с увеличением концентраций TNF- α и IL-10 в крови.

3. Аномально высокие концентрации IL-10, снижающего рецепторную активность клетки, в крови лиц со злокачественными новообразованиями могут опосредованно способствовать снижению активности утилизации и клиренса аутоантигенов и пролонгировать аутосенсбилизацию.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Список литературы

1. Добродеева Л.К., Сенькова Л.В., Лютфалиева Г.Т., Корниенко Е.Б., Преловская И.Б., Добродеев Г.В. Содержание аутоантител у практически здоровых людей // Физиология человека. 2006. Т. 32, № 1. С. 99–107.
2. Добродеева Л.К., Сулонова Г.А. Аутоантитела у практически здоровых людей // Иммунология. 1990. № 2. С. 52–55.
3. Лютфалиева Г.Т., Добродеева Л.К. Аутоантитела: физиологическое значение в регуляции гомеостаза // Экология человека. 2007. № 8. С. 38–42.
4. Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Меньшикова Е.А., Добродеев К.Г. Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта. Екатеринбург: УрО РАН, 2018. 172 с.
5. Cudrici C.D., Boulougoura A., Sheikh V., Freeman A., Sortino O., Katz J.D., Sereti I., Siegel R.M. Characterization of Autoantibodies, Immunophenotype and Autoimmune Disease in a Prospective Cohort of Patients with Idiopathic CD4 Lymphocytopenia // Clin. Immunol. 2021. Vol. 224. Art. № 108664. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108664>

6. Lee A.Y.S., Reed J.H., Gordon T.P. Anti-Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21: Two Distinct Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases // *J. Autoimmun.* 2021. Vol. 124. Art. № 102724. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102724>
7. Xiao Z.X., Miller J.S., Zheng S.G. An Updated Advance of Autoantibodies in Autoimmune Diseases // *Autoimmun. Rev.* 2021. Vol. 20, № 2. Art. № 102743. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102743>
8. Chen D.S., Mellman I. Elements of Cancer Immunity and the Cancer–Immune Set Point // *Nature*. 2017. Vol. 541, № 7637. P. 321–330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
9. Walker J.A., McKenzie A.N.J. T_H2 Cell Development and Function // *Nat. Rev. Immunol.* 2018. Vol. 18, № 2. P. 121–133. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.118>
10. Добродеева Л.К., Патракеева В.П., Стрекаловская М.Ю. Иммунные реакции в зависимости от стадии онкологического заболевания // *Якут. мед. журн.* 2022. № 2(78). С. 60–63.
11. Davoodzadeh Gholami M., Kardar G.A., Saeedi Y., Heydari S., Garssen J., Falak R. Exhaustion of T Lymphocytes in the Tumor Microenvironment: Significance and Effective Mechanisms // *Cell. Immunol.* 2017. Vol. 322. P. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.10.002>
12. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 198 с.
13. Фоменко Ю.М., Жумакаева С.С., Жумакаева А.М., Сирота В.Б., Муравлева Л.Е. Внеклеточные нуклеиновые кислоты при онкологической патологии // *Соврем. проблемы науки и образования*. 2018. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27547> (дата обращения: 12.05.2023).
14. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // *Онкология. Журн. им. П.А. Герцена*. 2018. Т. 7, № 2. С. 67–72. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187267-72>
15. Лыжко Н.А. Молекулярно-генетические механизмы инициации, промоции и прогрессии опухолей // *Рос. биотерапевт. журн.* 2017. Т. 16, № 4. С. 7–17. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17>
16. Bellamri N., Viel R., Morzadec C., Lecureur V., Joannes A., de Latour B., Llamas-Gutierrez F., Wollin L., Jouneau S., Vernhet L. TNF- α and IL-10, Control CXCL13 Expression in Human Macrophages // *J. Immunol.* 2020. Vol. 204, № 9. P. 2492–2502. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900790>
17. Rasquinha M.T., Sur M., Lasrado N., Reddy J. IL-10 as a Th2 Cytokine: Differences Between Mice and Humans // *J. Immunol.* 2021. Vol. 207, № 9. P. 2205–2215. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100565>

References

1. Dobrodeeva L.K., Sen'kova L.V., Lyutfaliev G.T., Kornienko E.B., Prelovskaya I.B., Dobrodeev G.V. Levels of Autoantibodies in Healthy Subjects. *Hum. Physiol.*, 2006, vol. 32, no. 1, pp. 86–93.
2. Dobrodeeva L.K., Suslonova G.A. Autoantitela u prakticheski zdorovykh lyudey [Autoantibodies in Healthy Individuals]. *Immunologiya*, 1990, no. 2, pp. 52–55.
3. Lyutfaliev G.T., Dobrodeeva L.K. Autoantitela: fiziologicheskoe znachenie v regulyatsii gomeostaza [Autoantibodies: Physiological Importance in Regulation of Homeostasis]. *Ekologiya cheloveka*, 2007, no. 8, pp. 38–42.
4. Dobrodeeva L.K., Shtaborov V.A., Men'shikova E.A., Dobrodeev K.G. *Aktivnost' immunnykh reaktsiy v zavisimosti ot kharaktera pitaniya i sostoyaniya organov zheludochno-kishechnogo trakta* [The Activity of Immune Reactions Depending on the Type of Diet and the State of the Organs of the Gastrointestinal Tract]. Yekaterinburg, 2018. 172 p.
5. Cudrici C.D., Boulougoura A., Sheikh V., Freeman A., Sortino O., Katz J.D., Sereti I., Siegel R.M. Characterization of Autoantibodies, Immunophenotype and Autoimmune Disease in a Prospective Cohort of Patients with Idiopathic CD4 Lymphocytopenia. *Clin. Immunol.*, 2021, vol. 224. Art. no. 108664. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108664>
6. Lee A.Y.S., Reed J.H., Gordon T.P. Anti-Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21: Two Distinct Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases. *J. Autoimmun.*, 2021, vol. 124. Art. no. 102724. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102724>
7. Xiao Z.X., Miller J.S., Zheng S.G. An Updated Advance of Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2021, vol. 20, no. 2. Art. no. 102743. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102743>
8. Chen D.S., Mellman I. Elements of Cancer Immunity and the Cancer–Immune Set Point. *Nature*, 2017, vol. 541, no. 7637, pp. 321–330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
9. Walker J.A., McKenzie A.N.J. T_H2 Cell Development and Function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 121–133. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.118>

10. Dobrodeeva L.K., Patrakeeve V.P., Strekalovskaya M.Yu. Immunnye reaktsii v zavisimosti ot stadii onkologicheskogo zabolevaniya [Dependence of Immune Reactions on the Stage of Oncological Disease]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*, 2022, no. 2, pp. 60–63.

11. Davoodzadeh Gholami M., Kardar G.A., Saeedi Y., Heydari S., Garssen J., Falak R. Exhaustion of T Lymphocytes in the Tumor Microenvironment: Significance and Effective Mechanisms. *Cell. Immunol.*, 2017, vol. 322, pp. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.10.002>

12. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta* [Correlations in the Immune System]. Yekaterinburg, 2014. 198 p.

13. Fomenko Yu.M., Zhumakaeva S.S., Zhumakaeva A.M., Sirota V.B., Muravleva L.E. Vnekletochnye nukleinovye kisloty pri onkologicheskoy patologii [Extracellular Nucleic Acids in Oncological Pathology]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2018, no. 2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27547> (accessed: 12 May 2023).

14. Zibirov R.F., Mozerov S.A. Kharakteristika kletochnogo mikrookruzheniya opukholi [Characterization of the Tumor Cell Microenvironment]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 67–72. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187267-72>

15. Lyzhko N.A. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy initsiatsii, promotsii i progressii opukholey [Molecular-Genetic Mechanisms of Initiation, Promotion and Progression of Tumors]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 7–17. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17>

16. Bellamri N., Viel R., Morzadec C., Lecureur V., Joannes A., de Latour B., Llamas-Gutierrez F., Wollin L., Jouneau S., Vernhet L. TNF- α and IL-10, Control CXCL13 Expression in Human Macrophages. *J. Immunol.*, 2020, vol. 204, no. 9, pp. 2492–2502. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900790>

17. Rasquinha M.T., Sur M., Lasrado N., Reddy J. IL-10 as a Th2 Cytokine: Differences Between Mice and Humans. *J. Immunol.*, 2021, vol. 207, no. 9, pp. 2205–2215. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100565>

Received 16 May 2023

Accepted 20 July 2023

Published 30 November 2023

Поступила 16.05.2023

Принята 20.07.2023

Опубликована 30.11.2023