

УДК 616.24-006-06:613.84

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-86-97>

РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗВИТИИ РАКА ЛЁГКОГО У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА КУРЕНИЯ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

БУСЛАЕВ В. Ю.^{1*}, МИНИН А. В.^{1,2}, КАТАНАХОВА М. В.^{1,2}, ШАБАЛДИН А. В.^{2,3}¹Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» г. Кемерово, Россия³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Выполнен анализ роли факторов иммунного ответа в развитии рака лёгкого у пациентов в зависимости от статуса курения. В результате анализа данных литературы были обобщены сведения о роли врождённого и приобретённого иммунитета в развитии рака лёгкого, охарактеризована их роль на разных стадиях развития болезни. Были описаны основные свойства компонентов иммунного ответа в зависимости от статуса курения у пациентов. Активность Т-клеточного звена и экспрессия провоспалительных цитокинов были повышены у курильщиков. В результате курение было представлено как значимый фактор риска, который, инициируя воспалительные реакции, может влиять на канцерогенез в легких. Проведение последующих экспериментальных исследований в

данном направлении позволит сформулировать новые диагностические подходы. Целесообразным является изучение характеристик генов факторов иммунитета в качестве биологических маркеров.

Ключевые слова: обзор, курение, факторы иммунитета, рак лёгкого.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках соглашения о создании молодёжной лаборатории (лаборатория онкогеномики) ФИЦ УУХ СО РАН в связи с постановлением Правительства Кемеровской области-Кузбасса от 19.09.2022 №623.

Для цитирования:

Буслаев В. Ю., Минин А. В., Катаныхова М. В., Шабалдин А. В. Роль факторов иммунного ответа в развитии рака лёгкого у пациентов в зависимости от статуса курения (систематический обзор). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 86-97. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-86-97>

*Корреспонденцию адресовать:

Буслаев Владислав Юрьевич, 650056, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр-т., д. 10, E-mail: Vladislavbus2358@yandex.ru

© Буслаев В. Ю. и др

REVIEW ARTICLE

IMMUNE RESPONSE, SMOKING, AND LUNG CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

VLADISLAV YU. BUSLAEV^{1*}, ARTEM V. MININ^{1,2}, MARGARITA V. KATANAKHOVA^{1,2}, ANDREY V. SHABALDIN^{2,3}¹Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation²Kemerovo State University, Russian Federation³Kemerovo State Medical University, Russian Federation

Abstract

Here we review the role of innate and adaptive immunity at ascending lung cancer stages in smoking and non-smoking patients. T cell activity and the expression of pro-inflammatory cytokines were found to be elevated in smokers. As a consequence, smoking has been identified as a significant risk factor promoting lung carcinogenesis. Further experimental research in this area will allow the development of novel diagnostic

approaches, including circulating biomarkers and personalised medicine.

Keywords: review, smoking, immunity factors, lung cancer.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of Kemerovo Region – Kuzbass (decree #623 from 19.09.2022).

◀ English

For citation:

Vladislav Yu. Buslaev, Artem V. Minin, Margarita V. Katanakhova, Andrey V. Shabaldin. Immune response, smoking, and lung cancer: a systematic review. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 86-97. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-86-97>

*Corresponding author:

Mr. Vladislav Yu. Buslaev, 10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: Vladislavbus2358@yandex.ru
© Vladislav Yu. Buslaev, et al.

Введение

Рак лёгкого (РЛ) относится к наиболее распространённым и тяжёлым онкологическим патологиям. Разнообразие гистологических форм, а также их морфологических особенностей создаёт определённые сложности как для диагностики, так и для выбора стратегии лечения. Немелкоклеточная форма составляет примерно 85% всех случаев РЛ, наименее распространённой является мелкоклеточная форма [1]. Немелкоклеточная форма подразделяется на три основных подтипа: аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак. Кроме того, данная форма характеризуется наибольшей молекулярной и гистологической гетерогенностью. Изучение особенностей развития РЛ в современных исследованиях связано с детекцией изменений в нуклеотидной последовательности ДНК, уровня метилирования ДНК, а также показателей экспрессии разных типов молекул РНК и белков.

Самые высокие показатели заболеваемости и смертности характерны для курильщиков, проживающих в промышленно-развитых регионах [2]. Высокая концентрация полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) обуславливает образование широкого спектра дыхательных патологий, включая РЛ [3]. Опасность также может представлять действие инертного газа радона в помещениях [4]. Описаны канцерогенные эффекты действия асбеста [5]. Курение, которое характеризуется наиболее мощным канцерогенным потенциалом, способно в несколько раз (примерно в

10–20) повышать риск развития РЛ. Изучение влияния курения предполагает учёт таких показателей, как длительность и интенсивность употребления табачных изделий. Бывшие курильщики, пассивные курильщики также входят в группу риска.

Детальное изучение особенностей разных пациентов с РЛ позволило сделать вывод о существовании риска и в группе некурящих. По оценкам, это около 10–25% случаев РЛ, причины данного явления до конца не исследованы [6]. В качестве основной гипотезы развивается представление о молекулярных особенностях и специфике микроокружения опухолей у разных когорт пациентов. Главным образом, различия в молекулярном профиле обусловлены активностью онкогенов в связи с генетическими особенностями пациентов. Значимые патологические эффекты связывают с генами *KRAS*, *BRAF*, *EGFR*, *ALK* и *RET* [7]. На примере немелкоклеточной формы РЛ было отмечено наличие большого количества мутаций в области *EGFR*. В то же время активно исследуется роль факторов иммунного ответа в развитии РЛ, в том числе на примере некурящих пациентов. Вклад в развитие патологии могут вносить компоненты врождённого, а также приобретённого иммунитета. Оценка их активности осуществляется главным образом с участием новых высокопроизводительных методов секвенирования и изучения экспрессии генов. Новые результаты подобных исследований позволяют вырабатывать более эффективные стратегии лечения РЛ, однако на настоящий момент необходим больший объём сведений.

Цель исследования

Анализ роли факторов иммунного ответа в развитии рака лёгкого у пациентов в зависимости от статуса курения.

Для выполнения поставленной цели был проведен литературный поиск с использованием платформ Medline, e-library, Web of Science. В поиск включались научные работы, опубликованные за последние десять лет (с 2013 года), в открытом доступе на английском и русском языках. Стратегия поиска научных статей была основана на использовании соответствующих ключевых слов (рак лёгкого, курение, курящие, некурящие, иммунитет, врождённый и приобретённый иммунитет), в конечном итоге в обзор было включено 42 научных статьи. В разделе «Результаты» были описаны механизмы активности компонентов врождённого и приобретённого иммунитета при развитии рака лёгкого в зависимости от статуса курения [8–36]. В главе «Обсуждение» были освещены вопросы потенциального вклада факторов иммунного ответа в развитие РЛ, а также дальнейших перспектив их использования в качестве молекулярных маркеров [37–42].

Общая характеристика компонентов иммунной системы при раке лёгкого

Развитие представлений об онкогенезе на примере РЛ способствовало накоплению сведений о роли хронического воспаления, клеток иммунитета, а также провоспалительных факторов. Фундаментальные механизмы онкогенеза при участии факторов иммунитета раскрываются при проведении характеристики микроокружения опухолей. Проводится подсчёт соотношения различных клеточных популяций, вовлечённых в патогенез опухолей. В данном случае учитывается количество стромальных клеток (клеток иммунитета) и возможности их инфильтрации. Проведение иммуногистологических исследований легочной ткани позволило оценить уровень инфильтрации Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+), В-клеток (CD20+), а также макрофагов, тучных клеток [8]. В ходе данной работы было обнаружено, что количество клеток CD3+ не зависело от гистологического типа РЛ, однако было связано с размером опухоли. В этом же исследовании повышение CD4+ Т-клеток было наиболее значимо при развитии РЛ, наибольшее количество Т-хэлперов было зарегистрировано при развитии 3-й стадии. Схожие характеристики были получены для цитотоксических Т-кле-

ток, а взаимосвязи с размером опухолей не было выявлено. Повышение количества компонентов В-клеточного звена было ассоциировано с развитием наиболее поздних стадий РЛ.

С помощью методов проточной цитометрии был описан состав компонентов иммунитета, характерный для немелкоклеточной формы РЛ [9]. Анализ указал на значимое превалирование численности компонентов Т-клеточного звена (носители маркера CD 45+). Количество CD4+ Т-лимфоцитов превышало фракцию цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов. Макрофаги, а также натуральные киллеры также были в составе клеточного инфильтрата, однако имели меньшие показатели процентного содержания, чем в здоровых тканях. Отмечено повышение численности макрофагов с экспрессией поверхностных молекул HLA-DR.

Развитие опухолей РЛ связано с инициацией реакций системного воспаления. Провоспалительные факторы являются важными и активными регуляторами микроокружения опухоли. В частности, рассматривается роль активации (например, ИЛ-2 и гамма-ИНФ), а также Т-клеточного звена. Они способствуют повышению выживаемости опухоли, её пролиферации и метастазированию [10]. В начальных реакциях воспаления активно принимают участие клетки легочного эпителия вместе с другими клетками иммунитета, а также клетками эндотелия. Клетки эпителия представляют собой линию защиты против антигенов и обеспечивают их деактивацию и удаление. Их функциональное значение обусловлено наличием различных типов рецепторов, распознающих антигены и запускающих синтез провоспалительных факторов. К ним относятся распознающие патогенные паттерны (PRR), Toll-подобные, NOD-подобные, а также рецепторы, специфичные к ретиноидной кислоте. С их участием клетки легочного эпителия могут реагировать на презентацию антигенов и инициировать NF-Kb-зависимый каскад реакций для синтеза хемокинов и цитокинов [11].

Активация специфических рецепторов приводит к высвобождению ИНФ-бэта, колоние-стимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов, ИЛ-6 и ИЛ-8, а также хемокинов, ассоциированных с нейтрофилами [12]. Важным видом взаимодействия также является влияние одноцепочечной микробной РНК на экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR-3, TLR-7, TLR-9) через взаимодействие с метилированными CpG-островками. Гиперчувствительность

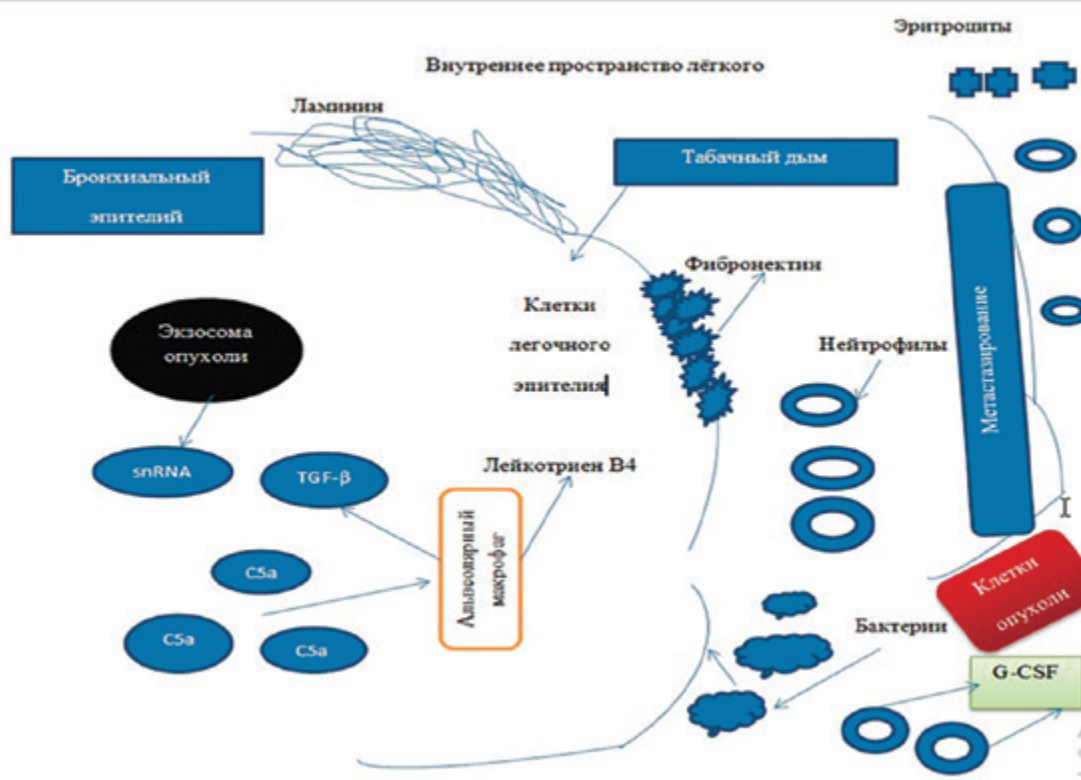


Рисунок 1.
Формирование мета-
статической ниши в
лёгких.

Figure 1.
Formation of a
metastatic niche in
the lung.

рецепторов, распознающих патогены (PRR's) у клеток легочного эпителия, приводит к развитию аутоиммунных реакций. На модели лабораторных мышей данное явление было продемонстрировано при развитии аллергической астмы, когда рецептор TLR4 способствует активной продукции ИЛ-25, ИЛ-33, а также колониестимулирующего фактора GM-CSF. Данные цитокины, в свою очередь, обеспечивают инфильтрацию важных клеток иммунитета: дендритных клеток, лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов. Данные механизмы описывают роль клеток легочного эпителия в регулировании врождённого иммунного ответа, а также формировании микроокружения, характерного для патологических состояний легочной ткани.

Ключевые этапы формирования и последующего прогрессирования легочной опухоли сопряжено с активностью компонентов микроокружения опухоли (**рисунок 1**).

Развитие определенных стадий опухоли, а также возможности её метастазирования задаются сложным взаимодействием между раковыми клетками, клетками легочного эпителия, а также факторами иммунитета [13]. Формирование первичных опухолей представляет собой сложный процесс с вовлечением клеток иммунной системы, а также провоспалительных факторов (**рисунок 2**).

Легочные опухоли могут развиваться из клеток бронхиального или альвеолярного эпителия

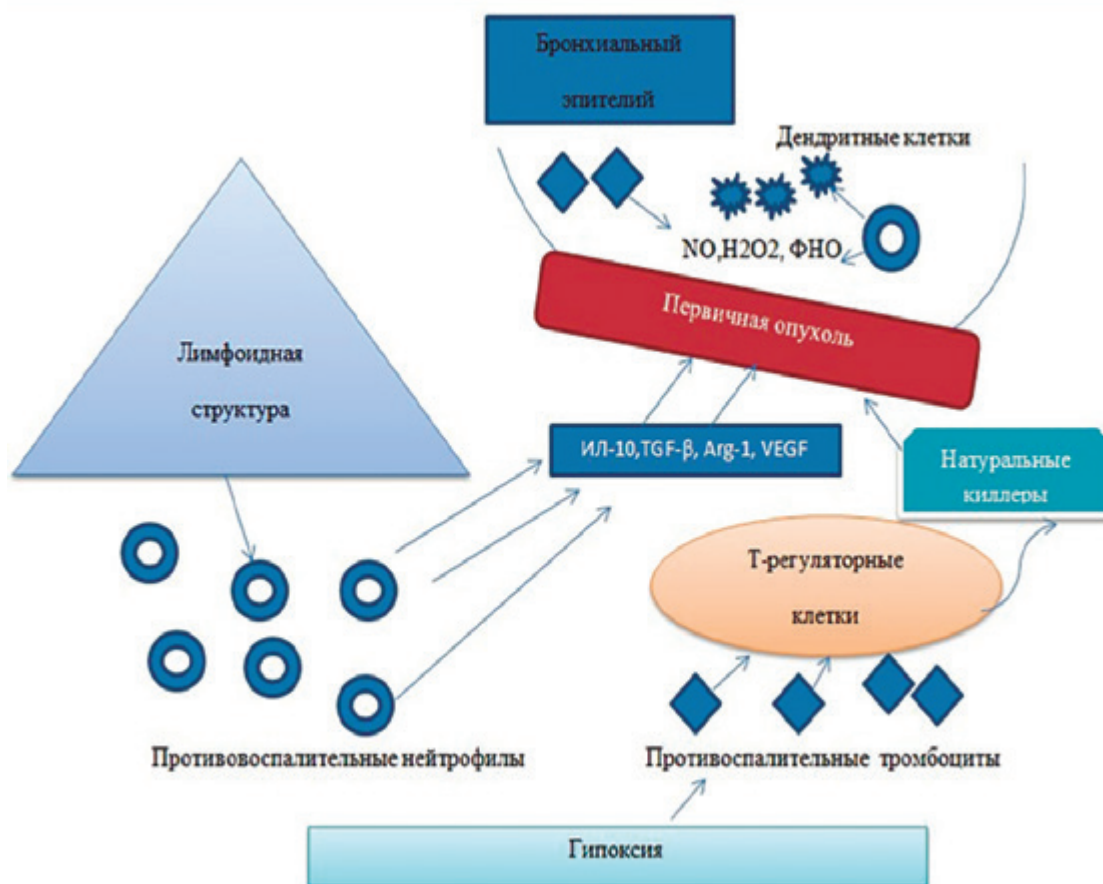
под действием активных форм кислорода, продуцируемых в миелоидных клетках. Распространение раковых клеток в области легочной паренхимы запускает активацию иммунной системы и последующих реакций апоптоза. Нейтрофилы, задействованные в провоспалительных реакциях, начинают секретировать активные формы кислорода, а также фактор некроза опухоли (ФНО). В случае работы в качестве антиген-презентирующих клеток нейтрофилы могут участвовать в активации лимфоцитов, инфильтрующихся в опухоль. Т-лимфоциты далее активируют макрофаги, синтезирующие ИЛ-γ и ФНО-α, для инициации цитотоксических реакций. Клетки опухоли могут избегать цитотоксических реакций через активацию Т-регуляторных клеток, обеспечивающих иммунологическую толерантность [14]. Продукция провоспалительных факторов ИЛ-10, TGF-β, Arg1, VEGF также способствует росту опухоли, так как они контролируют ангиогенез. Наиболее благоприятные условия для иммунологической толерантности создаются при развитии гипоксических состояний [15].

Участие компонентов врождённого иммунитета в формировании рака лёгкого в зависимости от статуса курения

Табачный дым при формировании первичных опухолей в области лёгкого выступает в

Рисунок 2.
Межклеточные взаимодействия в микро-
окружении первич-
ных опухолей.

Figure 2.
Cell-cell
interactions in the
microenvironment of
primary tumors.



качестве существенного дестабилизирующего фактора. Его действие в качестве триггера активации провоспалительных факторов указывает на важность его изучения в контексте развития РЛ. Эффекты табачного дыма относительно экспрессии интерлейкинов были изучены на примере хронических воспалительных заболеваний (астмы и хронического риносинусита). Отмечена возможность повышения экспрессии ИЛ-17A у курильщиков в назальных тканях [16]. Уровень содержания ИЛ-18 в тканях отражает развитие аномальных иммунологических реакций и может также находиться под влиянием табачного дыма. В то же время в одном из недавних исследований не было выявлено значимых эффектов пассивного курения на экспрессию ИЛ-18 у некурящих [17]. На примере развития хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) была показана возможность индуцирования синтеза ИЛ-8 макрофагами при действии табачного дыма [18]. Данный вид взаимодействия происходит по причине активной продукции АФК в период развития патологии. Экстракт табачного дыма способствовал усилению экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-1β в сердечных стволовых клетках [19]. Экспрессия ИЛ-6

под действием экстрактов табачного дыма дополнительно контролируется фосфолипазой D1 [20]. Влияние экстрактов на экспрессию цитокинов было также изучено с использованием лабораторных животных. Была продемонстрирована положительная корреляция между повышением концентрации табачного дыма и усилением синтеза ИЛ-6 и повышением частоты микроядер [21]. Курение влияет на уменьшение способности факторов врождённого иммунитета включаться в ответ на развитие инфекции, но также способствует усилению воспалительных реакций через экспрессию цитокина ИЛ-33 [22].

Развитие аномальных воспалительных реакций при РЛ определяется генетической предрасположенностью провоспалительных факторов. У гена ИЛ-1β исследуются полиморфные варианты в области регуляторных участков. Ранее было установлено, что среди курильщиков риск формирования патологии определяет вариант rs1143634. При исследовании некурящих женщин азиатской популяции были найдены маркеры воспалительных реакций, ассоциированные с риском РЛ [23]. Среди них рецептор к ИЛ-6, а также C-C мотив хемокина были определены как повышающие риск патологии, в то время

как ИЛ-21, С-Х3-С-мотив хемокина, рецептор к фактору некроза опухоли, С-реактивный белок и эндотелиальный фактор роста были ассоциированы с пониженным риском. ИЛ-6 как важный регулятор воспалительных процессов в области лёгких исследуется не только как важное звено патологических процессов при РЛ, но и как терапевтическая мишень для лечения [24]. В этой связи необходимо учитывать наличие полиморфного варианта 634 (rs1800796), который может модифицировать риск РЛ у некурящих женщин. При изучении экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-17 у относительно здоровых индивидов (являющихся преимущественно некурящими) и пациентов с РЛ (с наличием аденокарциномы и плоскоклеточного рака) были найдены различия [25]. Отмечено повышение экспрессии ИЛ-6 у пациентов с РЛ, при снижении уровня ИЛ-17 относительно здоровых доноров. Особенности синтеза ИЛ-6 в зависимости от статуса курения также могут определять показатели последующей выживаемости у пациентов с мелкоклеточной формой РЛ [26]. Некурящие пациенты с повышенным синтезом ИЛ-6 в тканях показали сокращённый на 6 месяцев уровень выживаемости. Для пациентов с РЛ, которые употребляли табачные изделия, наиболее значимый риск был отмечен относительно показателей концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 [27].

Фактор некроза опухоли (ФНО) играет важную роль в поддержании иммунологического окружения легочных опухолей. Повышение экспрессии данного фактора напрямую связано с усиленным действием табачного дыма. Важность ФНО для роста опухоли заключается в индукции ангиогенеза посредством активации NF-Kb-зависимого механизма. Взаимодействие ФНО и NF-Kb-зависимого сигнального пути находится под влиянием табачного дыма и важно для реализации эпителиально-мезенхимального перехода [28]. Терапевтической мишенью для иммунотерапии РЛ также является фактор TGF-β [29]. TGF-β обеспечивает рост опухоли, миграцию клеток, развитие метастазов. Ключевым событием для РЛ является иницирование легочного фиброза под действием фактора роста. Сигаретный дым обеспечивает запуск TGF-β-ассоциированного сигнального пути, который стабилизирует длительные воспалительные процессы в лёгких [30]. Наряду с другими важными провоспалительными факторами его генетический полиморфизм также активно рассматривается в контексте формирования повышенного риска образования легочного фиброза [31].

Макрофаги относятся к наиболее важным и активно функционирующим факторам врождённого иммунитета. Данная группа клеток дифференцируется как M1 макрофаги, которые выполняют противоопухолевые функции и индуцируют воспаление, а также M2-противовоспалительные макрофаги. Другая классификация включает в себя макрофаги, ассоциированные с опухолью, альвеолярные макрофаги, а также интерстициальные макрофаги. Эти типы макрофагов могут в равной степени вносить вклад в развитие канцерогенеза. На примере многих респираторных заболеваний были продемонстрированы механизмы активности макрофагов и их значение. Альвеолярные макрофаги обеспечивают стабильные защитные реакции врождённого иммунитета в составе респираторного тракта [32]. Однако поскольку данная активность сопровождается синтезом АФК, создаются условия для новых повреждений молекулы ДНК и неконтролируемого клеточного деления. Кроме того, альвеолярные макрофаги представляют собой ресурс для продукции важных цитокинов к которым относятся ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, γИФН. Действие сигаретного дыма направлено на изменение экспрессии ключевых генов в составе макрофагов [33].

Компоненты специфического иммунитета у пациентов с разным статусом курения в контексте развития РЛ

Вовлеченность факторов специфического иммунного ответа обусловлена развитием ответных реакций на экспрессию антигенов раковых клеток. Эти явления приводят к активной инфильтрации Т-лимфоцитов в легочную опухоль. Геномные мутации при РЛ могут приводить к экспрессии белков, которые относятся к фетальным антигенам [34]. Карциноэмбриогенные антигены образуются в течение внутриутробного развития организма, в дальнейшем они определяют степень реактивности факторов иммунитета в случае онкологических патологий. Отмечено, что наибольшая вероятность формирования данных антигенов наиболее характерна для курильщиков. В то же время раковые эмбриональные антигены способствуют более эффективному включению механизмов противоопухолевого иммунитета. В ходе развития немелкоклеточной формы РЛ на начальных этапах активная инфильтрация в опухоль CD8⁺ лимфоцитов происходит в ответ на экспрессию неонатальных клональных антигенов опухоли. Работа Т-клеточно-

го звена определяет выживаемость пациентов.

Особенности иммунологических реакций при РЛ с участием фракции эффекторных Т-лимфоцитов определяются статусом курения у пациентов [35]. Наибольшую активность Т-киллеры проявляют у людей, подверженных действию табачного дыма. Иммунологическое окружение курильщиков характеризуется высоким содержанием хемокинов и активированных Т-клеток (главным образом CD4⁺ фолликулярных лимфоцитов). Также у курящих пациентов наблюдается повышенная активация CD8⁺-лимфоцитов, $\gamma\Delta$ CD4⁺-лимфоцитов, а также дендритных клеток. Иммунологическое окружение опухолей некурящих пациентов отражало преобладание иммунносупрессивных факторов, которые включали фракции Т-регуляторных клеток и M2 макрофагов. Высокое содержание CD45RA^{high} CD4⁺-лимфоцитов и CD45RA^{high} CD8⁺-лимфоцитов наряду с субпопуляциями наивных Т-клеток было характерно для группы некурящих [36]. Иммунологический профиль аденокарциномы РЛ был построен из потенциальных иммунорегуляторов: CD8-FOXP3⁺ и CD8-GATA3⁺ Т-лимфоцитов. В особенности для некурящих пациентов было характерно присутствие CD8-FOXP3⁺-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CCR4, вместе с аккумулирующимися наряду с ними M2-подобными макрофагами с экспрессией маркеров CD163. Иммунорегуляторные реакции, действующие в микроокружении опухоли, могут способствовать развитию онкологических патологий по причине замедления или полной блокировке защитных механизмов иммунитета, направленных на элиминацию раковых клеток.

Обсуждение

РЛ представляет собой многофакторное заболевание, при оценке которого необходимо рассматривать как индивидуальные особенности организма, так и многие конфаундеры. Наличие профессиональных заболеваний респираторного тракта (ХОБЛ, пневмокониоз, хронический пылевой бронхит) сопряжены с развитием стабильного воспаления, что потенциально может создавать благоприятные условия для канцерогенеза. Также существенный вклад в него вносят бактериальные и вирусные инфекции. Несмотря на то, что курение рассматривается как наиболее сильный фактор риска, следует также учитывать возможности взаимодействия организма с другими поллютантами. Асбест, радон, частицы угольной пыли негативным образом влияют на ста-

бильность респираторного тракта. Факторы иммунитета, как врождённого, так и приобретённого определяют возможности риска развития РЛ. Поскольку раковые клетки продуцируют антигены, активация механизмов противоопухолевого иммунитета будет зависеть от эффективности работы Т-клеток. В то же время необходимо учитывать активность сигнальных цитокинов и продукцию активных форм кислорода. Употребление табачного дыма оказывает прямые и значимые эффекты относительно активности факторов иммунитета, в том числе и при развитии РЛ. Как правило, курение характеризуется стимулирующими эффектами, приводящими к повышенному синтезу определённых цитокинов, в то время как отсутствие действия данного фактора приводит к усилению регуляторных иммуносупрессивных механизмов.

Растения табака в течение своего развития поглощают различные вещества из почвы и воздуха, в том числе те, которые содержатся в химикатах и удобрениях. Однако табачный дым имеет гораздо более сложный и изменчивый состав, чем листья табака. Химический состав очищенных табачных листьев представлен никотином, углеводами, органическими кислотами, белками и эфирными маслами. Токсичные вещества образуются из окружающего воздуха, протягиваемого во время курения через горящую сигарету. В составе табачного дыма наибольшими концентрациями среди них характеризуются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), в частности бензо[а]пирен. Активность ПАУ связана с проявлением канцерогенных и флогогенных эффектов. Развитие злокачественной трансформации происходит по причине воздействия на генетический аппарат вторичных метаболитов ПАУ. Флогогенные эффекты табачного дыма связаны с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов.

С использованием идиотипических антител проводится активное исследование иммунологических предикторов развития онкологических заболеваний. С использованием материала пациентов с раком молочной железы был определён проканцерогенный иммунологический фенотип [37]. Иммунологический дисбаланс при РЛ у женщин в состоянии постменопаузы выражался в превышении уровня антител к бензо[а]пирену (IgA-Bp) а также к эстрадиолу (IgA-Es). По результатам проведённых исследований было отмечено, что для оценки риска развития РЛ у

мужчин целесообразным является определение уровня антител к прогестерону, бензо[а]пирену, а также эстрадиолу [38].

Использование технологий высокопроизводительного секвенирования вносит большой вклад в развитие представлений о механизмах формирования РЛ. Недавно было проведено исследование транскриптома периферической крови у больных раком лёгкого (с наличием диагноза аденокарцинома) [39]. После анализа белок-белковых взаимодействий была получена информация о функциональных кластерах с разным уровнем экспрессии. Для факторов иммунологического ответа был установлен как повышенный, так и пониженный уровень экспрессии. Генные кластеры компонентов специфического и врождённого иммунитета (FCGR2A, FCGR2C, FCGR2B, C5AR, IL6R, CXCL8), вместе с факторами резистентности к туберкулёзной инфекции (ATP6VOB, MAPK14, ITGAX, CORO1A), характеризовались пониженными показателями экспрессии. Также понижение экспрессии было установлено для факторов инициации трансляции белка (EIF4A2, EIF4A1, RPL23). Факторы Т-клеточного сигнального пути (RASGRP1, PDCD1, CD3G, PIK3R1, CD8A) и апоптоза (PDCD1, CCR7, CCR5, IL1A) имели повышенные показатели синтеза.

Характеристика особенностей иммунологи-

ческих реакций позволяет выявить основные различия процессов формирования РЛ у разных категорий пациентов (в зависимости от статуса курения) (рисунок 3).

Курильщики имеют достаточно широкий мутационный профиль, обусловленный действием вторичных продуктов табачного дыма, а также более реактивным иммунологическим окружением в области опухоли. Вследствие высокого уровня экспрессии неоантигенных молекул опухоли происходит активная инфильтрация лимфоцитов и высокий уровень продукции цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17. Также у курящих наблюдается цитолитическая активность и активация сигнальных путей, опосредованных γ ИНФ. С другой стороны, у некурящих пациентов наблюдаются иммуносупрессивные механизмы, обусловленные работой Т-регуляторного звена лимфоцитов, M2 макрофагов, а также супрессоров CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-лимфоцитов. Важным событием является активация макрофагального синтеза АФК вследствие действия неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе табачного дыма. Продукция активных форм кислорода в данном случае приводит к повышению уровня повреждений в ДНК, в том числе и в раковых клетках. Макрофаги, в свою очередь, представляют собой важную фракцию клеток врождённого иммунитета, участвующих в под-

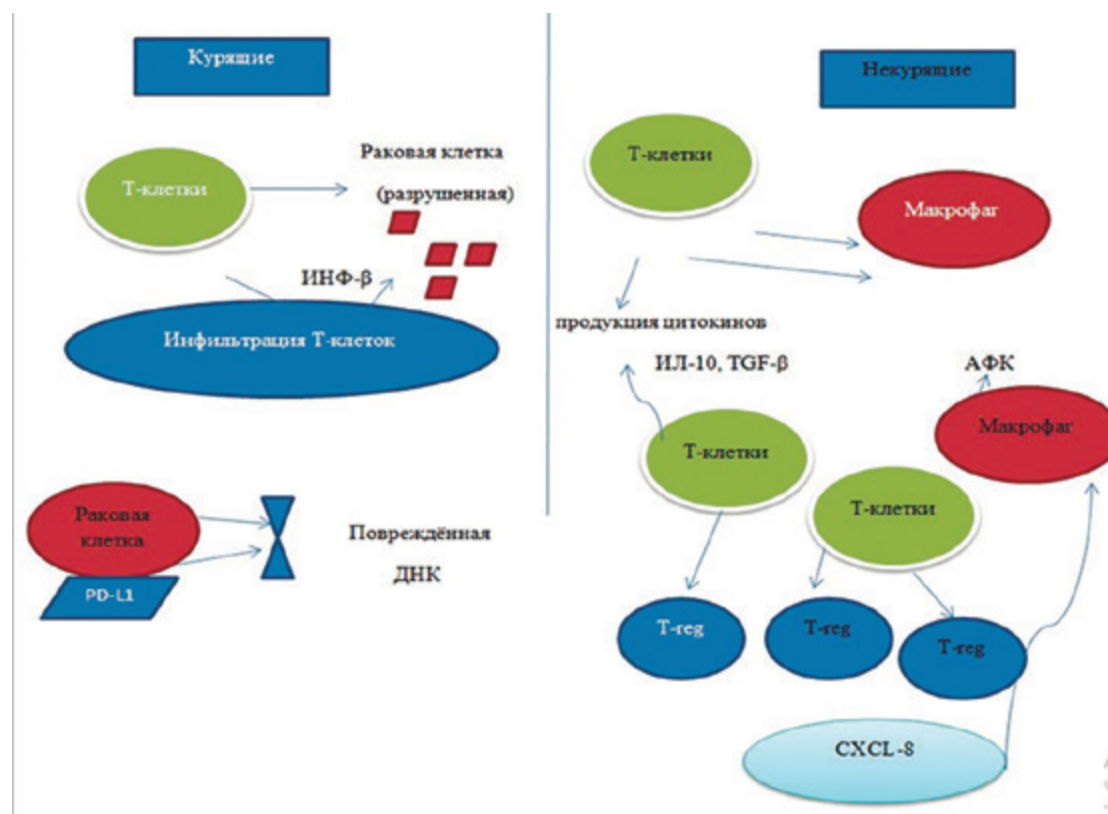


Рисунок 3. Иммунологический ландшафт в легочной ткани в зависимости от статуса курения.

Figure 3. Immune landscape in lung tissue as a function of smoking status.

держании перманентного состояния воспаления.

Развитие определённых физиологических состояний в области лёгких находится под контролем факторов иммунитета. К подобным состояниям относится легочной фиброз, который имеет ассоциацию с РЛ [40]. Вовлеченность компонентов иммунной системы в развитие легочного фиброза наиболее чётко отражена при исследовании коронавирусной инфекции [41]. В качестве потенциальных эффекторов были определены CD47, pJUN, также среди них повышенной экспрессией характеризовался ИЛ-6. Данные факторы коррелировали с такими параметрами, как тяжесть течения болезни и концентрация фибробластов, ассоциированных с патологией. Активно исследовалось влияние сигаретного дыма на развитие идиопатического легочного фиброза [42]. Табачный дым способствует повышенной продукции муцина и обуславливает возникновение множественных патологий, повышающих риск РЛ.

Развитие технологии секвенирования единичных клеток привело к расширению представлений о разнообразии клеточного состава опухоли и ее микроокружения. Были составлены атласы, характеризующие пространственное распределение В-клеток, присутствующих в различных участках аденокарциномы легкого и прилегающих к ним областях нормальной ткани [43,44]. Установлено, что различные факторы микроокружения опухоли могут способствовать изменению клеточного ландшафта. Например, увеличение экспрессии TGFB1 соответствует повышению представленности IgA⁺ плазматических клеток. Значительные изменения ландшафта у курильщиков (обогащение класса полностью дифференцированных, долгоживущих плазматических клеток, продуцирующих IgA и снижение клоальности В-клеток) указывает на связь с воздействием сигаретного дыма. Полагают, что сигнатура плазматических клеток может стать потенциальным биомаркером эффективности блокады PD-1/PD-L1 у курильщиков с аденокарциномой легкого.

Рак легких у никогда не куривших имеет клинико-патологические и молекулярные особенности, отличные от таковых у курильщиков. Ми-

кроокружение опухоли играет важную роль в прогрессировании рака и терапевтическом ответе. Секвенирование РНК 165 753 клеток от 22 пациентов с аденокарциномой легких, ранее не получавших лечения, показало, что дисфункция альвеолярных клеток, вызванная курением сигарет, в большей степени способствует агрессивности аденокарциномы у курильщиков, в то время как иммуносупрессивная микросреда оказывает большее влияние на агрессивность аденокарциномы у никогда не куривших. В раковых клетках никогда не куривших была зарегистрирована более высокая экспрессия CD47 и более низкая экспрессия главного комплекса гистосовместимости, что указывает на то, что CD47 может быть лучшей мишенью иммунотерапии именно у некурящих пациентов [44].

Заключение

В попытках понять иммунологию рака легких в центре внимания многие годы были курильщики и Т-клеточное звено иммунитета. Установлено, что табачный дым, действуя как флоготенный фактор, обуславливает повышение активности компонентов Т-клеточного звена и провоспалительных цитокинов у курильщиков и тем самым модулирует риск развития патологии. У некурящих, напротив, наблюдается проявление иммуносупрессивных механизмов с участием Т-регуляторных клеток. Другие типы клеток иммунной системы, в частности инфильтрирующие опухоль В-клетки и плазматические клетки, начали активно изучаться с развитием технологии секвенирования единичных клеток. Недавно был составлен атлас пространственного распределения таких клеток для микроокружения аденокарциномы легкого и показана значимость сигнатуры плазматических клеток опухоли для оценки эффективности новых методов терапии. Таким образом, фундаментальные данные о роли иммунной системы в развитии опухолей легкого представляют собой ценный ресурс для разработки новых стратегий иммунотерапии этой патологии.

Литература:

1. Relli V., Trerotola M., Guerra E., Alberti S. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends Mol. Med.* 2019;25(7):585-594. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.012>
2. Hosseini B., Olsson A., Bouaoun L., Hall A., Hadji M., Rashidian H., Naghibzadeh-Tahami A., Marzban M., Najafi F., Haghboost A.A., Bofetta P., Kamangar F., Pukkala E., Etemadi A., Weiderpass E., Schuz J., Zendehelel K. Lung cancer risk in relation to jobs held in a nationwide case-control study in Iran. *Occup. Environ. Med.* 2022;79(12):831-838. <https://doi.org/10.1136/oemed-2022-108463>
3. Singh A., Kamal R., Ahamed I., Wagh M., Bihari V., Sathian B., Kesavachandran C.N. PAN exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis. *Occup. Med.* 2018;68(4):255-261. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqy049>
4. Ларионов А.В., Волобаев В.П., Сердюкова Е.С. Исследование анеу-генных эффектов с помощью панцентромерных зондов в условиях резидентного воздействия радона. *Известия Самарского научного*

- центра Российской академии наук. 2018;20(5-4):614-620.
5. Бабанов С.А., Будах Д.С., Байкова А.Г., Рыжова Н.С. Профессиональные злокачественные новообразования лёгких и других локализаций и потенциально опасные канцерогенные продукты. *CON-SILIUM MEDICUM*. 2017;19(11):39-46. https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.11.39-46
 6. Subramanian J., Govindan R. Molecular profile of lung cancer in never smokers. *EJC Suppl.* 2013;11(2):248-253. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.004>
 7. Dong Y., Ren W., Qi J., Jin B.O., Li Y., Tao H., Xu R., Li Y., Zhang Q., Han B. EGFR, ALK, RET, KRAS and BRAF alterations in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Oncol. Lett.* 2016;11(4):2371-2378. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4235>
 8. Banat G.A., Tretyn A., Pullamsetti S.S., Wilhelm J., Weigert A., Olesch C., Ebel K., Stiewe T., Grimminger F., Seeger W., Fink L., Savai R. Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0139073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139073>
 9. Stankovic B., Bjørhovde H.A.K., Skarshaug R., Aamodt H., Frafjord A., Muller E., Hammastrom C., Beraki K., Bakkebold E.S., Woldbak P.R., Helland A., Brustugun O.T., Oynebraten I., Corthay A. Immune Cell Composition in Human Non-small Cell Lung Cancer. *Front. Immunol.* 2019;9:3101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03101>
 10. Saab S., Zalzal H., Rahal Z., Khalifeh Y., Sinjab A., Kadara H. Insights Into Lung Cancer Immune-Based Biology, Prevention, and Treatment. *Front. Immunol.* 2020;11:159. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00159>
 11. Whitsett J.A., Wert S.E., Weaver T.E. Diseases of Pulmonary Surfactant Homeostasis. *Annu. Rev. Pathol.* 2015;10(1):371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104644>
 12. Tengroth L., Millrud C.R., Kvarnhammar A.M., Kumlien Georén S., Latif L., Cardell L.O. Functional Effects of Toll-Like Receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 Stimulation in Nasal Epithelial Cells. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098239>
 13. Milette S., Fiset P.O., Walsh L.A., Spicer J.D., Quail D.F. The innate immune architecture of lung tumors and its implication in disease progression. *J. Pathol.* 2019;247(5):589-605. <https://doi.org/10.1002/path.5241>
 14. Ohue Y., Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.* 2019;110(7):2080-2089. <https://doi.org/10.1111/cas.14069>
 15. Chen P., Li Z., Liang Y., Wei M., Jiang H., Chen S., Zhao Z. Identification of Hypoxia-Associated Signature in Colon Cancer to Assess Tumor Immune Microenvironment and Predict Prognosis Based on 14 Hypoxia-Associated Genes. *Int. J. Gen. Med.* 2023;16:2503-2518. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S407005>
 16. Huang C.C., Wang C.H., Fu C.H., Huang C.C., Chang P.H., Chen Y.W., Wu C.C., Wu P.W., Lee T.J. Association between cigarette smoking and interleukin-17A expression in nasal tissues of patients with chronic rhinosinusitis and asthma. *Medicine*. 2016;95(47):e5432. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005432>
 17. Azargoon A., Kharazmkia A., Kordalivand N., Birjandi M., Mir S. Evaluation of exposure to secondhand smoke and serum level of interleukin 18 in non-smokers. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;73:103328-103242. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021>
 18. Zhu X., Zhan Y., Gu Y., Huang Q., Wang T., Deng Z., Xie J. Cigarette Smoke Promotes Interleukin-8 Production in Alveolar Macrophages Through the Reactive Oxygen Species/Stromal Interaction Molecule 1/Ca2+ Axis. *Front. Physiol.* 2021;12:733650-73362. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021>
 19. Sumanasekera Wasana, Wainge Br. Does Cigarette Smoke Cause Interleukin 1 - Beta (IL-1β) Production in Cardiac Stem Cells? *J. Cell Biol. Cell Metab.* 2016;3(1):1-6. <https://doi.org/10.24966/CBCM-1943/100012>
 20. Koo J.B., Han J.S. Cigarette smoke extract-induced interleukin-6 expression is regulated by phospholipase D1 in human bronchial epithelial cells. *J. Toxicol. Sci.* 2016;41(1):77-89. <https://doi.org/10.2131/jts.41.77>
 21. Jamil A., Rashid A., Majeed A. Correlation between Genotoxicity and Interleukin-6 in Smokers: A Rodent Model. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2018;28(11):821-823. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.11.821>
 22. Kearley J., Silver J.S., Sanden C., Liu Z., Berlin A.A., White N., Mori M., Pham T.-H., Ward C.K., Criner G.J., Marchetti N., Mustelin T., Erjefalt J.S., Kolbeck R., Humbles A.A. Cigarette Smoke Silences Innate Lymphoid Cell Function and Facilitates an Exacerbated Type I Interleukin-33-Dependent Response to Infection. *Immunity*. 2015;42(3):566-579. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.011>
 23. Shiels M.S., Shu X.O., Chaturvedi A.K., Gao Y.T., Xiang Y.B., Cai Q., Hu W., Shelton G., Ji B.T., Pinto L.A., Kemp T.J., Rothman N., Zheng H., Hildesheim A., Lan Q. A prospective study of immune and inflammation markers and risk of lung cancer among female never smokers in Shanghai. *Carcinogenesis*. 2017;38(10):1004-1010. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx075>
 24. Ke W., Zhang L., Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs). *Thorac. Cancer*. 2020;11(4):835-839. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13341>
 25. Shill M.C., Biswas B., Islam M., Rima S.S., Ferdausi F.A., Chowdhury Q., Reza H.M., Bepari A.K. Screening of Plasma IL-6 and IL-17 in Bangladeshi Lung Cancer Patients. *Heliyon*. 2023;9(10):e20471. <https://doi.org/10.1101/2022.03.27.22272998>
 26. Ding X., Zhang J., Liu D., Xu W., Lu D.Y., Zhang L.P., Su B. Serum expression level of IL-6 at the diagnosis time contributes to the long-term prognosis of SCLC patients. *J. Cancer*. 2018;9(5):792-796. <https://doi.org/10.7150/jca.22656>
 27. Brenner D.R., Fanidi A., Grankvist K., Muller D.C., Brennan P., Manjer J., Byrnes G., Hodge A., Severi G., Giles G.G., Johansson M., Johansson M. Inflammatory Cytokines and Lung Cancer Risk in 3 Prospective Studies. *Am. J. Epidemiol.* 2017;185(2):86-95. <https://doi.org/10.1093/aje/kww159>
 28. Wang V., Heffer A., Roztocil E., Feldon S.E., Libby R.T., Woeller C.F., Kuriyan A.E. TNF-α and NF-κB signaling play a critical role in cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *PLoS ONE*. 2022;17(9):e0271950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271950>
 29. Ramundo V., Palazzo M.L., Aldieri E. TGF-β as Predictive Marker and Pharmacological Target in Lung Cancer Approach. *Cancers*. 2023;15(8):2295. <https://doi.org/10.3390/cancers15082295>
 30. Dutta R.K., Chinnapaiyan S., Rasmussen L., Raju S.V., Unwalla H.J. A Neutralizing Aptamer to TGFβR2 and miR-145 Antagonism Rescue Cigarette Smoke- and TGF-β-Mediated CFTR Expression. *Mol. Ther.* 2019;27(2):442-455. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.11.017>
 31. Schupp J.C., Binder H., Jäger B., Cillis G., Zissel G., Muller-Quernheim J., Prasse A. Macrophage Activation in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS ONE*. 2015;10(1):e0116775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116775>
 32. Lugg S.T., Scott A., Parekh D., Naidu B., Thickett D.R. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax*. 2022;77(1):94-101. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216296>
 33. Wang Y.D., Li Z., Li F.S. Differences in key genes in human alveolar macrophages between phenotypically normal smokers and nonsmokers: diagnostic and prognostic value in lung cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2020;13(11):2788-2805.
 34. Pirlog R., Chiroi P., Rusu I., Jurj A.M., Budisan L., Pop-Bica C., Braicu C., Crisan D., Sabourin J.C., Berindan-Neagoe I. Cellular and Molecular Profiling of Tumor Microenvironment and Early-Stage Lung Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5346. <https://doi.org/10.3390/ijms23105346>
 35. De Alencar V.T.L., Figueiredo A.B., Corassa M., Gollob K.J., Cordeiro De Lima V.C. Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. *Front. Immunol.* 2022;13:984349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984349>
 36. Sun Y., Yang Q., Shen J., Zhang N., Luo P., Zhang J. The Effect of Smoking on the Immune Microenvironment and Immunogenicity and Its Relationship With the Prognosis of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:745859. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.745859>
 37. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Воронина Е.Н., Колпинский Г.И. Иммунологический дисбаланс, генетический полиморфизм ферментов биотрансформации и рецепторы стероидных гормонов в опухоли у больных раком молочной железы. *Медицинская иммунология*. 2022;24(4):765-778. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIG-2493>
 38. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(1):44-52. <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
 39. Минина В.И., Дружинин В.Г., Ларионов А.В., Баранова Е.Д., Буслев В.Ю., Мацкова Л.В., Баканова М.Л. Микроматричный анализ транскриптома мононуклеаров периферической крови у пациентов с наличием рака лёгкого. *Генетика*. 2022;7:814-822. <https://doi.org/10.31857/S0016675822070128>
 40. Jeganathan N., Cleland D., Sathananthan M. The association of lung cancer with pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00505-02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00505-2021>
 41. Cui L., Fang Z., De Souza C.M., Lerbs T., Guan Y., Li I., Charu V., Chen S.Y., Weissman I., Wernig G. Innate immune cell activation causes lung fibrosis in a humanized model of long COVID. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2023;120(10):e2217199120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2217199120>
 42. Kärkkäinen M., Kettunen H.P., Nurmi H., Selander T., Purokivi M.,

Kaarteenaho R. Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0642-6>

43. Hao D., Han G., Sinjab A., Gomez-Bolanos L.I., Lazcano R., Serrano A., Hernandez S.D., Dai E., Cao X., Hu J., Dang M., Wang R., Chu Y., Song X., Zhang J., Parra E.R., Wargo J.A., Swisher S.G., Cascone T., Sepe-si B., Futreal A.P., Li M., Dubinett S.M., Fujimoto J., Solis Soto L.M., Wistuba I.I., Stevenson C.S., Spira A., Shalapour S., Kadara H., Wang L.

The Single-Cell Immunogenomic Landscape of B and Plasma Cells in Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2022;12(11):2626-2645. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1658>

44. Luo W., Zeng Z., Jin Y., Yang L., Fan T., Wang Z., Pan Y., Yang Y., Yao M., Li Y., Xiao X., Wang G., Wang C., Chang S., Che G., Zhang L., Li Y., Peng Y., Li W. Distinct immune microenvironment of lung adenocarcinoma in never-smokers from smokers. *Cell. Rep. Med.* 2023;4(6):101078. <https://doi.org/10.1016/j.crm.2023.101078>

References:

1. Relli V, Trerotola M, Guerra E, Alberti S. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends Mol Med.* 2019;25(7):585-594. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.012>
2. Hosseini B, Olsson A, Bouaoun L, Hall A, Hadji M, Rashidian H, Naghibzadeh-Tahami A, Marzban M, Najafi F, Haghboost AA, Bofetta P, Kamangar F, Pukkala E, Etemadi A, Weiderpass E, Schuz J, Zendehele K. Lung cancer risk in relation to jobs held in a nationwide case-control study in Iran. *Occup Environ Med.* 2022;79(12):831-838. <https://doi.org/10.1136/oemed-2022-108463>
3. Singh A, Kamal R, Ahamed I, Wagh M, Bihari V, Sathian B, Kesavachandran CN. PAH exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis. *Occup Med.* 2018;68(4):255-261. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqy049>
4. Larionov A, Volobaev V, Serdyukova E. Application of the impedance method for comparative research of the chronic chemical stress impact on the development of the gastrointestinal tract pathology of male and female white outbred rats. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk.* 2018;20(5-4):614-620. (In Russian).
5. Babanov SA, Budash DS, Baykova AG, Ryzhova NS. Occupational malignant tumors of the lungs and other organs and potentially dangerous industrial carcinogens. *CONSILIUM MEDICUM.* 2017;19(11):39-46. (In Russian). https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.11.39-46
6. Subramanian J, Govindan R. Molecular profile of lung cancer in never smokers. *EJC Suppl.* 2013;11(2):248-253. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.004>
7. Dong Y, Ren W, Qi J, Jin BO, Li Y, Tao H, Xu R, Li Y, Zhang Q, Han B. EGFR, ALK, RET, KRAS and BRAF alterations in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(4):2371-2378. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4235>
8. Banat GA, Tretyn A, Pullamsetti SS, Wilhelm J, Weigert A, Olesch C, Ebel K, Stiewe T, Grimminger F, Seeger W, Fink L, Savai R. Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0139073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139073>
9. Stankovic B, Bjørhovde HAK, Skarshaug R, Aamodt H, Frafjord A, Muller E, Hammastrom C, Beraki K, Bakkelow ES, Woldbak PR, Heland A, Brustugun OT, Oynebraten I, Cortay A. Immune Cell Composition in Human Non-small Cell Lung Cancer. *Front Immunol.* 2019;9:3101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03101>
10. Saab S, Zalzal H, Rahal Z, Khalifeh Y, Sinjab A, Kadara H. Insights Into Lung Cancer Immune-Based Biology, Prevention, and Treatment. *Front Immunol.* 2020;11:159. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00159>
11. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of Pulmonary Surfactant Homeostasis. *Annu Rev Pathol* 2015;10(1):371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104644>
12. Tengroth L, Millrud CR, Kvarnhammar AM, Kumlien Georén S, Latif L, Cardell LO. Functional Effects of Toll-Like Receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 Stimulation in Nasal Epithelial Cells. *PLoS ONE.* 2014;9(6):e98239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098239>
13. Milette S, Fiset PO, Walsh LA, Spicer JD, Quail DF. The innate immune architecture of lung tumors and its implication in disease progression. *J Pathol.* 2019;247(5):589-605. <https://doi.org/10.1002/path.5241>
14. Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.* 2019;110(7):2080-2089. <https://doi.org/10.1111/cas.14069>
15. Chen P, Li Z, Liang Y, Wei M, Jiang H, Chen S, Zhao Z. Identification of Hypoxia-Associated Signature in Colon Cancer to Assess Tumor Immune Microenvironment and Predict Prognosis Based on 14 Hypoxia-Associated Genes. *Int J Gen Med.* 2023;16:2503-2518. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S407005>
16. Huang CC, Wang CH, Fu CH, Huang CC, Chang PH, Chen YW, Wu CC, Wu PW, Lee TJ. Association between cigarette smoking and interleukin-17A expression in nasal tissues of patients with chronic rhinosinusitis and asthma. *Medicine.* 2016;95(47):e5432. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005432>
17. Azargoon A, Kharazmkia A, Kordalivand N, Birjandi M, Mir S. Evaluation of exposure to secondhand smoke and serum level of interleukin 18 in non-smokers. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;73:103328-103342. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021>
18. Zhu X, Zhan Y, Gu Y, Huang Q, Wang T, Deng Z, Xie J. Cigarette Smoke Promotes Interleukin-8 Production in Alveolar Macrophages Through the Reactive Oxygen Species/Stromal Interaction Molecule 1/Ca2+ Axis. *Front Physiol.* 2021;12:733650-73362. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021>
19. Sumanasekera Wasana, Wainge Br. Does Cigarette Smoke Cause Interleukin 1 - Beta (IL-18) Production in Cardiac Stem Cells? *J. Cell Biol. Cell Metab.* 2016;3(1):1-6. <https://doi.org/10.24966/CBCM-1943/100012>
20. Koo JB, Han JS. Cigarette smoke extract-induced interleukin-6 expression is regulated by phospholipase D1 in human bronchial epithelial cells. *J Toxicol Sci.* 2016;41(1):77-89. <https://doi.org/10.2131/jts.41.77>
21. Jamil A, Rashid A, Majeed A. Correlation between Genotoxicity and Interleukin-6 in Smokers: A Rodent Model. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(11):821-823. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.11.821>
22. Kearley J, Silver JS, Sanden C, Liu Z, Berlin AA, White N, Mori M, Pham T-H, Ward CK, Criner GJ, Marchetti N, Mustelin T, Erjefalt JS, Kolbeck R, Humbles AA. Cigarette Smoke Silences Innate Lymphoid Cell Function and Facilitates an Exacerbated Type I Interleukin-33-Dependent Response to Infection. *Immunity.* 2015;42(3):566-579. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.011>
23. Shiels MS, Shu XO, Chaturvedi AK, Gao YT, Xiang YB, Cai Q, Hu W, Shelton G, Ji BT, Pinto LA, Kemp TJ, Rothman N, Zheng W, Hildesheim A, Lan Q. A prospective study of immune and inflammation markers and risk of lung cancer among female never smokers in Shanghai. *Carcinogenesis.* 2017;38(10):1004-1010. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx075>
24. Ke W, Zhang L, Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs). *Thorac Cancer.* 2020;11(4):835-839. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13341>
25. Shill MC, Biswas B, Islam M, Rima SS, Ferdausi FA, Chowdhury Q, Reza HM, Bepari AK. Screening of Plasma IL-6 and IL-17 in Bangladeshi Lung Cancer Patients. *Heliyon.* 2023;9(10):e20471. <https://doi.org/10.1101/2022.03.27.22272998>
26. Ding X, Zhang J, Liu D, Xu W, Lu DY, Zhang LP, Su B. Serum expression level of IL-6 at the diagnosis time contributes to the long-term prognosis of SCLC patients. *J Cancer.* 2018;9(5):792-796. <https://doi.org/10.7150/jca.22656>
27. Brenner DR, Fanidi A, Grankvist K, Muller DC, Brennan P, Manjer J, Byrnes G, Hodge A, Severi G, Giles GG, Johansson M, Johansson M. Inflammatory Cytokines and Lung Cancer Risk in 3 Prospective Studies. *Am J Epidemiol.* 2017;185(2):86-95. <https://doi.org/10.1093/aje/kww159>
28. Wang X, Heffer A, Roztocil E, Feldon SE, Libby RV, Woeller CF, Kuriyan AE. TNF-α and NF-κB signaling play a critical role in cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *PLoS ONE.* 2022;17(9):e0271950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271950>
29. Ramundo V, Palazzo ML, Aldieri E. TGF-β as Predictive Marker and Pharmacological Target in Lung Cancer Approach. *Cancers.* 2023;15(8):2295. <https://doi.org/10.3390/cancers15082295>
30. Dutta RK, Chinnappaian S, Rasmussen L, Raju SV, Unwalla HJ. A Neutralizing Aptamer to TGFBR2 and miR-145 Antagonism Rescue Cigarette Smoke- and TGF-β-Mediated CFTR Expression. *Mol Ther.* 2019;27(2):442-455. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.11.017>
31. Schupp JC, Binder H, Jäger B, Cillis G, Zissel G, Muller-Quernheim J, Prasse A. Macrophage Activation in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS ONE.* 2015;10(1):e0116775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116775>
32. Lugg ST, Scott A, Parekh D, Naidu B, Thickett DR. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax.* 2022;77(1):94-101. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216296>

33. Wang YD, Li Z, Li FS. Differences in key genes in human alveolar macrophages between phenotypically normal smokers and nonsmokers: diagnostic and prognostic value in lung cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2020;13(11):2788-2805
34. Pirlog R, Chiroi P, Rusu I, Jurj AM, Budisan L, Pop-Bica C, Braicu C, Crisan D, Sabourin JC, Berindan-Neagoe I. Cellular and Molecular Profiling of Tumor Microenvironment and Early-Stage Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5346. <https://doi.org/10.3390/ijms23105346>
35. De Alencar VTL, Figueiredo AB, Corassa M, Gollob KJ, Cordeiro De Lima VC. Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. *Front Immunol.* 2022;13:984349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984349>
36. Sun Y, Yang Q, Shen J, Zhang N, Luo P, Zhang J. The Effect of Smoking on the Immune Microenvironment and Immunogenicity and Its Relationship With the Prognosis of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:745859. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.745859>
37. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Voronina EN, Kolpinskiy GI. Immunological imbalance, gene polymorphism of biotransformation enzymes, and steroid hormone receptors in tumors in breast cancer patients. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya.* 2022;24(4):765-778. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIG-2493>
38. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. *Russian Journal of Immunology.* 2019;13(1):44-52. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
39. Minina VI, Druzhinin VG, Larionov AV, Baranova ED, Buslaev VYU., Matskova L.V., Bakanova M.L. Microarray-based transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells in lung cancer patients. *Russian journal of genetics.* 2022;7:814-822. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0016675822070128>
40. Jeganathan N, Cleland D, Sathananthan M. The association of lung cancer with pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2022;8(1):00505-02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00505-2021>
41. Cui L, Fang Z, De Souza CM, Lerbs T, Guan Y, Li I, Charu V, Chen SY, Weissman I, Wernig G. Innate immune cell activation causes lung fibrosis in a humanized model of long COVID. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023;120(10):e2217199120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2217199120>
42. Kärkkäinen M, Kettunen HP, Nurmi H, Selander T, Purokivi M, Kaarteenaho R. Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0642-6>
43. Hao D, Han G, Sinjab A, Gomez-Bolanos LI, Lazcano R, Serrano A, Hernandez SD, Dai E, Cao X, Hu J, Dang M, Wang R, Chu Y, Song X, Zhang J, Parra ER, Wargo JA, Swisher SG, Cascone T, Sepesi B, Futreal AP, Li M, Dubinett SM, Fujimoto J, Solis Soto LM, Wistuba II, Stevenson CS, Spira A, Shalapour S, Kadara H, Wang L. The Single-Cell Immunogenomic Landscape of B and Plasma Cells in Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2022;12(11):2626-2645. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1658>
44. Luo W, Zeng Z, Jin Y, Yang L, Fan T, Wang Z, Pan Y, Yang Y, Yao M, Li Y, Xiao X, Wang G, Wang C, Chang S, Che G, Zhang L, Li Y, Peng Y, Li W. Distinct immune microenvironment of lung adenocarcinoma in never-smokers from smokers. *Cell Rep Med.* 2023;4(6):101078. <https://doi.org/10.1016/j.xcrim.2023.101078>

Сведения об авторах

Буслаев Владислав Юрьевич, ведущий инженер лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (650056, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., д. 10).

Вклад в статью: написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-5566-5323

Минин Артем Вячеславович, инженер лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (650056, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., д. 10); аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3871-5450

Катаныхова Маргарита Владиславовна, инженер лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (650056, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., д. 10); аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0009-0003-9165-2716

Шабалдин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последилопной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи. **ORCID:** 0000-0002-8785-7896

Статья поступила: 09.11.2023 г.

Поступила после доработки: 28.02.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Mr. Vladislav Yu. Buslaev, Leading Engineer, Laboratory of Cytogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5566-5323

Mr. Artem V. Minin, Engineer, Laboratory of Cytogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650056, Russian Federation); PhD Student, Department of Genetics and Basic Medicine, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5839-5194

Mrs. Margarita V Katanakhova, Engineer, Laboratory of Cytogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650056, Russian Federation); PhD Student, Department of Genetics and Basic Medicine, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis.

ORCID: 0009-0003-9165-2716

Prof. Andrey V. Shabaldin, MD, PhD, Professor, Department of Polyclinic Pediatrics, Introduction to Pediatrics and Postgraduate Training at Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Professor, Department of Genetics and Basic Medicine, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2832-6638

Received: 09.11.2023

Received in revised form: 28.02.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.