

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-3-66-72>

Влияние производного 5-оксипиримидина на рост и метастазирование меланомы B16 у мышей линии C57BL/6

Р.В. Журиков, Л.П. Коваленко, С.В. Никитин, А.Д. Дурнев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова»; Россия, 125315, Москва, Балтийская улица, 8

Контакты: Руслан Владимирович Журиков zhurikovrv@gmail.com

Введение. Подавление активации альтернативного иммунного ответа является перспективным направлением иммунотерапии опухолей. В данной работе было изучено влияние соединения СНК-411 на метастазирование и рост меланомы B16.

Цель исследования – оценка противоопухолевой и антиметастатической активности производного 5-оксипиримидина СНК-411 на модели меланомы B16.

Материалы и методы. Исследование проводили на мышах C57BL/6 с подкожно имплантированной меланомой B16-F10. Производное 5-оксипиримидина СНК-411 вводили внутривентриально со 2-го по 15-й день развития опухоли в дозах 10 и 25 мг/кг и в сочетании с однократным введением доксорубина в дозе 4 мг/кг. Доксорубин также использовали в качестве положительного контроля при однократном введении в дозе 4 мг/кг на 2-й день развития опухоли. Противоопухолевую активность определяли по торможению роста опухоли, антиметастатическую – рассчитывая индекс ингибирования процесса метастазирования (ИИМ).

Результаты. Производное 5-оксипиримидина СНК-411 в дозах 10 и 25 мг/кг, а также в комбинации с однократным введением доксорубина в дозе 4 мг/кг проявляло выраженную антиметастатическую активность. ИИМ при введении СНК-411 в дозе 10 мг/кг составил 72 %, при введении в дозе 25 мг/кг метастазирование подавлялось на 82,9 %. При применении комбинации 14-дневного введения СНК-411 в дозе 10 мг/кг и однократного введения доксорубина в дозе 4 мг/кг ИИМ составил 97,1 %; у половины мышей этой группы на 21-й день развития меланомы B16 метастазы в легких не были выявлены. После применения СНК-411 достоверного торможения роста опухоли на 21-й день развития меланомы B16 в опытных группах не обнаружено.

Заключение. СНК-411 обладает выраженными антиметастатическими свойствами на модели меланомы B16, что требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: 5-оксипиримидин, индекс ингибирования метастазирования, меланома, интерлейкин, иммунотерапия

Для цитирования: Журиков Р.В., Коваленко Л.П., Никитин С.В., Дурнев А.Д. Влияние производного 5-оксипиримидина на рост и метастазирование меланомы B16 у мышей линии C57BL/6. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(3):66–72. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-66-72.

Effects of 5-hydroxypyrimidine derivative on growth and metastasis of melanoma B16 in C57BL/6 mice

Ruslan V. Zhurikov, Larisa P. Kovalenko, Sergey V. Nikitin, Andrey D. Durnev

V.V. Zakusov institute of pharmacology; 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

Contacts: Ruslan Vladimirovich Zhurikov zhurikovrv@gmail.com

Introduction. Suppression of activation of an alternative immune response is promising approach of tumor immunotherapy. In this study we evaluated antitumor and antimetastatic activity of SNK-411.

Objective. Evaluation of antitumor and antimetastatic activity of 5-hydroxypyrimidine derivative SNK-411 in mouse melanoma B16 model.

Materials and methods. Antitumor and antimetastatic activity of the SNK-411 were studied in tests on male C57BL/6 mice using the B16-F10 melanoma model. SNK-411 was injected intraperitoneally at doses of 10 and 25 mg/kg

from day 2 to day 15 of melanoma development. Doxorubicin was injected at dose of 4 mg/kg on day 2 of tumor development to act as positive control. Antitumor and antimetastatic activity were studied by calculation of tumor growth inhibition and metastasis inhibition index (MII).

Results. SNK-411 at doses of 10 and 25 mg/kg and in combination with single injection of doxorubicin in dose of 4 mg/kg showed antimetastatic activity. MII in SNK-411 at 10 mg/kg dose was 72 %, at dose of 25 mg/kg was 82,9 %. The combination of 14-day course of intraperitoneal injections of SNK-411 at dose of 10 mg/kg and injection of doxorubicin 4 mg/kg revealed MII 97,1 %, in half of mice in this group metastasis were not observed on 21st day of melanoma development. All results are statistically significant. There was no significant inhibition of tumor growth in all groups.

Conclusion. SNK-411 has antimetastatic activity in tests on melanoma B16 model. Further investigation is required.

Key words: 5-hydroxypyrimidine, metastasis inhibition index, melanoma, interleukin, immunotherapy

For citation: Zhurikov R.V., Kovalenko L.P., Nikitin S.V., Durnev A.D. Effects of 5-hydroxypyrimidine derivative on growth and metastasis of melanoma B16 in C57BL/6 mice. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(3):66–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-66-72.

Введение

Современный этап развития онкологии характеризуется разработкой различных подходов к иммунотерапии опухолей. Поступившие в клиническую практику ингибиторы контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа (Anti-CTLA4, Anti-PD–L1) позволяют эффективно лечить пациентов с меланомой, однако ее высокая метастатическая активность продолжает оставаться проблемой при лечении поздних стадий заболевания.

Согласно нашим предыдущим исследованиям, производное 5-оксипиридина СНК-411 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиридин) обладает противоопухолевыми свойствами, оказывает иммуностимулирующее действие на НК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты у мышей C57BL/6 и F1 (CBA × C57BL/6). На разных моделях СНК-411 демонстрирует выраженное противовоспалительное действие, понижает содержание плейотропного интерлейкина (ИЛ) 4 и провоспалительного ИЛ-6 в сыворотке крови у мышей-опухоленосителей C57BL/6 с эпидермоидной карциномой легкого Льюис (LLC), *in vitro* в концентрации 10^5 М значительно увеличивает гибель клеток линии К-562 (хроническая миелоидная лейкемия), индуцированную мононуклеарами периферической крови человека [1–3].

Производные пиридина нашли свое применение в лечении инфекционных, хирургических, неврологических, онкологических и многих других заболеваний и представляют собой группу химических веществ с широким спектром фармакологической активности и высоким профилем лекарственной безопасности. В связи с этим данная группа веществ и в настоящее время рассматривается как основа для синтеза новых фармакологически эффективных соединений [4].

Цель исследования – оценка противоопухолевой и антимагастатической активности производного 5-оксипиридина СНК-411 при его курсовом вве-

дении и в сочетании с однократным введением доксорубина на модели меланомы В16.

Материалы и методы

В отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» синтезировано производное 5-оксипиридина – СНК-411 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиридин) [5]. СНК-411 использовано в настоящей работе в виде фармацевтической субстанции. В соответствии с методическими указаниями по изучению антимагастатических и противоопухолевых свойств новых противоопухолевых соединений, в данной работе была использована экспериментальная модель меланомы В16, обладающая высокой способностью к метастазированию [6–8].

Работа выполнена на 50 мышах-самцах линии C57BL/6, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животных содержали в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» при 12-часовом световом режиме, на стандартном сбалансированном брикетированном корме, со свободным доступом к пище и воде, при естественном освещении и температуре воздуха 20–21 °С.

В качестве экспериментальной модели злокачественного роста была использована модель меланомы В16-F10 *in vivo*, штамм В16-F10 получен из банка опухолевых материалов НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Взвесь опухолевых клеток меланомы В16-F10 имплантировали мышам подкожно в область подмышечной впадины по 50 мг в 0,5 мл раствора Хэнкса на мышь. Прививочная доза составляла не менее 5×10^6 клеток/мышь. День подкожной прививки клеток опухолевого штамма считали нулевым днем развития опухоли. В качестве положительного контроля

использовали доксорубин гидрохлорид (ЭБЕВЕ ФАРМА Гес. м. б. Х. Нфг. КГ, Австрия), который растворяли в изотоническом растворе натрия хлорида и вводили однократно внутривенно в дозе 4 мг/кг на 2-й день развития опухоли (через 48 ч после прививки опухоли) [6]. По данным литературы, доксорубин в опытах на мышах с меланомой В16 обладал эффективностью в экспериментальных исследованиях [8]. В ранее проведенных экспериментах *in vitro* на линии клеток хронической миелоидной лейкемии К-562 при введении комбинации СНК-411 и доксорубина был выявлен аддитивный эффект [3]. В настоящее время доксорубин идентифицирован как индуктор иммуногенной клеточной гибели с регрессией раковых клеток, вызывающий выраженный противоопухолевый иммунный ответ [9], поэтому его выбрали для совместного использования с СНК-411, который обладает иммунофармакологической активностью.

СНК-411 растворяли в 1 % растворе крахмала и внутривенно вводили в дозах 10 и 25 мг/кг в течение 14 дней со 2-го по 15-й дни развития меланомы В16.

Животных рандомизировали по группам:

- активного контроля – внутривенное введение 1 % раствора крахмала;
- доксорубин в дозе 4 мг/кг;
- СНК-411 в дозе 10 мг/кг;
- СНК-411 в дозе 10 мг/кг + доксорубин в дозе 4 мг/кг;
- СНК-411 в дозе 25 мг/кг.

Противоопухолевый эффект регистрировали на 11, 15 и 21-е сутки развития опухоли. Торможение роста опухоли (ТРО, %) вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО} = [(V_k - V_o) / V_k] \times 100,$$

где V_k – средний объем опухолей в контрольной группе (мм^3), V_o – средний объем опухолей в опытной группе (мм^3).

После вскрытия мышей метастазы в легких изучали под лупой с 8-кратным увеличением (Magnifier Lamp 8608 E-D XB с кольцевой люминесцентной подсветкой).

Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ, %) определяли по формуле:

$$\text{ИИМ} = [(A_k \times B_k - A \times B) / A_k \times B_k] \times 100,$$

где A_k и A – частота метастазирования в легких у мышей контрольной и опытной группы соответственно; B_k и B – среднее число метастазов в легких в контрольной и опытной группах соответственно.

В случае большого количества метастатических узлов оценивали степень метастатического поражения по общепринятой шкале [10].

Минимальные критерии противоопухолевой активности – ТРО ≥ 50 % [6]. Минимальные критерии антимагистатической активности – ингибирование процесса спонтанного метастазирования в присутствии первичного опухолевого узла 35–75 % [11].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 10. Результат выражали в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки, проверку данных на нормальность распределения выборок осуществляли по критерию Шапиро–Уилка, статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью непарного t -критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После окончания курсового введения СНК-411 в дозах 10 и 25 мг/кг и в сочетании с однократным введением доксорубина статистически значимого ТРО на 21-й день развития меланомы В16 в опытных группах не обнаружено (табл. 1). Минимальный противоопухолевый эффект (ТРО = 58,2 %) получен на 11-е сутки после применения комбинации СНК-411 и доксорубина.

Влияние СНК-411 на процесс метастазирования в легких мышей оценивали на 21-е сутки после инокуляции меланомы В16 и эвтаназии животных. Частота метастазирования у животных контрольной группы составила 100 %. В контрольной группе у мышей выявили метастазы различных размеров (табл. 2). При 14-дневном внутривенном введении производного 5-оксипиримидина в дозах 10 и 25 мг/кг, а также в комбинации с однократным внутривенным введением доксорубина в дозе 4 мг/кг СНК-411 проявляло выраженную антимагистатическую активность (см. табл. 2). ИИМ при введении СНК-411 в дозе 10 мг/кг составил 72 %, при введении в дозе 25 мг/кг метастазирование подавлялось на 82,9 %. При применении комбинации 14-дневного введения СНК-411 в дозе 10 мг/кг и однократного введения доксорубина в дозе 4 мг/кг ИИМ составил 97,1 %, у половины мышей этой группы на 21-й день развития меланомы В16 метастазы в легких не были выявлены.

Согласно данным литературы, микроокружение меланомы обладает иммуносупрессивными свойствами [12]. На IV (метастатической) стадии развития меланомы появляются нарушения иммунного гомеостаза в виде повышения уровня цитокинов Th2 (ИЛ-4, 5, 10 и 13) и снижения уровня цитокинов Th1 (ИЛ-2, трансформирующий фактор роста β и интерферон γ), что указывает на переход из состояния острого воспаления в состояние хронического воспаления [13]. Активация альтернативного иммунного ответа,

Таблица 1. Влияние СНК-411 при внутривнутрибрюшинном введении в разных дозах и совместно с однократным введением доксорубина на рост меланомы В16

Table 1. Effect of SNK-411 intraperitoneal injections course in different doses and in combination with a single injection of doxorubicin on growth of melanoma B16

Группа Group	11-е сутки 11 th day	15-е сутки 15 th day	21-е сутки 21 st day
Объем опухоли, мм³ Tumor volume growth, mm ³			
Контроль, 1 % раствор крахмала Control, 1 % starch solution	896 ± 75,1	2795 ± 597,7	5036,9 ± 643,3
Доксорубин 4 мг/кг Doxorubicin 4 mg/kg	754,8 ± 42,6	2169 ± 399,5	3160,8 ± 647,6
СНК-411 10 мг/кг SNK-411 10 mg/kg	861,6 ± 145,8	1781 ± 469,4 ^{*ac}	5185,5 ± 554,9
СНК-411 10 мг/кг + доксорубин 4 мг/кг SNK-411 10 mg/kg + doxorubicine 4 mg/kg	374,9 ± 115,8 ^{*abc}	1752 ± 166,2	4779,3 ± 545,4
СНК-411 25 мг/кг SNK-411 25 mg/kg	785,3 ± 90,3	2400 ± 390,5	3926 ± 754,3
Торможение роста опухоли, % Tumor growth inhibition, %			
Доксорубин 4 мг/кг Doxorubicin 4 mg/kg	15,8	22,4	37,25
СНК-411 10 мг/кг SNK-411 10 mg/kg	3,8	36,3	—
СНК-411 10 мг/кг + доксорубин 4 мг/кг SNK-411 10 mg/kg + doxorubicine 4 mg/kg	58,2	37,3	5,11
СНК-411 25 мг/кг SNK-411 25 mg/kg	12,4	14,1	22,05

* $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, критерий Манна–Уитни; ^a $p < 0,05$ в сравнении с группой доксорубина 4 мг/кг, критерий Манна–Уитни; ^b $p < 0,05$ в сравнении с группой СНК-411 10 мг/кг, критерий Манна–Уитни; ^c $p < 0,05$ в сравнении с группой СНК-411 25 мг/кг, критерий Манна–Уитни.

Примечание. Число особей в группах $n \geq 9$.

* $p < 0,05$ vs control group, Mann–Whitney U-test; ^a $p < 0,05$ vs doxorubicin 4 mg/kg group, Mann–Whitney U-test; ^b $p < 0,05$ vs SNK-411 10 mg/kg group, Mann–Whitney U-test; ^c $p < 0,05$ vs SNK-411 25 mg/kg, Mann–Whitney U-test.

Note. The number of mice in groups $n \geq 9$.

в котором активно участвуют ИЛ-4, 10, 17 [14–18], секретируемые клетками в микроокружении опухолей, в частности ТАМ (tumor associated macrophages) [13, 15], способствует росту самой опухоли и эпителиально-мезенхимальному переходу клеток опухоли, что является ключевым компонентом метастазирования [16, 17, 19, 20]. При онкологических заболеваниях ИЛ-4 действует через STAT6-сигнальный путь, увеличивает резистентность к CD95-зависимому апоптозу раковых клеток. В микроокружении солидных опухолей обнаружено повышенное содержание ИЛ-4, который вызывает активацию развития опухоли-ассоциированных иммунодепрессивных макрофагов (ТАМ). В первичной опухоли ТАМ-макрофаги

микроокружения под влиянием ИЛ-4 способствуют инвазии метастатических опухолевых клеток [14, 16, 17, 19, 20].

Согласно ранее полученным нами данным на модели эпидермоидной карциномы легкого Льюис (LLC), в группах животных с имплантированной LLC, получавших СНК-411 в дозах 25 и 50 мг/кг со 2-го по 8-й день развития LLC, выявлено выраженное снижение уровня ИЛ-4 – в 4 и 3,6 раза соответственно и ИЛ-6 – в 2,7 и 1,6 раза соответственно, что коррелирует с данными о достоверном ТРО в 1,8 и 2,2 раза в эти сроки [2].

По данным литературы, доксорубин обладает антиметастатическим действием. В механизмах

Таблица 2. Показатели метастазирования меланомы В16 при курсовом введении соединения СНК-411 в разных дозах и совместно с однократным введением доксорубина

Table 2. B16 melanoma metastasis parameters for a course of SNK-411 in different doses and in combination with a single injection of doxorubicin

Группа Group	Среднее число метастазов (M ± m) Average number of metastases (M ± m)	Степень поражения легких метастазами, % Degree of lung damage by metastases, %						ИИМ на 21-е сутки развития опухоли, % MII on 21 st day of tumor development, %
		Низкий потенциал колонизации легких Low lung colonization potential			Высокий потенциал колонизации легких High lung colonization potential			
		0	1	2	3	4	5	
Контроль, 1 % раствор крахмала Control, 1 % starch solution	11,4 ± 1,2	–	40	20	–	20	20	–
Доксорубин 4 мг/кг Doxorubicin 4 mg/kg	3,3 ± 1,2*	33	50	–	–	17	–	80,5
СНК-411 10 мг/кг SNK-411 10 mg/kg	3,8 ± 1,7*	17	67	–	–	17	–	72,0
СНК-411 10 мг/кг + доксорубин 4 мг/кг SNK-411 10 mg/kg + doxorubicin 4 mg/kg	0,7 ± 0,3* ^a	50	33	–	–	17	–	97,1
СНК-411 25 мг/кг SNK-411 25 mg/kg	3,1 ± 1,3**	38	50	–	–	13	–	82,9

* $p < 0,05$ по непарному t -критерию Стьюдента в сравнении с контролем; ** $p < 0,01$ по непарному t -критерию Стьюдента в сравнении с контролем; ^a $p < 0,05$ по непарному критерию Стьюдента в сравнении с СНК-411 10 мг/кг.

Примечание. Число особей в группах $n \geq 9$; ИИМ – индекс ингибирования метастазирования.

* $p < 0,05$ vs control group, unpaired Student t -criterion; ** $p < 0,01$ vs control group, unpaired Student t -criterion; ^a $p < 0,05$ vs SNK-411 10 mg/kg, unpaired Student t -criterion.

Note. The number of mice in groups $n \geq 9$; MII – metastasis inhibition index.

антиметастатического и противоопухолевого действия доксорубина принимает участие его способность индуцировать иммуногенную клеточную смерть [9]. Вследствие этого процесса активируются такие клетки, как классические дендритные клетки (сDC) и плазматоидные дендритные клетки (pDC). Данные клетки обладают провоспалительным фенотипом, способствуют дифференцировке Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), что приводит к активации иммунного ответа на опухолевые клетки и их элиминации [21].

Противовоспалительные и иммуотропные свойства СНК-411 на разных моделях [1–3] и подавление содержания плейоторопного ИЛ-4 и провоспалительного ИЛ-6 [2], возможно, объясняют антиметастатическое действие СНК-411 в данной работе.

Заключение

После окончания курсового введения СНК-411 внутрибрюшинно в дозах 10 и 25 мг/кг достоверного ТРО на 21-й день развития меланомы не обнаружено. При введении СНК-411 внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг ИИМ составил 72 %, в дозе 25 мг/кг – 83 %, при комбинации 14-дневного введения СНК-411 в дозе 10 мг/кг и однократного введения доксорубина в дозе 4 мг/кг ИИМ составил 97 %. На модели меланомы В16-F10 подтверждено антиметастатическое действие СНК-411, определена аддитивность эффекта курсового введения СНК-411 совместно с однократным введением доксорубина. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейших исследований антиметастатической активности производного 5-оксипиридина СНК-411.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кузнецова О.С., Таллерова А.В., Никитин С.В., Коваленко Л.П. Иммунофармакологические свойства нового производного 5-оксипириримидина СНК-411. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015;78(4):6–9. [Kuznetsova O.S., Talerova A.V., Nikitin S.V., Kovalenko L.P. Immunopharmacological properties of new 5-pyrimidol derivative SNK-411. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology 2015;78(4):6–9. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-4-6-9.
- Kuznetsova O.S., Talerova A.V., Nikitin S.V., Kovalenko L.P. Effects of 5-pyrimidinol derivative SNK-41 on cytokine profile of mice with Lewis lung carcinoma. Bull Exp Biol Med 2016;160(4):483–5. DOI: 10.1007/s10517-016-3202-z.
- Кузнецова О.С., Таллерова А.В., Соколовская А.А. Цитотоксическая активность производного 5-оксипириримидина (СНК-411) в отношении опухолевых клеток К-562. Вестник ВГУ. Сер.: Химия. Биология. Фармация 2015;1:142–6. [Kuznetsova O.S., Talerova A.V., Sokolovskaya A.A. et al. Cytotoxic activity of 5-hydroxypyrimidine derivative(SNK-411) on tumor cell line K-562. Vestnik VGU. Ser.: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy 2015;1:142–6 (In Russ.)].
- Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясневская А.Л. и др. Фармакологическая активность производных пиримидинов. Астраханский медицинский вестник 2015;10(1):12–30. [Samotrueva M.A., Tsbizova A.A., Yasenevskaya A.L. et al. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. Astrakhanskiy medicinskiy vestnik = Astrakhan medical journal 2015;10(1):12–30].
- Середенин С.Б., Никитин С.В., Коваленко Л.П. и др. Производное 5-оксипириримидина, обладающее противоопухолевой активностью. Патент РФ № 2518889 С2, 10.06.2014. Бюлл. № 16. [Seredenin S.B., Nikitin S.V., Kovalenko L.P. et al. 5-Hydroxypyrimidine derivative with antitumor activity. Patent RU № 2518889 С2, 10.06.2014, Bulletin № 16].
- Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова и др. Часть первая. М.: Гриф и К. 2012. С. 642–657. [Treschalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K. et al. Methodical recommendations for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. In: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Ed. by A.N. Mironov et al. Part one. Moscow: Griff i K, 2012. Pp. 642–657. (In Russ.)].
- Teicher B.A. Tumor Models in Cancer Research. Boston, USA: Springer, 2010. 682 p.
- Experimental Evaluation of Antitumor Drugs in the USA and USSR and Clinical Correlations. Natl Cancer Inst Monogr, Issue 55, 1980. 179 p.
- Radogna F, Dicato M., Diederich M. Natural modulators of the hallmarks of immunogenic cell death. Biochem Pharmacol 2019;162:55–70. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.12.016.
- Tarin D., Price J. Metastatic colonization potential of primary tumour cells in mice. Br J Cancer 1979;39:740–54. DOI: 10.1038/bjc.1979.128.
- Зуева Е.П., Козлов А.М., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 637–649. [Zueva E.P., Kozlov A.M., Gerasimova G.K. et al. Methodical recommendations for the preclinical study of the drugs capable of inhibiting metastasis process and increasing efficacy of cytostatic therapy of malignant tumors. Guidelines for preclinical studies of new pharmacological substances. Moscow: Meditsina, 2005. Pp. 637–649 (In Russ.)].
- Mansfield A.S., Holtan Sh.G., Grotz T.E. et al. Regional immunity in melanoma: immunosuppressive changes precede nodal metastasis. Mod Pathol 2011;24(4):487–94. DOI: 10.1038/modpathol.2010.227.
- Nevala W.K, Vachon C.M., Leontovich A.A. et al. Evidence of systemic Th2 driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2009;15(6):1931–39. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1980.
- Mantovani A., Marchesi F, Malesci A. et al. Tumor-Associated Macrophages as Treatment Targets in Oncology. Nat Rev Clin Oncol 2017;14(7):399–416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217.
- Gupta S., Jain A., Syed Sh.N. et al. IL-6 augments IL-4-induced polarization of primary human macrophages through synergy of STAT3, STAT6 and BATF transcription factors. Oncoimmunology 2018;7(10):e1494110. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1494110.
- Binnemars-Postma K., Bansal R., Storm G., Prakash J. Targeting the Stat6 pathway in tumor-associated macrophages reduces tumor growth and metastatic niche formation in breast cancer. FASEB J 2018;32(2):969–78. DOI: 10.1096/fj.201700629R.
- Shirota H., Klinman D.M., Ito S. et al. IL4 from T Follicular Helper Cells Downregulates Antitumor Immunity. Cancer Immunol Res 2016;5(1):61–71. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0113.
- Taniguchi K., Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. Semin Immunol 2014;26(1):54–74. DOI: 10.1016/j.smim.2014.01.001.
- Bonde A.-K., Tischler V., Kumar S. et al. Intratumoral macrophages contribute to epithelial-mesenchymal transition in solid tumors. BMC Cancer 2012;12:35. DOI: 10.1186/1471-2407-12-35.
- Kitamura T., Qian B.-Zh., Pollard J.W. Immune cell promotion of metastasis. Nat Rev Immunol 2015;15(2):73–86. DOI:10.1038/nri3789.
- Terlizzi M., Popolo A., Pinto A., Sorrentino R. Plasmacytoid dendritic cells contribute to doxorubicin-induced tumor arrest in a mouse model of pulmonary metastasis. J Immunother 2014;37(4):214–24. DOI: 10.1097/CJI.000000000000026.

Вклад авторов

Р.В. Журиков: написание текста статьи, получение экспериментальных данных, анализ данных и их интерпретация;
Л.П. Коваленко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, предоставление материалов исследования, редактирование статьи;
С.В. Никитин: получение данных для анализа, предоставление материалов исследования, редактирование статьи;
А.Д. Дурнев: анализ данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors contributions

R.V. Zhurikov: article preparation, data collection, data analysis and interpretation;
L.P. Kovalenko: concept and design, data collection, provision of study material, article editing;
S.V. Nikitin: provision of study material, data collection, article editing;
A.D. Durnev: data analysis, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Журиков / R.V. Zhurikov: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>
Л.П. Коваленко / L.P. Kovalenko: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>
С.В. Никитин / S.V. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0001-7630-7816>
А.Д. Дурнев / A.D. Durnev: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств государственного бюджета Российской Федерации в рамках госзадания № 0521-2019-0004.

Financing. The study was carried out with the financial support of Russian Federation's state budget in the framework of the experimental scientific development No 0521-2019-0004.

Соблюдение правил биоэтики. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях) и правилами работы с животными, утвержденными этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова».

Compliance with principles of bioethics. All animal experiments were conducted in compliance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the European Union Committee dated September 22, 2010, for the protection of animals used for scientific purposes) and rules for working with animals that were approved by the V.V. Zakusov institute of pharmacology ethics commission.

Статья поступила: 04.03.2021. Принята к публикации: 03.09.2021.

Article submitted: 04.03.2021. Accepted for publication: 03.09.2021.