

РОЛЬ ХЕМОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Аннотация. Обсуждается участие хемокинов групп CC, CXCL-ELR⁺ и CXCL-ELR⁻ в молекулярных механизмах формирования и течения немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). Приводятся доказательства того, что вышеуказанные хемокины после взаимодействия со своими рецепторами вызывают инфильтрацию опухолевой ткани различными клетками – участниками воспалительной реакции и иммунного ответа, а также развитие сосудистой сети, кровоснабжающей опухоль. Дана аргументация в пользу ингибирующего влияния хемокинов группы CXCL-ELR⁻ на рост и распространение опухоли при НМРЛ. Обнаруженная взаимосвязь уровня хемокинов в плазме крови пациентов со стадией этого заболевания, выживаемостью и способностью к метастазированию, свидетельствует о перспективности их определения и использования в качестве маркеров для выбора схемы лечения.

Ключевые слова: хемокины, цитокины, ангиогенез, воспаление, немелкоклеточный рак легкого.

Анатолий Таганович,
заведующий кафедрой
биологической химии Белорусского
государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор

Николай Ковганко,
доцент кафедры
биологической химии Белорусского
государственного медицинского университета,
кандидат химических наук, доцент

Наталья Таганович,
доцент кафедры клинической фармакологии
Белорусского государственного
медицинского университета,
кандидат медицинских наук, доцент

Рак легкого – основная причина смертности вследствие злокачественных новообразований. В структуре этого заболевания 85–90% принадлежат немелкоклеточному раку (НМРЛ), который, хотя распространяется и медленнее, чем мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), характеризуется плохим прогнозом. Опухоль имеет эпителиальное происхождение, а наиболее частые гистологические ее подтипы – аденокарцинома (40% всех форм рака легких), плоскоклеточная (25–30%) и крупноклеточная карциномы (10–15%) [1]. Важнейшими составляющими формирования НМРЛ являются проращение опухолевой

стромы сосудами и инфильтрация клетками (макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, естественными (или натуральными) киллерами (или нейтрофильными лейкоцитами), что связано с образованием хемокинов [2]. Они представляют собой семейство растворимых белков, управляющих миграцией лейкоцитов в физиологических условиях и во время воспаления. Свое биологическое воздействие оказывают посредством взаимодействия с 7-ТМС рецепторами (ТМС – трансмембранный сегмент), связанными с гетеротримерными G-белками. Дальнейшее проведение сигнала в клетку включает фосфорилирование различных белков, обусловленное образованием вторичных

посредников, таких как инозитол-3-фосфат и диацилглицерол, внутриклеточная концентрация кальция, факторы регуляции транскрипции, в частности ядерный фактор-κВ (NF-κB). Последний регулирует экспрессию генов, связанных с формированием воспалительной реакции [1].

Известно около 50 хемокинов и 20 хемокиновых рецепторов. Некоторые хемокины могут с высокой аффинностью связываться с более чем одним рецептором, и определенные рецепторы могут активироваться более чем одним хемокином (табл. 1). Биологическое значение такого разнообразия лигандов и рецепторов объясняется количеством функций этих белков. Не так давно стали известны рецепторы, которые после связывания с хемокинами не приводят к миграции клеток или изменению их функциональной способности. Более того, атипичные рецепторы ACKR1 (DARC), ACKR2 (D6), ACKR3 (CXCR7) и ACKR4 (CCRL1) сокращают количество доступных

лигандов в микросреде из-за их способности связывать хемокины и в последующем опосредовать их разрушение (табл. 1). По этой причине их называют «рецепторы-ловушки».

Хемокины классифицируются в соответствии с систематической номенклатурой, основанной на положении остатков аминокислоты цистеина вблизи N-конца полипептидной цепи белка. Описано 4 типа такого расположения. Соответственно им хемокины делятся на 4 подсемейства: CC, CXC, CX3C и XC. Подсемейство CXC, в свою очередь, подразделяется на CXC-ELR⁺ и CXC-ELR⁻ в зависимости от наличия или отсутствия участка аминокислотной последовательности, состоящего из глутаминовой кислоты, лейцина и аргинина (ELR-мотив). Как рецепторы к хемокинам, так и их лиганды синтезируются в эндотелиальных, эпителиальных и в клетках иммунной системы, фибробластах и кератиноцитах. Для некоторых из них это постоянный процесс, в то время как другие

образуются в результате изменений в микросреде клетки и поэтому являются индуцибельными [3]. Например, фактор некроза опухоли (TNF-α) увеличивает образование хемокина CCL5 и его рецептора CCR5 в клетках центральной нервной системы, тогда как интерферон-гамма (INF-γ) выступает мощным индуктором экспрессии CXC-ELR⁻-хемокинов.

Хемокины и рак

Последние 20 лет проводились интенсивные исследования, направленные на понимание роли хемокинов в патофизиологии рака. В частности, было установлено, что они и их рецепторы опосредуют привлечение клеток иммунной системы в микроокружение опухоли, а также являются регуляторами роста и развития кровеносных сосудов (ангиогенеза), которые обеспечивают рост и метастазирование опухоли. Проникшие макрофаги продуцируют ангиогенные факторы, как, например, белок – сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A. С другой стороны, хемокины стимулируют пролиферацию раковых клеток и способствуют их метастазированию [1, 2].

Ангиогенез – ключевой процесс в развитии рака – координируется многими типами молекул, которые вместе называются ангиогенными и ангиостатическими факторами, в зависимости от того, способствуют или ингибируют его [4]. Наиболее важными среди первых являются белки VEGF-A, FGF-2 (фактор роста фибробластов), Ang-2 (ангиопозтин-2), металлопротеиназы (ММП) ММП2 и ММП9, TNF-α, TGF-β и хемокины CXC-ELR⁺. Основные ангиостатические факторы – INF-γ

CC	CXC	CX3C	XC	Атипичный рецептор
CCR1 (CCL3, 5, 7, 8, 14, 15, 16, 23)	CXCR1 (CXCL1, 6, 7, 8)	CX3CR1 (CX3CL1)	XC1 (XCL1,2)	ACKR1
CCR2 (CCL2, 7, 8, 12, 13)	CXCR2(CXCL 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8)			ACKR2
CCR3 (CCL5, 7, 8, 11, 13, 15, 24, 26)	CXCR3 (CXCL4, CXCL4L1, CXCL9, 10, 11)			ACKR3
CCR4 (CCL17, 22)	CXCR4 (CXCL12)			ACKR4
CCR5 (CCL3, 4, 5)	CXCR5 (CXCL13)			ACKR5
CCR6 (CCL20)	CXCR6 (CXCL16)			
CCR7 (CCL19, 21)	CXCR7 (CXCL12)			
CCR8 (CCL1, 4, 17)				
CCR9 (CCL25)				
CCR10 (CCL27, 28)				
CCR11 (CCL8,13)				

Таблица 1. Рецепторы для хемокинов и связывающиеся с ними лиганды (в скобках обозначены лиганды для соответствующего рецептора)

(интерферон- γ), ангиостатин, тромбоспондин-2, тканевой ингибитор металлопротеиназ TIMP (в основном TIMP-2 и TIMP-3) и хемокины CXCL-ELR⁺. При раке и гипоксических состояниях ангиогенез меняется. Дело в том, что транскрипция генов ангиогенных молекул (VEGF, его рецептора VEGFR, хемокина CXCL8) регулируется белком HIF-1, или индуцируемым гипоксией фактором 1. В соответствии с названием он активирует транскрипцию различных генов в ответ на низкий уровень кислорода. Помимо гипоксии регуляторная способность HIF-1 связана с экспрессией онкогенов, факторов роста и хемокинов [4]. Хемокины CXCL играют двойную роль в ангиогенезе, поскольку некоторые члены этого подсемейства являются ангиогенными, а другие – ангиостатическими. На модели рога крысы *in vitro* было показано, что CXCL-ELR⁺ обладают ангиогенными свойствами. Они могут индуцировать хемотаксис эндотелиальных клеток и развитие сосудистой сети, в то время как хемокинам CXCL-ELR⁻ присущи ангиостатические свойства и ингибирование этого процесса даже в присутствии ангиогенных хемокинов [5]. Единственное известное исключение – CXCL12, в котором отсутствует мотив ELR, но он обладает ангиогенной активностью, опосредованной взаимодействием с рецепторами CXCR4 и CXCR7 (табл. 1). Экспрессия хемокинов CXCL-ELR⁻ регулируется с помощью INF- γ , продуцируемого лимфоидными клетками, как при врожденном, так и при адаптивном иммунном ответе.

Хемокины, в свою очередь, регулируют и регулируются другими ангиогенными факторами.

Например, метастатический потенциал некоторых опухолей коррелирует с уровнем экспрессии некоторых MMP, а CXCL8 индуцирует секрецию и активацию MMP в эндотелиальных клетках.

Хемокины при немелкоклеточном раке легкого

В последние годы исследования концентрируются на установлении связи между уровнем экспрессии хемокинов и их рецепторов в опухолевой ткани и развитием НМРЛ или выживаемостью пациентов. Появилась информация о том, что повышенная экспрессия CCL5 при аденокарциноме легких (группа I) коррелирует с увеличением выживаемости. Противоположная взаимосвязь обнаружена для CXCL8, когда его высокая концентрация в плазме крови привела к неблагоприятному исходу заболевания. Предполагают, что эффект CXCL8 заключается в стимуляции опухолевого процесса посредством увеличения выживаемости опухолевых клеток, в то время как повышенная экспрессия CCL5 может быть связана с более эффективным противоопухолевым ответом за счет активного участия Т-лимфоцитов [6–8].

Анализ количества рецепторов для этих цитокинов, CXCR2–5 и CCR1 и их связи с выживанием в группе из 20 пациентов с НМРЛ показал, что повышенная экспрессия рецепторов CXCR2, CXCR3 и CCR1 в очагах опухолевых клеток была связана с большей выживаемостью пациентов, в то время как повышенная экспрессия CXCR2, CXCR3 и CXCR4 в стромальных клетках – с меньшей. Предполагается, что существуют

значительные различия в экспрессии хемокиновых рецепторов в стромальной области и в очагах опухолевой ткани. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять сущность этого явления.

Взаимосвязь немелкоклеточного рака легкого и CX-хемокинов

Один из наиболее важных аспектов онкогенеза – взаимодействие хемокина CCL2 с рецептором CCR2. Было продемонстрировано, что гомогенаты опухолевой ткани выступают хемоаттрактантом для моноцитов и использование нейтрализующих антител против CCL2 значительно снижает этот эффект. Результаты убедительно свидетельствуют о том, что данный хемокин играет решающую роль в инфильтрации моноцитов – клеток-предшественников опухолеассоциированных макрофагов (ОАМ) [5]. При НМРЛ CCL2 синтезируется как в опухолевых, так и в стромальных клетках. Его взаимодействие со своим рецептором опосредует создание новых сосудистых структур, которые необходимы для роста опухоли. Во-первых, CCL2 напрямую активирует эндотелиальные клетки и вызывает их миграцию при образовании капилляров; во-вторых, косвенно способствует ангиогенезу, привлекая клетки-предшественники ОАМ, представляющие собой основной источник ангиогенных молекул.

Кроме того, CCL2 индуцирует направленное движение миелоидных супрессорных клеток, которые связаны с прогрессированием и развитием опухоли. Благодаря такому перемещению в дополнение к иммуносупрессорному

действию они являются ангиогенным фактором. В частности, замечено опосредованное взаимодействие CCL2 с CCR1 и участие этих клеток в метастазировании в кости и легкие при раке прямой кишки, молочной и предстательной желез. Вместе с тем исследование 65 пациентов с прогрессирующим НМРЛ показало, что повышенному образованию CCL2 в опухолевой ткани сопутствовала большая их выживаемость [9].

Хемокин CCL5 может претендовать на роль важного биомаркера НМРЛ, поскольку его концентрация в сыворотке крови выше, чем у здоровых людей. Однако его значение в прогрессировании опухоли неясно, поскольку имеющиеся данные относительно того, способствует он прогрессированию рака или нет, крайне противоречивы. Одни из них свидетельствуют о взаимосвязи высокой концентрации CCL5 с плохим прогнозом у пациентов с НМРЛ, большей способностью к метастазированию. С другой стороны, было обнаружено, что экспрессия CCL5 обладает защитным эффектом из-за его способности привлекать в опухоль иммунные эффекторские клетки [10]. Описаны результаты исследования, согласно которым у пациентов с НМРЛ, не имеющих после хирургической резекции опухоли рецидивов, концентрация мРНК для CCL5 существенно превышала таковую у пациентов с ним [1]. Хемокины CCL19 и CCL21 регулируют миграцию лимфоцитов и связываются с рецептором CCR7, который экспрессируется наивными Т-лимфоцитами и дендритными клетками. Эти хемокины важны для активации местного иммунного ответа, включающего активацию

дендритных клеток, мобилизацию и активацию наивных Т-лимфоцитов и образование лимфоидных структур. Подобно другим новообразованиям, при НМРЛ экспрессия CCL19 и CCL21 важна для формирования структур, подобных лимфатическим узлам и связанных с опухолевой тканью. Такие структуры, как оказалось, причастны к увеличению выживаемости пациентов, а при экспериментальном раке легких – уменьшению опухоли. Исследования *ex vivo*, проведенные с клетками больных раком, показали, что противоопухолевое влияние высокой экспрессии CCL21 опосредовано активацией дендритных клеток и высвобождением CXCL9 и CXCL10, ингибирующих ангиогенез [1].

Клинико-патологические исследования пациентов с легочной аденокарциномой показали, что повышенная экспрессия CCR7 или CCL19 связана с более высокой продолжительностью жизни после хирургической резекции опухоли. Приведенные находки позволили предложить новую стратегию иммунотерапии НМРЛ. В ткань опухоли вносили или сам хемокин в нанокapsулах, содержавших CCL21, или дендритные клетки – производители хемокина. В результате получали ожидаемый противоопухолевый эффект [1]. Наряду с этим стоит отметить участие CCL21 в метастазировании и ингибировании апоптоза опухолевых клеток. CCL25 специфически связывается с рецептором CCR9. При аденокарциноме и еще в большей степени – плоскоклеточном раке клетки имеют устойчивую высокую экспрессию CCR9. Исследования *in vitro* с использованием культуры выделенных у пациентов с НМРЛ клеток

продemonстрировали увеличение их миграционной и инвазивной способности при стимуляции CCL25. При этом процесс инвазии опосредовался MMP, а в клетках уменьшался апоптоз [1, 2].

СХС-хемокины при НМРЛ

Установлено, что ангиогенная/ангиостатическая активность СХС-хемокинов в большинстве случаев определяется наличием аминокислотного мотива ELR. Как уже упоминалось, СХС-ELR⁺ являются ангиогенными, в то время как СХС-ELR⁻ – ангиостатическими. Вместе с тем CXCL12 не содержит ELR-мотива (ELR⁻), но обладает ангиогенной активностью. В группу СХС-ELR⁺ входят CXCL1–3 и CXCL5–8, в СХС-ELR⁻ – CXCL4, CXCL9–11 и CXCL14 [1] (табл. 2).

В отличие от клеток МРЛ, клетки НМРЛ продуцируют значительные количества хемокина CXCL8. Его экспрессия регулируется воспалительными цитокинами TNF-α и IL-1. Он обладает ангиогенной и провоспалительной активностью, вызывает пролиферацию, выживание и миграцию эндотелиальных клеток посредством их связывания с рецепторами CXCR1 и CXCR2, привлекает нейтрофилы в зону формирующегося воспалительного процесса. Увеличение концентрации CXCL8 сопровождается повышенной васкуляризацией и ростом опухолевой ткани в легких человека, а также метастазированием в лимфатические узлы. Модельные исследования НМРЛ у крыс с иммунодефицитом продемонстрировали снижение выживаемости животных, у которых был повышен уровень CXCL8 в сыворотке крови.

CXCL5 синтезируется эпителиальными клетками. Являясь провоспалительным хемокином с ангиогенными свойствами, он индуцирует хемотаксис нейтрофилов [11]. При НМРЛ его позиционируют в качестве важного ангиогенного фактора, количество которого повышено в опухолевой ткани образцов биопсии при НМРЛ и связано с увеличением опухолевой массы. На основе проведенных генетических исследований серии биологически активных белков в опухолевой ткани пациентов с НМРЛ I и II стадий предполагается, что CXCL5 может использоваться для прогноза этого заболевания.

Хемокины ELR⁺

CXCL9, CXCL10 и CXCL11 путем взаимодействия с рецептором CXCR3 тормозят ангиогенез и привлекают в зону опухоли

активированные Т-лимфоциты и NK-клетки [11]. Описаны различия в экспрессии CXCL10 при разных типах НМРЛ. Этот хемокин продуцируется главным образом опухолевыми клетками. В эксперименте было показано, что внутриопухолевое введение CXCL10 в течение 8 недель вызвало уменьшение размера опухоли за счет снижения васкуляризации. Метастатическая активность также снижалась, а в клетках первичной опухоли увеличивался апоптоз. Одновременно, уровень CXCL10 в плазме крови был обратно пропорционален размеру опухоли у пациентов и при экспериментальном НМРЛ. Впрочем, такая зависимость сменялась на противоположную, если продолжительность введения цитокина увеличивалась до 10 недель [12]. Наряду с такими данными сообщается, что при других видах рака, в частности прямой кишки,

CXCL10 способствует процессу инвазии посредством увеличения подвижности клеток [1]. CXCL12 относится к наиболее изученным хемокинам при раке. Показано, что он играет важную роль в ангиогенезе, выживании и метастазировании опухоли. Его продукция увеличена при раке легкого. Полагают, что в этом участвует NF-κB. Функция CXCL12 опосредована связыванием в основном с рецептором CXCR4 на поверхности макрофагов, эндотелиальных и раковых клеток. Недавние исследования показали, что CXCL12 также связывается с высокой аффинностью с рецептором CXCR7. При раке молочной железы оба рецептора присутствуют в большом количестве в первичной опухоли и метастазах. Увеличенное взаимодействие CXCL12 с CXCR7 стимулирует ангиогенез, направленное движение клеток, инвазивный рост опухоли и метастазирование.

Подсемейство	Систематическое название	Рецептор	Экспрессирующие клетки	Клетки-мишени	Эффект
CXC ELR ⁺	CXCL1	CXCR1, CXCR2	Ne, Ma, EpC	Ne, Mo, EC	Ангиогенный
	CXCL2	CXCR2	Ne, Ma	NK, Mo, DC, Ba, T	
	CXCL3	CXCR2	Ne, EpC, Ma	EpC	
	CXCL5	CXCR2	Ne		
	CXCL6	CXCR1, CXCR2	Ne, Ma		
	CXCL7	CXCR1, CXCR2	Ne, Ma		
	CXCL8 (IL-8)	CXCR1, CXCR2	Ne, Ma, T, EC, EpC, T, F		
CXC ELR ⁻	CXCL4	CXCR3A, CXCR3B	P	F, Ne, Mo	Ангиостатический
	CXCL4L1	CXCR3A, CXCR3B	EC	F, Ne, Mo	
	CXCL9	CXCR3A, CXCR3B	EC, Th1, NK	Th1, NK	
	CXCL10	CXCR3A, CXCR3B	EC, Th1, NK, Mo, F	Th1, NK	
	CXCL11	CXCR3A, CXCR3B	Th1, NK	Th1, NK	
	CXCL14	Неизвестен		Mo, Ma, iDC, NK	
	CXCL12	CXCR4, CXCR7		Лейкоциты	Ангиогенный
CC	CCL2	CCR2,4	Mo, Ma, T, NK, iDC, B, Ba, EpC	Mo, Ma, T, NK, iDC, B, Ba, Ne	Ангиогенный
	CCL5	CCR5,1,3, 4	EC, Mo, Ma, T, NK, iDC, Ba, Eo	EC, Mo, Ma, T, NK, iDC, Ba, Eo	

Таблица 2. Хемокины и хемокиновые рецепторы, участвующие в ангиогенезе и связанном с ним воспалении

Примечание: В – В-лимфоциты; Ba – базофилы; EC – эндотелиальные клетки; Eo – эозинофилы; EpC – эпителиальные клетки; F – фибробласты; iDC – незрелые дендритные клетки; Ma – макрофаги; Ne – нейтрофилы; NK – естественные клетки-киллеры; P – тромбоциты; T – Т-лимфоциты; Th1 – лимфоциты Т-хелперы 1-го типа.

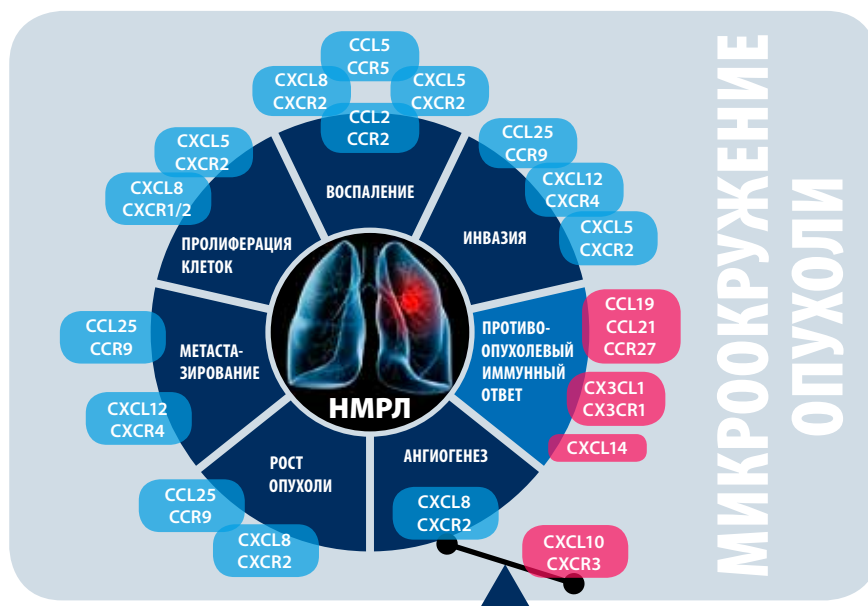


Рисунок. Участие основных хемокинов и их рецепторов в формировании и развитии НМРЛ

Однако в эксперименте было показано, что фармакологическое ингибирование образования только комплекса CXCL12 с CXCR4 было эффективным в уменьшении метастазирования в лимфатические узлы и легкие [13–15].

Согласно результатам проведенных клинических исследований, у пациентов с легочной аденокарциномой IV стадии имелась связь повышенной экспрессии CXCR4 с уменьшением выживаемости. Кроме того, у пациентов с НМРЛ, перенесших хирургическую резекцию, повышенный уровень CXCR4 в плазме крови сочетался с метастазированием в мозг, что подтверждает роль хемокина CXCL12 в этом процессе [1, 2].

Таким образом, участие хемокинов и их рецепторов в формировании и течении НМРЛ включает несколько аспектов. Во-первых, хемокины регулируют посредством активации эндотелиальных клеток ангиогенез, который поддерживает рост опухоли. Кроме того, все они активно участвуют в формировании

микроокружения опухоли посредством привлечения инфильтрирующих клеток – ОАМ, Т-лимфоцитов, нейтрофилов. Инфильтрирующие клетки изменяют микроокружение опухоли, секретируя цитокины, хемокины, факторы роста и другие эффекторный белки (рисунок). Хемокины оказывают непосредственное воздействие на опухолевые клетки и способны регулировать их пролиферацию, выживание и миграцию, тем самым способствуя росту и развитию опухоли. Другие, наоборот, препятствуют образованию сосудов в опухоли, тем самым оказывают противоопухолевое действие.

Многое еще неизвестно, но приведенные в этой статье аргументы указывают на то, что хемокинам и их рецепторам принадлежит важнейшая роль в патогенезе НМРЛ. Также они убеждают в необходимости продолжения исследований в данном направлении. Ставшие известными многообразные регуляторные функции хемокинов привлекают большое внимание к ним в качестве

потенциальной терапевтической мишени при НМРЛ. Не меньшее значение имеет поиск диагностических критериев этого заболевания, особенно на ранней стадии его развития. Проведение исследований, включающих определение концентрации хемокинов и их рецепторов в крови, обнаружение их взаимосвязи с характеристиками опухоли, распространенностью, злокачественностью процесса, настоятельно необходимо с точки зрения разработки критериев прогнозирования течения заболевания, подбора лечения и оценки его эффективности. ■

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Role of Chemokines in Non-Small Cell Lung Cancer: Angiogenesis and Inflammation / S. Rivas-Fuentes [et al.] // Journal of Cancer. 2015. Vol. 6, N10. P. 938–952.
2. Immunotherapy in non-small-cell lung cancer: A bridge between research and clinical practice / P. Francesco [et al.] // Future Oncology. 2018. Vol. 14, N13. P. 41–60.
3. Upham J.W. / Dendritic Cells in Human Lung Disease: Recent Advances // J. W. Upham, Y. Xi // Chest. 2017. Vol. 151 N3. P. 668–679.
4. Mukaida N. Chemokines in tumor development and progression / N. Mukaida, T. Baba // Exp. Cell Res. 2012. Vol. 318, N4. – P. 95–102.
5. Tumor-associated neutrophils and macrophages in non-small cell lung cancer: no immediate impact on patient outcome / A. Carus [et al.] // Lung Cancer. 2013. Vol. 81 N5. P. 130–137.
6. Langhammer S. Breaking the crosstalk of the cellular tumorigenic network: Hypothesis for addressing resistances to targeted therapies in advanced NSCLC / S. Langhammer, J. Scheerer // Oncotarget. 2017. Vol. 8, N26. P. 43555–43570.
7. Antitumor immune activity by chemokine CX3CL1 in an orthotopic implantation of lung cancer model / J. Y. Kee [et al.] // Mol. Clin. Oncol. 2013. Vol. 1, N1. P. 35–40.
8. Structural and agonist properties of XCL2, the other member of the C-chemokine subfamily / J. C. Fox // Cytokine. 2015. Vol. 71, N7. P. 302–311.
9. IL-6 Mediates Macrophage Infiltration after Irradiation via Up-regulation of CCL2/CCL5 in Non-small Cell Lung Cancer / X. Wang [et al.] // Radiation Res. 2017. Vol. 187, N1. P. 50–59.
10. High CC chemokine receptor 7 expression improves postoperative prognosis of lung adenocarcinoma patients / M. Itakura [et al.] // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 109, N7. P. 1100–1108.
11. CXCL9: evidence and contradictions for its role in tumor progression / Q. Ding [et al.] // Cancer Med. 2016. Vol. 5, N11. P. 3246–3259.
12. Mishan, M.A. CXCR4 and CCR7: Two eligible targets in targeted cancer therapy / M. A. Mishan, N. Ahmadiankia, A. R. Bahrami // Cell Biology Int. 2016. Vol. 40, N9. P. 955–967.
13. Role of CXCL5 in leukocyte recruitment to the lungs during secondhand smoke exposure / G. Balamayooran [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2012. Vol. 47, N3. P. 104–111.
14. Chemokine receptor trio: CXCR3, CXCR4 and CXCR7 crosstalk via CXCL11 and CXCL12 / A. K. Singh [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. 2013. Vol. 24, N3. P. 41–49.
15. CXCR4 overexpression is associated with poor outcome in females diagnosed with stage IV non-small cell lung cancer / S. Otsuka [et al.] // J. Thorac. Oncol. 2011. Vol. 6, N11. P. 1169–1178.

SEE http://innosfera.by/2019/04/lungs_cancer