

Опухоль-ассоциированные макрофаги и их особенности как компонентов опухолевой стромы рака мочевого пузыря

И.Н. Сычева, Н.А. Олейникова, Н.В. Данилова

ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Медицинский научно-образовательный институт, Москва, Россия

Резюме. Опухоль-ассоциированные макрофаги – гетерогенная группа клеток иммунного микроокружения в строме опухолей, играющая исключительную роль в развитии новообразования и прогрессии заболевания, а также напрямую связанная с лечебными тактиками. В последние годы исследования уротелиального рака мочевого пузыря отмечается перспективность изучения этих групп клеток и их маркеров-мишеней. Особенно важно понимать значимость их биологической роли у пациентов с бациллотерапией Кальметта–Герена (БЦЖ-терапия): самого доступного метода малоинвазивного лечения в России. В ходе анализа данных литературы об опухолю-ассоциированных макрофагах были описаны наиболее перспективные маркеры-мишени, их связь с клинико-прогностическими критериями. Представленные в работе маркеры могут быть использованы для улучшения диагностических панелей уротелиальных карцином и усовершенствования критериев отбора групп пациентов для применения различных лечебных стратегий, включающих малоинвазивные методы. Цели настоящего обзора – обозначение актуальности исследования мезенхимного микроокружения рака мочевого пузыря и его компонентов, выявление прогностически значимых маркеров опухолю-ассоциированных макрофагов на основании данных современной литературы.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, опухолю-ассоциированные макрофаги, опухолю-инфильтрирующие лимфоциты, иммуногистохимия, опухолевое микроокружение, строма опухоли

Для корреспонденции: Ирина Николаевна Сычева. E-mail: athene.ari@gmail.com

Для цитирования: Сычева И.Н., Олейникова Н.А., Данилова Н.В. Опухоль-ассоциированные макрофаги и их особенности как компонентов опухолевой стромы рака мочевого пузыря. Клин. эксп. морфология. 2026;15(3):5–14. DOI: 10.31088/CEM2026.15.3.5-14.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 17.11.2025. Получена после рецензирования 08.12.2025. Принята в печать 16.02.2026.

Characteristics of tumor-associated macrophages in the bladder cancer tumor stroma

I.N. Sycheva, N.A. Oleynikova, N.V. Danilova

Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Institute, Moscow, Russia

Abstract. Tumor-associated macrophages are a heterogeneous population of immune cells within tumor stroma that play a critical role in tumor development, disease progression, and treatment response. Recent studies of urothelial bladder cancer have highlighted the potential value for investigating these cell populations and their associated target markers. Understanding their biological role is particularly important in patients undergoing bacillary Calmette–Guérin therapy, the most accessible minimally invasive treatment option in Russia. An analysis of international literature on tumor-associated macrophages has identified the most promising target markers and their associations with clinical and prognostic criteria. The markers discussed in this review may contribute to improvement of diagnostic panels for urothelial carcinoma and refine patient selection criteria for various treatment strategies, including minimally invasive methods. This review aimed to highlight the importance of studying the mesenchymal microenvironment of bladder cancer and its components and to identify prognostically significant markers of tumor-associated macrophages based on current literature.

Keywords: bladder cancer, urothelial carcinoma, tumor-associated macrophages, tumor-infiltrating lymphocytes, immunohistochemistry, tumor microenvironment, tumor stroma

Corresponding author: Irina N. Sycheva. E-mail: athene.ari@gmail.com

For citation: Sycheva I.N., Oleynikova N.A., Danilova N.V. Characteristics of tumor-associated macrophages in the bladder cancer tumor stroma. Clin. exp. morphology. 2026;15(3)5–14 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.3.5-14.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 17.11.2025. **Received in revised form** 08.12.2025. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – злокачественное заболевание, лечение которого в настоящее время эволюционирует, так как появляется все больше экспериментальных данных, позволяющих точно влиять на определенные молекулярно-генетические механизмы не только в злокачественных клетках, но и в десмопластической строме, которая включает в себя клеточные компоненты, ассоциированные с опухолью, и экстрацеллюлярный матрикс.

Мировая тенденция органосохраняющих хирургических стратегий, рост числа случаев химиорезистентных опухолей и высокий риск отдаленного метастазирования требуют регламентированных и отработанных схем применения таргетных препаратов для улучшения прогноза у пациентов с РМП. Особый интерес врачей – онкологов и урологов направлен на возможность применения иммунотерапии как компонента так называемой тримодальной терапии: трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря и дистанционная лучевая терапия с одновременной химиотерапией [1]. В настоящий момент, являясь наиболее перспективной в отношении органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного РМП (МИРМП), эта стратегия ограничена в применении отсутствием четких критериев для каждого из этапов. В 2021 году коллектив авторов под руководством Н.В. Новикова (Невский консенсус, 2021) дополнил рекомендации по проведению тримодальной терапии РМП, акцентировав внимание на значимости лучевого этапа лечебного протокола и влияния молекулярных маркеров и подтипов уротелиального рака на верный выбор терапевтической стратегии [2].

Для профилактики развития рецидива РМП Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и Испанской группой по онкоурологии (Club Urológico Español para el Tratamiento Oncológico, CUETO) на основании клинических признаков опухоли предлагалось разделить мышечно-неинвазивный РМП (МНРМП) на группы риска. В настоящее время признано, что обе прогностические модели переоценивают риск рецидива и прогрессии МНРМП и не позволяют достоверно предсказать эффективность внутрипузырной иммунотерапии [3]. Так, до 40% опухолей резистентно к внутрипузырной химио- и терапии бациллой Кальметта–Герена (bacillus Calmette–Guérin therapy, BCG therapy, БЦЖ-терапия) и требует цистэктомии [4].

Рабочей группой по уротелиальной карциноме Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) в 2024 году опубликовано многоцентровое ретроспективное исследование с участием 640 пациентов с МНРМП высокого риска (с вероятностью 20% прогрессирования заболевания в течение пяти лет), получавших адекватную БЦЖ-терапию с 2007 по 2020 год. Результаты показали благоприятный прогноз в изучаемой группе, что подтверждает значимость БЦЖ-терапии для пациентов с МНРМП высокого риска, особенно при стойком ответе на лечение. По мнению авторов, продолжение поддерживающей БЦЖ-терапии может служить приемлемой альтернативой радикальной цистэктомии [5].

В обзоре A. Di Spirito et al. [6] обсуждались важность понимания механизмов взаимодействия клеточных компонентов десмопластической стромы и их значение для разработки инновационных методов лечения. Играя решающую роль в прогрессировании и метастазировании рака, а также эффективности терапии, микроокружение опухоли может способствовать развитию терапевтической резистентности, особенно при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек. Таким образом, изучение и выявление прогностически значимых специфических белков-маркеров и их связь с клинико-прогностическими критериями – приоритетные задачи мирового научного сообщества.

Общие данные о макрофагах как компонентах десмопластической стромы

Ведущими клеточными компонентами, рассматриваемыми в качестве новых таргетных мишеней, являются опухоль-ассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages, TAM). В контексте опухолевой стромы эта группа клеток гетерогенна: выделяют M1-TAM, характеризующиеся классическими путями активации и обладающие провоспалительными и антиангиогенными функциями, преобладающими в нормооксических областях опухоли, и группу M2-TAM, активированных альтернативными путями через взаимодействие с Th-2 (Т-лимфоциты-хелперы 2-го типа) и IL-4 (интерлейкин-4). Последняя группа макрофагов особенно интересна: эти клетки обеспечивают ремоделирование тканей (в том числе и десмопластической опухолевой стромы), имеют ангиогенные свойства: активируются в гипоксических областях опухолевой ткани и обеспечивают активную пролиферацию перитуморальных капилляров [7]. Гетерогенность TAM

усложняет поиск и выбор конкретных таргетных мишеней для терапии. Основной упор в изучении направлен на их ангиогенные свойства и корреляцию с плохим прогнозом и отдаленными метастазами.

Вопрос гетерогенности TAM сложен и, несмотря на большой пул исследовательских работ, до сих пор остается частично открытым. В зависимости от окружающих факторов (инфекционные процессы различной этиологии, тканевые повреждения, поддержание гомеостаза, развитие злокачественной опухоли) макрофаги активируются типичными путями: липополисахаридом (LPS) и/или через стимуляцию интерферона-гамма (IFN- γ) и липополисахаридом, обретая функции M1-TAM, или за счет IL-4, IL-13, IL-6, IL-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) становятся M2-TAM (рис.).

Существует наиболее часто используемая экспериментальная номенклатура M2-TAM, которая необходима научному сообществу для схематичности и упрощения неоднозначных механизмов активации, а также важна для междисциплинарного взаимодействия, чтобы фармацевтические и регулирующие органы могли проводить значимые сравнения диагностических показателей или показателей эффективности [8]. Она включает в себя группы M2a, M2b, M2c и M2d, которые принципиально отличаются от M1-подтипа влиянием на поддержание гомеостаза, репаративные процессы и на прогрессирование опухоли, стимулируя иммуносупрессию и ангиогенез. M2a группа поляризуется под действием IL-4 и IL-13 и принимает участие в противопаразитарном иммунном ответе, опосредованном Th-2. M2c и M2d группы находятся в процессе изучения: считается, что они участвуют в ангиогенезе, секретируя фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), и обладают рецепторами к белку CD163, способствуют опухолевой прогрессии [9]. M2b сами действуют как иммунорегулирующие клетки, синтезируя фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), IL-1, IL-6 и IL-10, ослабляя воспалительный и противоопухолевый ответ [10].

Макрофаги M1, M2a и M2c-подтипов были подробно изучены в культурах клеток методом проточной цитометрии в 2022 году. Авторы работы отметили влияние воспалительных стимулов на поляризацию макрофагов и разработали 11-цветный полихроматический проточный цитометрический анализ, исключая возможные описанные стимул-индуцированные сдвиги. По результатам работы высокая степень окрашивания CD86 наблюдалась в поляризованных IFN- γ и IFN- γ +LPS клетках типа M1, но не на макрофагах M2a или M2c, реакция на CD206 и аргиназу-1 характеризовала макрофаги M2a. Таким образом, комбинация CD86 и CD206 теоретически могла бы позволить эффективно различить макрофаги M1 (CD86^{high}, CD206^{low}), M2a (CD86^{low}, CD206^{high}, аргиназа-1+) и M2c (CD86^{low}, CD206^{low}) [11].

Подтип M2d был изучен в контексте рака поджелудочной железы группой китайских исследователей

в 2025 году, показавшей путь поляризации TAM в M2d посредством 2,5-олигоаденилатсинтазы 3 (OAS3) с высокой секрецией лактата, через ось лактат/METTL3/OAS3. Также были получены данные о том, что M2d снижают цитотоксичность Т-клеток CD8+ и одновременно стимулируют неоангиогенез опухоли, а дефицит OAS3 ухудшал поляризацию M2d-TAM и коррелировал с повышенной терапевтической эффективностью гем-

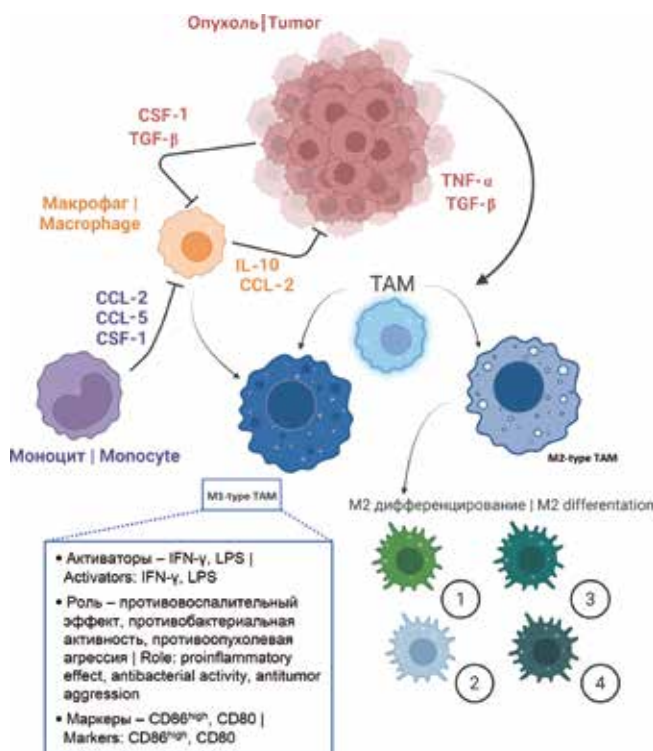


Рис. Классификация TAM.

TAM – опухоль-ассоциированные макрофаги.

M2 дифференцирование: 1 – активаторы – IL-4 и IL-13, роль – участие в противопаразитарном иммунном ответе (Th-2), противовоспалительный эффект, заживление ран. Маркер – CD206^{high}. 2 – активаторы – LPS+иммунный комплекс, IL-1 β +иммунный комплекс, роль – иммунорегуляция, ослабление воспалительной и противоопухолевой активности. Маркер – CD86. 3 – активаторы – IL-10, глюкокортикоиды, роль – иммуноподавляющие свойства, фагоцитоз, ремоделирование тканей. Маркер – CD163, аргиназа-1. 4 – активаторы – OAS3, LPS+лиганды аргиназы-1, IL 6, роль – опухолевая прогрессия, ангиогенез. Маркер – VEGF-A. Рисунок создан с помощью Biorender.com

Fig. Classification of TAMs.

TAMs – tumor-associated macrophages.

M2 differentiation: 1 – The activators are IL-4 and IL-13, whose role is to participate in antiparasitic immune response (Th-2), anti-inflammatory effect, wound healing. The marker is CD206^{high}. 2 – The activators are LPS+ immune complex and IL-1 β + immune complex, whose role is immunoregulation and weakening inflammatory and antitumor activity. The marker is CD86. 3 – The activators are IL-10 and glucocorticoids, whose role is immunosuppression, phagocytosis, and tissue remodeling. Markers are CD163 and arginase-1. 4 – The activators are OAS3, LPS+Arg-1 ligands, and IL-6, whose role is tumor progression and angiogenesis. The marker is VEGF-A. The image created with Biorender.com

цитабина и моноклональных антител к PD-L1 в гуманизированных мышиных моделях [12].

В обзоре A. Mantovani et al. в 2017 году была осуществлена попытка систематизировать знания о TAM и их связи с клиническим и терапевтическим аспектом. Как известно, макрофаги происходят из моноцитов за счет воздействия хемоаттрактантов, таких как CCL2 и CCL5, и цитокинов (например, CSF-1 и члены семейства VEGF), вносят вклад в раннюю фазу элиминации атипичных клеток за счет антиген-представляющих функций, хемотаксиса Т-клеток и интерферонов. По мере роста и формирования пула атипичных клеток последние продуцируют CSF-1 и TGF- β , запускают активные иммунные реакции, стимулируют выработку IL-4 и IL-13 (от Т-хелперов 2-го типа), хемоаттрактанта CCL2, IL-10 (макрофаги) и IL-1 (клетки стромы). Нарастающее нарушение тканевого гомеостаза связано с подавлением эффективного адаптивного иммунитета. Описанные биологически активные молекулы (TGF- β , проопухолевые интерлейкины, TNF- α) вызывают фенотипические сдвиги в макрофагах, придавая им разнообразные свойства, обеспечивающие перекос и подрыв функции иммунных клеток. Так происходит переход от «равновесия» иммунной реакции до «избегания», когда TAM могут способствовать иммуносупрессивной активности в десмопластической строме [13].

Понимание межклеточного взаимодействия TAM с другими компонентами иммунного микроокружения РМП имеет значение в контексте применения наиболее доступного метода лечения РМП в России – БЦЖ-терапии [14]. Она является средством первого выбора внутрипузырного лечения при большинстве клинических стратегий, согласно рекомендациям Европейской и американской ассоциации урологов [15] и практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии [14]. Введение препарата в полость мочевого пузыря стимулирует местный воспалительный ответ в слизистой оболочке органа за счет антиген-презентирующих клеток, предоставляющих антигены БЦЖ-специфичным CD4⁺ Т-клеткам. Секреция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и IFN- γ , запускает иммунную реакцию, вызванную Th1, CD8⁺ Т-клетками и естественными клетками-киллерами, с активацией макрофагов, которые распознают атипичные клетки и уничтожают их [16–18]. Сравнивая характеристики компонентов перитуморального микроокружения в материале от пациентов до проведения БЦЖ-терапии и после нее, исследователи получают больше информации о ведущих клетках воспаления, связанных с клинико-прогностическими характеристиками, для улучшения тактики ведения пациентов.

В обзорной статье иранских авторов были частично обобщены данные об иммунной активности TAM в десмопластической строме уротелиальных карцином и акцентировано спорное клиническое значение этой группы клеток. Известно, что высокий уровень резистентности к БЦЖ-терапии коррелирует с выраженной

инфильтрацией стромы M2-TAM и низкой безрецидивной выживаемостью. Тем не менее часть проанализированных исследований показала положительную связь CD68⁺ M1-TAM с аналогичными клинико-прогностическими критериями, что противоречит общей убежденности в защитной противотуморальной функции M1-TAM [19, 20].

Поиски механизмов связи и влияния макрофагальной инфильтрации на опухолевую прогрессию предприняты китайской группой под руководством J. Li et al. в 2022 году. Авторы предположили, что показавший свою прогностическую значимость во многих злокачественных тканях эпителиальный мембранный белок 1 (EMP1) будет демонстрировать аналогичные результаты в уротелиальных карциномах. Отметив ограниченные результаты анализов эффекта макрофагов M1 или M2 по отдельности, рабочая группа объединила их как соотношение макрофагов M1/M2. На широкой выборке из The Cancer Genome Atlas (TCGA, Атлас ракового генома) и Gene-Expression Omnibus (GEO) были применены различные алгоритмы (Tumor Immune Estimation Resource (TIMER), CIBERSORT), транскриптомика РНК отдельных клеток, а также проанализированы данные открытых источников. Сделаны выводы, что существует неоспоримая связь EMP1 с соотношением подклассов макрофагов. Высокое соотношение M1/M2 было связано с более благоприятным прогнозом рака мочевого пузыря, а высокое содержание EMP1 – с плохим прогнозом и усиленной пролиферативной активностью опухоли. EMP1 идентифицирован как ключевой ген, указывающий на соотношение M1/M2 [21].

Известно, что актуальными и исследуемыми маркерами TAM являются CD163, YKL-39 и CD68. Наиболее изученный белок CD163 прогностически важен в работе с образцами переходноклеточных карцином [22].

В обзоре В. Рябова и соавт. изучены работы, посвященные проангиогенным свойствам (связь с геном VEGF) отдельных подтипов TAM, синтезирующих хитиназоподобные белки YKL-39 и YKL-40. Повышенная концентрация YKL-40 в плазме связана с плохим прогнозом и более короткой выживаемостью при раке яичников, колоректальной карциноме, метастатической карциноме простаты и меланоме. Однако исследований, посвященных изучению связи указанных выше хитиназных гликопротеинов с прогностическими характеристиками РМП, много меньше, особенно плохо изучены свойства YKL-39 [23]. Получены неоднозначные данные его связи с эффектом неоадьювантной терапии (НАС) при раке молочной железы: повышенные уровни экспрессии YKL-39 в опухолях после НАС были предикторами увеличения риска отдаленных метастазов и плохого ответа на НАС у пациенток с неспецифической инвазивной карциномой молочной железы [24].

Достаточно известные и находящиеся в процессе изучения маркеры макрофагов CD68 и CD163 влияют на усиление ангиогенеза в опухолях различных локализаций и связаны с плохим прогнозом и лимфоваскулярной

инвазией [25]. Тем не менее данные литературы отчасти противоречивы, а большая часть оригинальных работ имеет маленькие клинические выборки, и интерпретация результатов требует масштабных исследований. N. Litviakov et al. [26] показали, что в опухолях молочной железы количество CD68+ TAM не имело статистически значимых различий у пациенток с объективным клиническим и патологическим ответом на NAC и у пациенток без такого ответа. В МИРМП в работе коллектива под руководством G. Sjö Dahl 2014 года наблюдалось преобладание CD68+ TAM. Выявлено сочетание слабого окрашивания CD68 с высокой плотностью окрашивания CD3 (Т-фенотип лимфоцитов), связанное с улучшенной выживаемостью, что подтверждает важность совместной оценки лимфоцитов и макрофагов в опухолевой строме. Таким образом, соотношение иммунологически активных клеток стромы и клиническая стадия являются ценным инструментом для прогнозирования [27]. В стороннем исследовании 2024 года R. Kamitani et al. в МНРМП с высоким риском прогрессирования и «горячим кластером» (опухоли с массивной инфильтрацией иммунными клетками лимфоцитарного ряда CD3+, CD4+, CD8+, FOXP3+, CD20+) отмечена тенденция преобладания инфильтрации CD68+ TAM, что свидетельствует о высокой степени злокачественности этих опухолей. Анализ образцов уротелиальных карцином после БЦЖ-терапии в этой же работе показал снижение именно иммунного окружения (CD3+, CD4+, CD8+, FOXP3+, CD20+), причем как в первично оцененных «холодных», так и в «горячих» опухолях, а значимых различий в инфильтрации CD68+ TAM не выявлено [28]. В 2022 году украинскими коллегами проведено исследование с оценкой микроокружения МИРМП. В работе оценивались маркеры CD8, FOXP3, CD68, CD163 и PD-L1 для определения влияния иммунного окружения опухоли на клинические исходы. Было установлено, что высокое содержание CD163+ TAM в десмопластической строме ассоциировано с ухудшением результатов лечения, тогда как количество CD8+ клеток и статус PD-L1 не оказывали значимого влияния на прогноз при МИРМП [29]. Напротив, в стороннем исследовании 2024 года статус PD-L1+ статистически значимо коррелировал с МИРМП и встречался на 5% чаще, чем в МНРМП [30].

В исследовании китайского коллектива авторов в 2022 году [31] была проведена масштабная аналитическая работа по изучению клинического значения и иммунорегуляторной роли инфильтрации и поляризации TAM в трех независимых когортах МИРМП. Выделены три подтипа опухолей в каждой из когорт, характеризующиеся уровнем инфильтрации и состоянием поляризации TAM: TAM^{low} (подтип I), TAM^{high}&M2/M1^{low} (подтип II) и TAM^{high}&M2/M1^{high} (подтип III). Во всех исследованных когортах подтип I демонстрировал повышенный уровень сигнатуры FGFR3, подтип II имел активацию сигнализации EGFR и подтип III представлял базально-плоскоклеточную

характеристику. Подтип II имел больше инфильтрации иммуногенных клеток (клетки CD8+, NK-клетки, клетки Th-1), у подтипа III наблюдалось повышенное количество проопухолевых иммунных клеток (тучные клетки, нейтрофилы и клетки Th-2), что способствовало опосредованному опухоли иммунному ускользанию. Анализ показал, что подтип III всех выборок обуславливает плохой прогноз, а когорта подтипа II характеризовалась высокой чувствительностью к терапии блокаторами PD-L1 (атезолизумаб) при метастатическом уротелиальном раке, что косвенно понималось по данным инфильтрации иммуногенными клетками. Подтип III имел низкую эффективность адъювантной химиотерапии и плохую чувствительность к блокаде PD-L1 у пациентов с МИРМП. Показано, что поляризация и инфильтрация TAM могут служить независимым прогностическим индикатором и предиктивным маркером эффективности системной терапии, включая адъювантную терапию и ингибиторы PD-L1.

Эти работы продемонстрировали, что механизмы ускользания от иммунного ответа при прогрессировании РМП смещены в сторону роли клеток врожденного иммунитета. Обозначены неоднозначность мировых исследований, касающихся TAM, и перспектива для морфологической оценки образцов до и после применения различных терапевтических стратегий, направленных конкретно на РМП, с целью поиска прогностически значимых маркеров TAM, способных стать морфологическими критериями отбора пациентов, опухоль которых более подвержена ответу на ту или иную терапию. Важно понимать, как реактивность и гетерогенность TAM изменяются под влиянием различных факторов (молекулярно-генетические особенности опухоли, терапевтические подходы), и выявить прогностически значимые маркеры для расширения диагностических возможностей с учетом малоинвазивных и неинвазивных методов диагностики и контроля рецидива. Доказано, что комбинация магнитно-резонансной томографии мочевого пузыря и цитологии мочи была сопоставима с цистоскопией для наблюдения за рецидивирующими поражениями при МНРМП по чувствительности, что может предоставить пациентам возможность выбора методов последующей диагностики [32].

CD68 и CD163 как ведущая пара макрофагальных маркеров в уротелиальном раке

CD68, являющийся членом семейства лизосомально-ассоциированных мембранных гликопротеинов (LAMP), в большом количестве продуцируется человеческими моноцитами и тканевыми макрофагами, считается панмакрофагальным белком-маркером и способствует фагоцитозу, врожденному иммунному ответу, а также опосредует набор и активацию M1-макрофагов [33]. В 2000 году опубликована работа T. Hanada et al. [34] с выборкой из 63 пациентов

с РМП, в которой изучалась связь между количеством ТАМ и клиническим исходом. Авторы выявили более сильное иммуногистохимическое окрашивание CD68⁺ ТАМ в инвазивных опухолях по сравнению с поверхностными формами РМП, а в многофакторном анализе Кокса количество ТАМ было значимым прогностическим параметром в дополнение к возрасту, микровакскуляризации и отдаленным метастазам.

М.М. Boström et al. [35] была предпринята попытка выяснить соотношение подтипов ТАМ друг с другом и клинко-прогностическими критериями. В качестве маркеров использовались CD68 (общий маркер), MAC387 (маркеры M1) и стабиллин-1 (маркер M2). CD68⁺ ТАМ оказались значительно связаны с признаками высокого риска (высокой степенью злокачественности и высокой клинической (сТ) и патоморфологической стадией (рТ), однако в комплексной оценке CD68, MAC387 и стабиллин-1 показали взаимосвязь с лучшей выживаемостью у пациентов, методом лечения которых была избрана ТУР. В выборке пациентов с радикальной цистэктомией высокая инфильтрация CD68⁺ ТАМ была связана с короткой общей выживаемостью [35]. Авторы намеренно исключили из исследования пациентов, прошедших БЦЖ-терапию или химиотерапию, справедливо считая, что данные методы приведут к изменениям характера воспалительного инфильтрата и не позволят оценить «чистую» выборку. Приведенные данные интересны тем, что, несмотря на общеизвестные противотуморальные свойства M1-ТАМ, в данной работе показаны противоречащие этой гипотезе результаты, что подтверждает необходимость многосторонней комплексной оценки маркеров воспалительного инфильтрата в уротелиальных карциномах.

Механизм воздействия ТУР направлен не только на удаление опухолевой ткани, но и на формирование раневого дефекта с последующим ремоделированием зоны роста удаленных образований, тем самым стимулируя преобразование компонентов инфильтрата стромальных тканей в воспалительные фенотипы (особенно важно преобразование макрофагов до типа M2b). Опухолевые клетки, поврежденные аблацией, высвобождают молекулярные паттерны, связанные с повреждением, и опухолевые антигены, которые способствуют инфильтрации иммунными клетками, усиливающими в свою очередь противоопухолевый ответ [36].

В исследовании Y. Kimura et al. *in vitro* 2023 года [37] авторы акцентировали внимание на понимании активности макрофагов в РМП после аблации с помощью необратимой электропорации и влияния секреции трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF-β1) этими клетками на остаточные атипичные клетки в микроокружении опухоли. Образцы биопсий для работы включали как первичные, так и рецидивные опухоли у пациентов с уротелиальным РМП, проходивших абляционную терапию. Другая часть данных была получена на материале клеточной линии мышечного уротелиального рака. Иммуногистохимический

анализ показал, что в рецидивирующих новообразованиях наблюдается двукратное увеличение числа CD8⁺ Т-клеток, а также повышение количества CD68⁺ ТАМ и уровня TGF-β1 по сравнению с показателями при первичной биопсии. Сравнение образцов биопсии от одного и того же пациента показало 37% увеличение числа макрофагов CD68⁺ и 42% увеличение клеток, окрашенных положительно на TGF-β1. Идея работы предоставляет понимание взаимосвязи хирургического метода лечения и мезенхимного микроокружения атипичных тканей, но малый объем выборки не дает полноты статистической картины.

В недавней работе, опубликованной в журнале *Medical Oncology* в 2024 году, авторы прицельно изучали образцы МНРМП высокого риска, резистентные к БЦЖ-терапии и внутривезикулярной химиотерапии. Был проведен сравнительный анализ иммунореактивности тканей РМП до и после иммуномодулирующей терапии OncoTherad® (MRB-CFI-1) со сроком наблюдения 24 месяца, имеющей патенты в Соединенных Штатах и в Бразилии. Данный метод терапии основан на активации врожденного иммунитета через TLR2 и TLR4, запускающих стимуляцию сигнального пути IFN (Stimulator of Interferon Genes, STING), что приводит к увеличению продукции IFN-α и IFN-γ и подавляет экспрессию рецептора активатора лиганда и активатора ядерного фактора κB (RANK-L и RANK), способствуя предотвращению образования метастазов и замедлению прогрессирования заболевания [38, 39]. По результатам работы образцы опухолей после терапии показали снижение количества CD163⁺ ТАМ, яркое иммуногистохимическое окрашивание с IFN-γ, прямо коррелирующее с высокой инфильтрацией CD8⁺ Т-клетками. В результате лечения наблюдалось заметное снижение гистологической стадии, очаговости и размера опухоли. Таким образом, терапия, направленная на стимуляцию иммунного ответа резистентных к БЦЖ-терапии и внутривезикулярной химиотерапии опухолей, привела к значительно повышению безрецидивной скорости выживаемости и полному патоморфологическому ответу у 70% выборки [40, 41].

CD163 является членом суперсемейства SRCR, выявляется только в моноцитах и макрофагах, связан с поляризацией нормальных макрофагов в иммуноподавляющий тип (M2). В работе F. Aljabery 2023 года белок CD163 изучался в паре с крайне важным белком клеточного цикла p53, который связан с худшей выживаемостью и высокой злокачественностью опухолей. Являясь белком-супрессором опухолей, p53 реагирует на различные клеточные стрессы, регулируя экспрессию целевых генов, вызывая остановку клеточного цикла (апоптоз), старение, восстановление ДНК или изменения метаболизма. Мутации в этом гене ассоциированы с различными видами рака у человека [42]. В МНРМП и МНРМП высокого риска выявлено наличие мутации обратной транскриптазы теломеразы (telomerase reverse transcriptase, TERT). Положительная

иммуногистохимическая реакция p53 коррелировала с более коротким временем до прогрессирования опухоли ($p=0,03$) [43]. Понимая, что p53 и CD163 указывают на ухудшение прогноза, F. Aljabery et al. проследили зависимость между мутационной нагрузкой и иммунным профилем в МИРМП. У пациентов с CD163+/P53+ опухолевый статус характеризовался отсутствием отдаленных метастазов и выхода за пределы первичной локализации. Авторы объясняют этот неожиданный феномен возможным защитным эффектом M2-TAM в опухолях, клетки которых имеют p53+ окрашивание, что требует дальнейшего изучения [44]. Неоднозначность роли мутационного пути p53 в РМП отмечалась в работе J.S. Damrauer в 2021 году. Сравнив биологическую эффективность (прогноз выживаемости без рецидивов) выявленной ранее общей сигнатуры экспрессии генов, ассоциированной с потерей белка p53, в опухолях молочной железы, и оценки сигнального пути p53 на основе РНК в РМП, J.S. Damrauer показал отсутствие связи между наличием сигнатуры этих генов и рецидивом РМП после БЦЖ-терапии [45]. Таким образом, связь пути p53 с прогрессированием вторичного МИРМП остается неясной.

По статистике эпителиальные опухоли уротелиального тракта преобладают у мужчин, однако данный фактор и его связь с характеристиками компонентов опухолевой ткани и стромы не изучались прицельно. Изучив полные транскриптомные профили опухолей из когорты UROMOL [46] пациентов мужского ($n=357$) и женского ($n=103$) пола с учетом числа иммунных регуляторных генов и пространственной организации иммунных клеток в опухолях, на это обратили внимание S. Chenard et al. в 2021 году [47]. Из множества клеток только CD163⁺M2 TAM продемонстрировали статистически значимые различия в плотности и локализации между опухолями как низкой, так и высокой степени злокачественности: более высокая инфильтрация наблюдалась у пациентов женского пола (в сравнении с пациентами мужского пола) в эпителии низкодифференцированных опухолей ($p=0,012$), а также в эпителии и строме высокодифференцированных опухолей ($p=0,001$ и $p<0,001$ соответственно). У пациентов, у которых рецидив произошел в течение одного года, была выявлена значительно более высокая плотность CD163⁺ TAM, чем у мужчин, что приводит к плохим клиническим исходам. Помимо полученных данных результатом работы стало различие в экспрессии гена, кодирующего белок PD-L1 между полами (преобладает у лиц женского пола). Таким образом, биологический пол пациента стал важным фактором в определении ответа на современные методы иммунотерапии (блокаторы иммунных контрольных точек анти-PD-1/PD-L1) [47].

Как было показано ранее, TAM напрямую способствуют ангиогенезу [9]. J. Prakash [7] отмечал положительную корреляцию между инфильтрацией TAM и высокой степенью васкуляризации опухолей таких

локализаций как лимфоидная ткань, легкие и поджелудочная железа, а также сопутствующую сильную связь между увеличенным количеством TAM и сниженной безрецидивной выживаемостью. Коллектив авторов из Японии в 2016 году изучал соотношение TAM со степенью ангиогенеза перитуморальной стромы в выборке поверхностно-распространяющихся РМП (pTa, pT1) с использованием иммуногистохимического метода. Были отобраны первичные и рецидивирующие РМП без химиотерапии и радиотерапии, полученные методом ТУР. Среднее отношение CD68⁺/CD34⁺ было значительно выше в поверхностно-распространяющихся РМП (pTa, pT1), чем в МИРМП, в которых преобладало среднее соотношение CD163⁺/CD68⁺. Результаты подтверждены корреляционным тестом Спирмена: положительная корреляция ($r^2=0,25$) между количеством TAM (CD163⁺/CD68⁺) и количеством микрососудов (CD34), что подтверждает их тесную взаимосвязь с ангиогенезом опухоли [48]. В обзорной статье G. Elayat et al. [49] обобщены данные литературы, подтверждающие выводы H. Takeuchi et al. [48]. Модуляция M2-TAM активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) признано является одним из ведущих механизмов ангиогенеза опухолей. В исследовании В. Рябова и соавт. [23] также было сфокусировано внимание на прогностическом маркере VEGF-A, наиболее охарактеризованном TAM-производном цитокине, вовлеченном в ангиогенез: макрофаги внесли значительный вклад в высвобождение VEGF и усилили ангиогенный ответ. В работе L.A. Wang et al. [50] отмечена взаимосвязь между интенсивностью окрашивания VEGF-A в цитоплазме опухолевых клеток и степенью инфильтрации стромы опухоли CD163⁺ TAM ($p<0,001$), которая в свою очередь положительно коррелирует со степенью злокачественности РМП ($p=0,005$). Авторы признают необходимость дальнейших исследований ангиогенной активности опухолей для оценки потенциала TAM в качестве терапевтических мишеней для увеличения количества доступных неинвазивных (малоинвазивных) биомаркеров. Актуальность анализа ангиогенных факторов пациентов с уротелиальным раком, их связь с клинико-прогностическими данными являются актуальным научным заданием для будущих исследований.

Заключение

Опухоль-ассоциированные макрофаги на ранних этапах канцерогенеза рака мочевого пузыря препятствуют распространению атипичных клеток, а на поздних, наоборот, стимулируют рост первичной опухоли и способствуют метастазированию. Молекулярный портрет опухоль-ассоциированных макрофагов изменяется под влиянием различных факторов (молекулярно-генетические особенности опухоли, терапевтические подходы).

Актуальность исследования маркеров-мишеней опухоль-ассоциированных макрофагов основана на относительной противоречивости результатов оригинальных исследований.

нальных исследований, незначительном числе отечественных работ, данных о корреляции высокой инфильтрации CD163+ макрофагов с худшей выживаемостью, сниженным числом CD8+ Т-клеток и, как следствие, отсутствием эффективности химиотерапии и терапии бациллой Кальметта–Герена. Требуется уточнить оправданность назначения данных методов лечения перед операционным вмешательством или выбором альтернативного метода лечения с учетом важности органосохраняющих стратегий современной хирургии, а также выявить прогностически значимые маркеры для расширения диагностических возможностей с учетом малоинвазивных и неинвазивных методов диагностики и контроля рецидива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Damaj N, Naim N, Saad A, Kattan C, Kattan J. Management of bladder cancer recurrence following the trimodality therapy. *Front Oncol.* 2025;15:1672431. DOI: 10.3389/fonc.2025.1672431.
2. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Новиков А.И., Петров С.Б., Проценко С.А., Протошак В.В. и др. Руководство по тримодальной терапии рака мочевого пузыря (Невский консенсус 2021 г.). Онкоурология. 2022;18(2):142–163. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-142-163.
Novikov RV, Novikov SN, Novikov AI, Petrov SB, Protsenko SA, Protoshchak VV et al. Guideline on trimodal therapy of bladder cancer (Nevskiy consensus 2021). *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2022;18(2):142–163 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-142-163.
3. Pazır Y, Esmeray A, Gelmiş M, Caglar U, Ozgor F, Sarılar O et al. Performance of the EORTC and CUETO models to predict recurrence and progression in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients. *Urol J.* 2024;21(3):169–74. DOI: 10.22037/uj.v20i.7854.
4. Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1460–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.372.
5. Subiela JD, Krajewski W, González-Padilla DA, Laszkiewicz J, Taborda J, Aumatell J et al. Unlocking the potential of adequate Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy in very-high-risk non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter analysis of oncological outcomes and risk dynamics. *Eur Urol Oncol.* 2024;7(6):1367–75. DOI: 10.1016/j.euo.2024.01.017.
6. Di Spirito A, Balkhi S, Vivona V, Mortara L. Key immune cells and their crosstalk in the tumor microenvironment of bladder cancer: insights for innovative therapies. *Explor Target Antitumor Ther.* 2025;6:1002304. DOI: 10.37349/etat.2025.1002304.
7. J Prakash (ed.). The tumor stroma: biology and therapeutics. New York: Jenny Stanford Publishing, 2022. 446 p. DOI: 10.1201/9781003224921.
8. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014;41(1):14–20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
9. Poh AR, Ernst M. Targeting macrophages in cancer: from bench to bedside. *Front Oncol.* 2018;8:49. DOI: 10.3389/fonc.2018.00049.
10. Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, Rong XL, Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol.* 2019;106(2):345–58. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
11. Liu L, Stokes JV, Tan W, Pruett SB. An optimized flow cytometry panel for classifying macrophage polarization. *J Immunol Methods.* 2022;511:113378. DOI: 10.1016/j.jim.2022.113378.
12. Zhang S, Xu X, Zhang K, Lei C, Xu Y, Zhang P et al. Targeting OAS3 for reversing M2d infiltration and restoring anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2025;74(1):37. DOI: 10.1007/s00262-024-03898-w.
13. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(7):399–416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217.
14. Гладков О.А., Зуков Р.А., Мамвеев В.Б., Митин Т., Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):589–606. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606.
Gladkov OA, Zukov RA, Matveev VB, Mitin T, Nosov DA, Popov AM. Practical guidelines for pharmacological treatment of bladder cancer. *Malignant tumors.* 2022;12(3s2-1):589–606 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606.
15. Chen J, Gao L, Wu X, Fan Y, Liu M, Peng L et al. BCG-induced trained immunity: history, mechanisms and potential applications. *J Transl Med.* 2023;21(1):106. DOI: 10.1186/s12967-023-03944-8.
16. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ) – 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;76(5):639–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.016.
17. Martínez-López MF, de Almeida CR, Fontes M, Mendes RV, Kaufmann SHE, Fior R. Macrophages directly kill bladder cancer cells through TNF signaling as an early response to BCG therapy. *Dis Model Mech.* 2024;17(8):dmm050693. DOI: 10.1242/dmm.050693.
18. Pichler R, Fritz J, Zavadi C, Schäfer G, Culig Z, Brunner A. Tumor-infiltrating immune cell subpopulations influence the oncologic outcome after intravesical Bacillus Calmette–Guérin therapy in bladder cancer. *Oncotarget.* 2016;7(26):39916–30. DOI: 10.18632/oncotarget.9537.
19. Sharifi L, Nowroozi MR, Amini E, Arami MK, Ayati M, Mohsenzadegan M. A review on the role of M2 macrophages in bladder cancer; pathophysiology and targeting. *Int Immunopharmacol.* 2019;76:105880. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105880.
20. Boström MM, Irjala H, Mirtti T, Taimen P, Kauko T, Ålgars A et al. Tumor-associated macrophages provide significant prognostic information in urothelial bladder cancer. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133552. DOI: 10.1371/journal.pone.0133552.

21. Li J, Liu J, Wang H, Ma J, Wang Y, Xu W. Single-cell analyses *EMP1* as a marker of the ratio of M1/M2 macrophages is associated with EMT, immune infiltration, and prognosis in bladder cancer. *Bladder (San Franc)*. 2023;10:e21200011. DOI: 10.14440/bladder.2023.852.
22. Maniecki MB, Etzerodt A, Ulhøi BP, Steiniche T, Borre M, Dyrskjøt L et al. Tumor-promoting macrophages induce the expression of the macrophage-specific receptor CD163 in malignant cells. *Int J Cancer*. 2012;131(10):2320–31. DOI: 10.1002/ijc.27506.
23. Riabov V, Gudima A, Wang N, Mickley A, Orekhov A, Kzhyshkowska J. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. *Front Physiol*. 2014;5:75. DOI: 10.3389/fphys.2014.00075.
24. Liu T, Larionova I, Litviakov N, Riabov V, Zavyalova M, Tsyganov M et al. Tumor-associated macrophages in human breast cancer produce new monocyte attracting and pro-angiogenic factor YKL-39 indicative for increased metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Oncoimmunology*. 2018;7(6):e1436922. DOI:10.1080/2162402X.2018.1436922.
25. Viveiros N, Flores BC, Lobo J, Martins-Lima C, Cantante M, Lopes P et al. Detailed bladder cancer immunoprofiling reveals new clues for immunotherapeutic strategies. *Clin Transl Immunology*. 2022;11(9):e1402. DOI: 10.1002/cti2.1402.
26. Litviakov N, Tsyganov M, Larionova I, Ibragimova M, Deryusheva I, Kazantseva P et al. Expression of M2 macrophage markers YKL-39 and CCL18 in breast cancer is associated with the effect of neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(1):99–109. DOI: 10.1007/s00280-018-3594-8.
27. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, Chebil G, Patschan O, Gudjonsson S et al. Infiltration of CD3+ and CD68+ cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors. *Urol Oncol*. 2014;32(6):791–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.02.007.
28. Kamitani R, Tanaka N, Anno T, Murakami T, Masuda T, Yasumizu Y et al. Tumor immune microenvironment dynamics and outcomes of prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Science*. 2024;115(12):3963–72. DOI: 10.1111/cas.16333.
29. Stakhovskiy O, Kobylak N, Voylenko O, Stakhovskiy E, Ponomarchuk R, Sulaieva O. Immune microenvironment of muscular-invasive urothelial carcinoma: the link to tumor immune cycle and prognosis. *Cells*. 2022;11(11):1802. DOI: 10.3390/cells11111802.
30. Singh A, Kumari M, Haldar D, Kumari R Sr, Ranjan N, Prasad R. Evaluation of the expression of programmed death-ligand 1 and its role in differentiating low-grade and high-grade urothelial carcinoma. *Cureus*. 2024;16(6):e62567. DOI: 10.7759/cureus.62567.
31. Sun M, Zeng H, Jin K, Liu Z, Hu B, Liu C et al. Infiltration and polarization of tumor-associated macrophages predict prognosis and therapeutic benefit in muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71(6):1497–506. DOI: 10.1007/s00262-021-03098-w.
32. Lee J, Heo JE, Kang SK, Lee KS, Han H, Jang WS et al. Noninvasive studies may have potential to replace cystoscopy in non-muscle invasive bladder cancer follow-up. *Sci Rep*. 2022;12(1):21677. DOI: 10.1038/s41598-022-23111-1.
33. Executive Management Group, Mathias Uhlén. The Human Protein Atlas. 2003. Available from: <https://www.proteinatlas.org> (accessed 14.11.2025).
34. Hanada T, Nakagawa M, Emoto A, Nomura T, Nasu N, Nomura Y. Prognostic value of tumor-associated macrophage count in human bladder cancer. *Int J Urol*. 2000;7(7):263–9. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2000.00190.x.
35. Boström MM, Irjala H, Mirtti T, Taimen P, Kauko T, Ålgars A et al. Tumor-associated macrophages provide significant prognostic information in urothelial bladder cancer. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133552. DOI: 10.1371/journal.pone.0133552.
36. van den Bijgaart RJE, Schuurmans F, Fütterer JJ, Verheij M, Cornelissen LAM, Adema GJ. Immune modulation plus tumor ablation: adjuvants and antibodies to prime and boost anti-tumor immunity in situ. *Front Immunol*. 2021;12:617365. DOI: 10.3389/fimmu.2021.617365.
37. Kimura Y, Fujimori M, Rajagopalan NR, Poudel K, Kim K, Nagar K et al. Macrophage activity at the site of tumor ablation can promote murine urothelial cancer via transforming growth factor-β1. *Front Immunol*. 2023;14:1070196. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1070196.
38. Alonso JCC, de Souza BR, Reis IB, de Arruda Camargo GC, de Oliveira G, de Barros Frazão Salmazo MI et al. OncoTherad® (MRB-CFI-1) nanoimmunotherapy: a promising strategy to treat Bacillus Calmette-Guérin-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: crosstalk among T-cell CX3CR1, immune checkpoints, and the Toll-like receptor 4 signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17535. DOI: 10.3390/ijms242417535.
39. Reis IB, Tibo LHS, Socca EAR, de Souza BR, Durán N, Fávaro WJ. OncoTherad® (MRB-CFI-1) nano-immunotherapy reduced tumoral progression in non-muscle invasive bladder cancer through activation of Toll-like signaling pathway. *Tissue Cell*. 2022;76:101762. DOI: 10.1016/j.tice.2022.101762.
40. de Arruda Camargo GC, Oliveira G, Santos BNS, Roberto IM, Ávila M, de Souza BR et al. Modulation of the tumor microenvironment in non-muscle-invasive bladder cancer by OncoTherad® (MRB-CFI-1) nanoimmunotherapy: effects on tumor-associated macrophages, tumor-infiltrating lymphocytes, and monoamine oxidases. *Med Oncol*. 2024;41(11):287. DOI: 10.1007/s12032-024-02533-z.
41. Kawada T, Yanagisawa T, Rajwa P, Motlagh RS, Mostafaei H, Quhal F et al. The prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2024;22(2):535–43.e4. DOI: 10.1016/j.clgc.2024.01.008.
42. Lim DV, Woo WH, Lim JX, Loh XY, Soh HT, Lim SYA et al. Targeting mutant-p53 for cancer treatment: are we there yet? *Curr Mol Pharmacol*. 2024;17:e140923221042. DOI: 10.2174/1874467217666230914090621.
43. Jahnson S, Söderkvist P, Aljabery F, Olsson H. Telomerase reverse transcriptase mutation and the p53 pathway in T1 urinary bladder cancer. *BJU Int*. 2022;129(5):601–9. DOI: 10.1111/bju.15490.
44. Aljabery F, Shabo I, Saudi A, Holmbom M, Olson H, Jahnson S. The emerging role of cell cycle protein p53 expression by tumor cells and M2-macrophage infiltration in urinary bladder

- cancer. *Urol Oncol*. 2023;41(3):148.e9–16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.12.005.
45. *Damrauer JS, Roell KR, Smith MA, Sun X, Kirk EL, Hoadley KA et al.* Identification of a novel inflamed tumor microenvironment signature as a predictive biomarker of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(16):4599–609. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0205.
 46. *Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Høyer S, Ulhøi BP et al.* Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell*. 2016;30(1):27–42. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.05.004.
 47. *Chenard S, Jackson C, Vidotto T, Chen L, Hardy C, Jamaspi-shvilli T et al.* Sexual dimorphism in outcomes of non-muscle-invasive bladder cancer: a role of CD163⁺ macrophages, B cells, and PD-L1 immune checkpoint. *Eur Urol Open Sci*. 2021;29:50–8. DOI: 10.1016/j.euros.2021.05.002.
 48. *Takeuchi H, Tanaka M, Tanaka A, Tsunemi A, Yamamoto H.* Predominance of M2-polarized macrophages in bladder cancer affects angiogenesis, tumor grade and invasiveness. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3403–38. DOI: 10.3892/ol.2016.4392.
 49. *Elayat G, Punev I, Selim A.* An overview of angiogenesis in bladder cancer. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(7):709–28. DOI: 10.1007/s11912-023-01421-5
 50. *Wang LA, Yang B, Tang T, Yang Y, Zhang D, Xiao H et al.* Correlation of APE1 with VEGFA and CD163⁺ macrophage infiltration in bladder cancer and their prognostic significance. *Oncol Lett*. 2020;20(3):2881–7. DOI: 10.3892/ol.2020.11814.

Информация об авторах

Ирина Николаевна Сычева – аспирантка кафедры физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины, врач-патологоанатом отдела клинической патологии Университетской клиники МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Нина Александровна Олейникова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины, старший научный сотрудник отдела клинической патологии Университетской клиники МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Наталья Владимировна Данилова – доктор медицинских наук, доцент кафедры физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины, старший научный сотрудник отдела клинической патологии Университетской клиники МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Author information

Irina N. Sycheva – Postgraduate Student, Department of Physiology and Pathology, Faculty of Fundamental Medicine, Pathologist, Department of Clinical Pathology, University Clinic, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0009-0004-3905-8709>

Nina A. Oleynikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Physiology and Pathology, Faculty of Fundamental Medicine, Senior Researcher, Department of Clinical Pathology, University Clinic, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Natalia V. Danilova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Physiology and Pathology, Faculty of Fundamental Medicine, Senior Researcher, Department of Clinical Pathology, University Clinic, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University. <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).