

## ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ/ONCOLOGY, RADIATION THERAPY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.121>

## ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ МИКРОГЛИЯ И МАКРОФАГИ (ТАМ)

Научная статья

Рева Г.В.<sup>1,\*</sup>, Рева И.В.<sup>2</sup>, Стегний К.В.<sup>3</sup>, Усов В.В.<sup>4</sup>, Можилевская Е.С.<sup>5</sup>, Жибанов П.В.<sup>6</sup>, Калашник А.А.<sup>7</sup>,  
Шахариар И.М.<sup>8</sup>, Гайнуллина Ю.И.<sup>9</sup>, Лукьянчук Е.В.<sup>10</sup>, Гончарук Р.А.<sup>11</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-6502-4271;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-3727-393X;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-0472-9504;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-1182-7551;<sup>5</sup> ORCID : 0000-0002-1706-9472;<sup>6</sup> ORCID : 0000-0003-0740-1918;<sup>7</sup> ORCID : 0009-0009-2846-7343;<sup>8</sup> ORCID : 0000-0001-6710-7599;<sup>9</sup> ORCID : 0000-0003-2694-3712;<sup>10</sup> ORCID : 0009-0004-5693-0415;<sup>11</sup> ORCID : 0000-0002-6261-7511;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация<sup>1, 2</sup> Инновационный научный центр университета Линьи, Линьи, Китай<sup>1, 2</sup> ИМЕРК, Ниигата, Япония<sup>3</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Российская Федерация<sup>9</sup> Владивостокский государственный университет, Владивосток, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (revagal[at]yandex.ru)

**Аннотация**

Глиобластома (ГБМ) — самая агрессивная опухоль головного мозга, составляющая 33% всех первичных опухолей центральной нервной системы. В качестве перспективных целевых мишеней для иммунотерапии опухолей головного мозга человека рассматриваются опухолеассоциированные клеточные фенотипы. Анализ данных научной литературы по этому вопросу показал, что наиболее изучены экспериментальные модели ГБМ, выполненные на животных, не дающие исчерпывающих представлений о механизмах патогенеза опухоли и ключевых участниках, индуцирующих малигнизацию нервной ткани. Золотой стандарт лечения ГБМ включает максимальную хирургическую резекцию с последующей лучевой терапией и химиотерапией темозоломидом, однако комбинация современных генотоксических и таргетных средств не обеспечивает подавление рецидива и не влияет на медиану общей выживаемости больных ГБМ. Противоречивость имеющихся результатов определила вектор наших исследований, направленных на анализ современной литературы и выявление перспективных решений в разработке стратегии лечения.

Целью исследования явилось изучение фенотипов опухолеассоциированных микроглии и макрофагов ГБМ человека.

Материалом для исследования послужили данные научной литературы по этому вопросу, включающие 245 источников из международных баз SCOPUS, PUBMED, Google Scholar и РИНЦ за последние 10 лет, из которых в обзор включены 43. Поиск в электронных базах данных с момента начала работы по август 2025 года проводился в соответствии с современными рекомендациями В.А. Белобородова, В.А. Воробьева, И.Ж. Семинского, А.Н. Калягина (2023).

Результаты анализа. В результате исследования в обзор данных из 245 изученных источников были включены 43, более полно характеризующие фенотипы клеток ГБМ, перспективных как мишеней для таргетной терапии. Авторами рассмотрена взаиморегуляция метаболизма между ГБМ и опухолеассоциированными макрофагами (ТАМ), а также суммированы данные о терапевтических стратегиях, направленных на межклеточные взаимодействия в окружении опухоли.

Заключение. Для разработки стратегии лечения глиобластомы перспективными клеточными мишенями являются макрофаги моноцитарного происхождения, инфильтрирующие опухоль мозга и её окружение. Однако для решения проблем, связанных с выявлением сигнальных молекул, индуцирующих направленную дифференцировку макрофагов ТАМ в противоопухолевые фенотипы М1, необходимы более масштабные исследования на материале человека.

**Ключевые слова:** глиобластома, опухолеассоциированные макрофаги, микроглия, малигнизация, межклеточные взаимодействия, микроокружение опухоли, таргетная терапия опухолей.

## TUMOR-ASSOCIATED MICROGLIA AND MACROPHAGES (TAM)

Research article

Reva G.V.<sup>1,\*</sup>, Reva I.V.<sup>2</sup>, Stegnyy K.V.<sup>3</sup>, Usov V.V.<sup>4</sup>, Mozhilevskaya E.S.<sup>5</sup>, Zhibanov P.V.<sup>6</sup>, Kalashnik A.A.<sup>7</sup>, Shakhariar  
I.M.<sup>8</sup>, Gainullina Y.I.<sup>9</sup>, Lukyanchuk E.V.<sup>10</sup>, Goncharuk R.A.<sup>11</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-6502-4271;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-3727-393X;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-0472-9504;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-1182-7551;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0002-1706-9472;<sup>6</sup> ORCID : 0000-0003-0740-1918;<sup>7</sup> ORCID : 0009-0009-2846-7343;<sup>8</sup> ORCID : 0000-0001-6710-7599;<sup>9</sup> ORCID : 0000-0003-2694-3712;<sup>10</sup> ORCID : 0009-0004-5693-0415;<sup>11</sup> ORCID : 0000-0002-6261-7511;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation<sup>1, 2</sup> Innovation research center, Linyi, China<sup>1, 2</sup> IMERK, Niigata, Japan<sup>3</sup> Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russian Federation<sup>9</sup> Vladivostok State University, Vladivostok, Russian Federation

\* Corresponding author (revagal[at]yandex.ru)

## Abstract

Glioblastoma (GBM) is the most aggressive brain tumor in adults, accounting for approximately 33% of all primary tumors of the central nervous system. At the present stage, tumor-associated cellular phenotypes are considered as promising targets for immunotherapy of human brain tumors. Analysis of scientific literature data on this issue showed that the most studied experimental GBM models are animal models, which do not provide comprehensive insights into the mechanisms of tumor pathogenesis and key participants inducing malignancy of nervous tissue. The current gold standard for GBM treatment includes maximal surgical resection followed by radiation therapy and chemotherapy with temozolomide, but the combination of modern genotoxic and targeted agents does not suppress relapse and does not affect the median overall survival of GBM patients. Despite all radical treatment methods, GBM tumors eventually recur, making GBM an incurable disease with an unfavorable prognosis in the absence of pathogenetically justified treatment. The inconsistency of the results obtained at the present stage determined the direction of our research, aimed at analyzing modern literature and identifying promising solutions.

The aim of the study was to investigate the phenotypes of tumor-associated microglia and macrophages of human GBM to develop a strategy for pathogenetically substantiated targeted conservative therapy.

The material for the study was an analysis of scientific literature data on this issue, including 245 sources from the international databases SCOPUS, PUBMED, Google Scholar and RINTS over the past 10 years, 43 of which were included in the review. The search in electronic databases from the start of work to August 2025 was carried out in accordance with modern recommendations of V.A. Beloborodov, V.A. Vorobyov, I.Zh. Seminsky, and A.N. Kalyagin (2023).

Results of the analysis. Based on the results of the study, 32 sources were included in the data review, which most fully reflect the issues of cell phenotypes interacting in the structure of GBM, promising as targets for targeted therapy. The authors reviewed the mutual regulation of metabolism between GBM and tumor-associated macrophages (TAM), and summarized the latest therapeutic strategies aimed at intercellular interactions in the tumor zone and its environment, which allows us to take a new look at GBM immunotherapy.

Conclusion. According to the currently available literature, macrophages of monocyte origin infiltrating the brain tumor and its environment are promising cellular targets for the development of a treatment strategy for glioblastoma. Further studies are needed on the issue of signaling molecules inducing targeted differentiation of TAM macrophages into antitumor phenotypes of M1 TAM for implementation on human material. Overall, the current interpretation of the literature is subject to significant risk in the validity of the concepts due to the limited and conditional extrapolation of animal data to humans, and larger prospective studies are needed to confirm the results.

**Keywords:** glioblastoma, tumor-associated macrophages, microglia, malignancy, intercellular interactions, tumor microenvironment.

## Введение

Постоянно растущее количество данных об агрессивности ГБМ, о роли межклеточных взаимодействий в структуре опухоли и её окружении свидетельствует о том, что микроокружение опухоли (МКО) играет решающую роль в прогрессировании ГБМ, её рецидивах и резистентности к терапии [1]. A.C.C. Da Fonseca, R. Amaral, C. Garcia, (2016) выделяют опухолеассоциированные микроглию и макрофаги (TAM) как самую большую популяцию иммунных клеток в микроокружении опухоли глиобластомы (ГБМ), представляющих собой один из основных типов иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль [2]. Новые исследования подчеркивают ключевую роль опухолеассоциированных макрофагов (TAM) в поддержании роста опухоли, развитии резистентности к лечению и формировании иммуносупрессивной микросреды. Однако иммунотерапия, направленная на ингибиторы иммунных ключевых мишеней, доказавшая свою эффективность при лечении других видов опухолей, при глиобластоме не продемонстрировала значительной эффективности [3]. Перспективными в разработке таргетной терапии ГБМ являются данные исследований Дж. Чжун, С. Син, Ю. Гао, (2024), установивших критически важную иммуносупрессивную мишень при периферических видах рака, экспрессируемую на миелоидных клетках, представляющую собой 2 (TREM2) [4].

Механизм подавления цитотоксического иммунитета опухоль-ассоциированными макрофагами (TAM), микроглией и миелоидными супрессорными клетками (МСК), составляющих основную иммуносупрессивную ось, способствующую прогрессированию опухоли, реализуется за счёт секреции цитокинов (ИЛ-10, ТФР-β) и метаболического перепрограммирования. Клетки врождённого иммунитета не только способствуют уклонению от иммунного ответа, но и нарушают адаптивные Т-клеточные реакции, ограничивая эффективность современных

методов иммунотерапии [5]. Потенциал ТАМ в качестве целевых мишеней для иммунотерапии рака обобщён в работах А. Салманинежад, С.М. Лаеги, З. Фалакиан, (2024), представивших актуальную информацию о новых стратегиях воздействия на ОАМ, подразделивших их на два функционально контрастных подтипа, включающих классические активированные макрофаги М1 и альтернативно активированные макрофаги М2 [6]. По данным авторов, первые обычно выполняют противоопухолевые функции через прямую опосредованную цитотоксичность и антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ) для уничтожения опухолевых клеток; вторые могут индуцировать миграцию и метастазирование опухолевых клеток, ингибировать Т-клеточный противоопухолевый иммунный ответ, стимулировать ангиогенез опухоли и приводить к прогрессированию опухоли. Как макрофаги М1, так и макрофаги М2 не только обладают высокой степенью пластичности, но и способностью взаимной передифференцировки друг в друга на фоне изменения микроокружения опухоли или терапевтических вмешательств [7]. Несмотря на то, что известно происхождение и типы ТАМ, взаимодействие их с опухолями и микроокружением опухоли, разрабатываемые стратегии лечения, направленные на ТАМ, требуют глубоких исследований. Для создания успешных методов лечения, таргетных для ТАМ, необходимо глубокое понимание межопухолевой и внутриопухолевой гетерогенности и пластичности ТАМ, что позволило определить направление исследований.

Целью исследования явилось изучение фенотипов опухолеассоциированных микроглии и макрофагов ГБМ человека, перспективных для разработки стратегии патогенетически обоснованной таргетной консервативной терапии.

### Материалы исследования

Материалом для исследования послужили данные научной литературы по вопросу опухолеассоциированных макрофагов опухолей, включающие источники из международных баз. Подбор литературы, посвященной данной проблематике, происходил на базах SCOPUS, PUBMED, Google Scholar и РИНЦ. Литература, включенная в обзор, была опубликована в период с января 2018 г. по август 2025 г. Поиск в электронных базах данных с момента начала работы с января 2018 года по август 2025 года проводился с учётом рекомендаций В.А. Белобородова, В.А. Воробьева, И.Ж. Семинского, А.Н. Калягина (2023) [8]. Согласно принципам подготовки научных обзоров, авторами проведён анализ 245 литературных источников на русском и английском языках. В ходе анализа из использованного списка литературы было выбрано 43 наиболее значимых источника, критериями включения в обзор были: публикации, посвящённые анализу данных по опухолеассоциированным макрофагам в опухолях, а также результаты анализов обзоров по теме межклеточных взаимодействий и перепрограммирования макрофагов в ГБМ ЦНС. Критериями исключения литературы были: отсутствие доступа к полному тексту публикаций, краткие сообщения и дублирующие аналогичные исследования.

При поиске данных в международных базах использовались следующие ключевые слова: глиобластома, опухолеассоциированные макрофаги, микроглия, малигнизация, межклеточные взаимодействия, микроокружение опухоли.

### Результаты анализа

Неопухолевыми клетками в ТМО ГБМ являются ТАМ, составляющие около 40% массы опухоли [9]. ТАМ представляют собой разнообразную популяцию, состоящую как из мозго-резидентной микроглии, так и из макрофагов костномозгового происхождения (МБМД). Микроглия — уникальная миелоидная популяция центральной нервной системы (ЦНС). Это мононуклеарные фагоцитарные клетки, которые в литературе часто называют ЦНС-специфичными макрофагами. Известно, что макрофаги поддерживают гомеостаз тканей в процессе развития и физиологии; они также составляют миелоидные клетки врождённого иммунитета [10]. Известно, что в физиологических условиях функция межклеточных взаимодействий в микроокружении опухоли (ТМО) заключается в подавлении опухолевых клеток путём продукции цитокинов, которые запускают как прямую клеточную цитотоксичность, так и иммунный ответ, опосредованный антителами [11]. Однако при длительном воздействии ТМО классическая функция ТАМ типа М1 может трансформироваться в другой тип, «тип М2», который привлекается опухолевыми клетками для стимуляции роста опухоли и метастазирования. Этим объясняется факт корреляции накопления ОАМ в ТМО с неблагоприятным прогнозом у онкологических пациентов. Как М1-, так и М2-типы обладают высокой степенью пластичности, при этом существует возможность репрограммирования клеток М2-типа в М1-тип в терапевтических целях. Эта особенность делает ТАМ перспективной мишенью для разработки новых методов лечения рака. Кроме того, ингибирование клеток М2-типа и блокирование их привлечения в МОК, а также их истощение путём индукции апоптоза являются перспективными подходами к эффективной иммунотерапии рака [12].

В разработках стратегии лечения ГБМ также было предложено использовать особенности метаболизма ТАМ, влияющего на их иммуносупрессивность. Д.Дж. Клоостэрман, Дж. Эрбани, М. Бун и др. (2024) идентифицировали в ГБМ субпопуляцию микроглии и макрофагов с высоким содержанием липидов (ЛНМ) [13], предположившими, что клетки ГБМ, подобно мезенхимальным, способствуют формированию фенотипа ЛЛМ. В свою очередь, ЛЛМ эпигенетически перестраиваются для фагоцитоза миелина и переноса липидов из миелина в раковые клетки, способствуя прогрессированию ГБМ, в зависимости от рецептора X/ABCA1. Kloosterman D.J. с соавторами (2024) показали, что опухоли, растущие в метаболически нарушенных условиях при глиобластоме в головном мозге, особенно зависят от взаимодействия с микроокружением опухоли (ТМО) в связи с высокими энергетическими запросами. Чтобы изучить механизмы этого метаболического взаимодействия, была исследована гетерогенность ТМО глиобластомы с использованием оценки роли отдельных клеток с мультиомиксным анализом, что позволило расширить представления о метаболически перестроенных субпопуляциях опухоль-ассоциированных макрофагов (ТАМ) с протуморогенными свойствами. Эти субпопуляции ТАМ, называемые липидно-нагруженными макрофагами (ЛНМ), накапливая в цитоплазме холестерин, эпигенетически перестраиваются, проявляют иммуносупрессивные свойства и преобладают в агрессивном подтипе мезенхимальной глиобластомы. Поглощение богатых холестерином

миелиновых остатков позволяет другим субпопуляциям ТАМ приобретать фенотип ЛНМ. Впоследствии ЛНМ напрямую переносят липиды разрушаемого миелина в раковые клетки LXR/Abca1-зависимым образом, тем самым поддерживая повышенные метаболические потребности мезенхимальной глиобластомы. Полученные результаты обеспечивают глубокое понимание иммуно-метаболического взаимодействия во время прогрессирования опухоли, закладывая основу для выявления направленного метаболического ингибирования глиобластомы.

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что прогрессирование ГБМ и поляризация ТАМ сопровождаются метаболическим перепрограммированием, что, в свою очередь, обусловлено специфическими метаболическими нарушениями и изменёнными клеточными сигнальными путями. Метаболическое взаимодействие между ГБМ и ТАМ дополнительно способствует прогрессированию опухоли. Возможно, что выявление и разрушение этого метаболического взаимодействия усилит индукцию противоопухолевого фенотипа ТАМ и замедлит злокачественное прогрессирование ГБМ [14].

Метаболическое перепрограммирование также установлено Т. Хара, Р. Чанох-Майерс, Н.Д. Мэтьюсон с соавторами (2021), показавшими, что макрофаги индуцируют переход клеток глиобластомы в мезенхимально-подобные (MES-подобные) состояния. Этот эффект опосредован, как *in vitro*, так и *in vivo*, онкостатином М (OSM), вырабатываемым макрофагами, который взаимодействует со своими рецепторами (OSMR или LIFR) в комплексе с GP130 на клетках глиобластомы и активирует STAT3. Авторы установили, что MES-подобные состояния глиобластомы также связаны с повышенной экспрессией мезенхимальной программы в макрофагах и с повышенной цитотоксичностью Т-клеток, что подчеркивает обширные изменения иммунного микроокружения с потенциальными терапевтическими последствиями [15].

Кроме макрофагов, спектр клеточных фенотипов в структуре опухоли и её окружения включает различные иммунные клетки, в том числе микроглию, супрессорные клетки миелоидного происхождения и нейтрофилы, которые взаимодействуют с раковыми клетками напрямую или косвенно.

А. Буонфильоли, Д. Хамбардзюян (2021) показано, что ГБМ развивается в сложном опухолевом микроокружении (ТМО). ТМО ГБМ представлено внеклеточным матриксом (ВМ), интерстициальной жидкостью и неопухолевыми клетками, включая как иммунные, так и не иммунные клетки, которые образуют компартменты в анатомически различных областях, опухолевых нишах, где локализуются наиболее резистентные к терапии стволовые клетки глиомы (GSC) [16]. Различные неопухолевые клетки тесно взаимодействуют с неопластическими клетками и друг с другом в ТМО, секретируя факторы роста, хемокины, цитокины, компоненты ЕСМ, ангиогенные молекулы и факторы, индуцирующие сосудистую проницаемость, создавая сильную взаимозависимость, которая стимулирует прогрессирование опухоли. Такая сильная взаимозависимость была продемонстрирована между клетками глиомы и наиболее многочисленными неопухолевыми иммунными инфильтратами в ТМО. Макрофаги и микроглия, преобладавая в популяции клеток в ТМО ГБМ, поляризуются в сторону ассоциированных с опухолью макрофагов и микроглии (ТАМ) при стимуляции цитокинами и метаболитами, продуцируемыми клетками ГБМ, в зависимости от контекста, например, при специфических эпигенетических и генетических изменениях [17]. В свою очередь, ТАМ могут выделять цитокины и факторы, регулирующие выживаемость, стволовые клетки и пролиферацию клеток ГБМ, а также способствовать толерантности раковых клеток к иммунному воздействию путём подавления Т-клеточного противоопухолевого иммунитета [18].

Следовательно, симбиотическое взаимодействие опухоль — ТАМ играет решающую роль в стимуляции прогрессирования опухоли, подавлении противоопухолевого иммунитета и индукции резистентности к иммунотерапии у пациентов с ГБМ. Хотя терапевтические стратегии, направленные на симбиоз опухоли и ТАМ, продемонстрировали высокий потенциал в моделях мышей с ГБМ [19], клиническое исследование с использованием ингибитора рецептора колониестимулирующего фактора 1 (например, PLX3397) для элиминации ТАМ не привело к улучшению выживаемости пациентов с рецидивирующей ГБМ. В связи с гетерогенностью и пластичностью ТАМ [20], бессистемное элиминирование ТАМ с использованием универсальных терапевтических стратегий может обеспечить лишь ограниченное клиническое применение для пациентов с ГБМ [21]. Поэтому необходимы комплексные исследования для понимания роли различных субпопуляций ТАМ ГБМ и того, как каждая подгруппа ТАМ адаптируется к опухолям ГБМ или влияет на них [22].

Y. Gao, M. Zhang, G. Wang, (2025) характеризуют глиобластому (ГБМ), высокозлокачественную «холодную» опухоль центральной нервной системы, как способную ремоделировать иммунное микроокружение (ИМО) ГБМ, что приводит к значительной резистентности GSC при иммунотерапии. Воздействие на ТАМ становится возможной перспективой стратегии ингибирования прогрессирования ГБМ, однако выраженная иммуносупрессивная активность M1 ТАМ способствует развитию лекарственной устойчивости ГБМ, что существенно затрудняет иммунотерапию против ГБМ [23].

Анализ данных, полученных на экспериментальных моделях лабораторных животных показал, что M2 ТАМ поддерживают пролиферацию опухоли, регулируют иммуносупрессию, способствуют отёку мозга и повышают резистентность ГБМ к химио- и радиотерапии (РТ) [24]. Возможность их перепрограммирования в M1 ТАМ позволила их признать перспективными мишенями для адъювантной терапии ГБМ.

Раскрытие механизмов метаболического переграмирования и участия в малигнизации клеточных фенотипов нервной ткани требуют изучения источников развития микроглии в ЦНС. Несмотря на большое количество работ по этой тематике, сохраняется проблема недостаточно изученного вопроса происхождения микроглии в ЦНС. Ранее было показано, что микроглия возникает исключительно в желточном мешке из эритромиелоидных клеток-предшественников (ЭМП) во время эмбриогенеза [25], отличается высокой продолжительностью жизни (в среднем 15 месяцев) и низким самообновлением [26]. Эта традиционная точка зрения была подвергнута сомнению недавними данными, в которых для отслеживания линий использовался маркер Ccr2-CreER, что показало, что 25% микроглии в мозге мышей P2-P24 происходит из гемопоэтической моноцитарной популяции [27]. Более того, дополнительные

новые исследования показали транскриптомную гетерогенность микроглии в различных областях мозга мышей, что предполагает существование множества субфенотипов микроглии в зависимости от их топологического распределения и уровней экспрессии белков как в мозге мышей [28], так и в мозге человека [29]. Кроме того, установлено, что транскрипционные состояния человеческой микроглии определяются её пространственным распределением и дополнительно изменяются с возрастом и при малигнизации нервной ткани мозга [30]. Недавние исследования по картированию фенотипов ТАМ выявили присутствие непаренхиматозных макрофагов в интерфейсах ЦНС (иначе называемых погранично-ассоциированными макрофагами, ВАМ), таких как менингеальные и периваскулярные макрофаги, онтогенез которых аналогичен онтогенезу микроглии [31]. БАМ также присутствуют в сосудистом сплетении, где их далее классифицируют как стромальные макрофаги и эпиплексные клетки Колмера, онтогенез которых более сложен: выявлено, что оба типа макрофагов возникают в ходе эмбриогенеза из эпителиомезенхимных предшественников (ЭМП), но только первые демонстрируют высокую степень самообновления из моноцитов костного мозга постнатально [32]. Транскрипционные исследования отдельных клеток показали, что каждый из этих макрофагов имеет свой собственный фенотип, транскрипционную сигнатуру и сигнальные потребности [33].

К.К. Госвами, А. Бос, Р. Барал (2021) указали на связь воспаления и малигнизации, показав, что воспаление является частью тщательно скоординированной иммунной реакции заживления, направленной на устранение повреждающих стимулов [34]. Однако при значительном числе видов опухолей оно способствует формированию устойчивого опухолевого микроокружения (ТМО). ТМО способствует инфильтрации опухоль-ассоциированных макрофагов (ТАМ), что способствует малигнизации и развитию опухоли. Подтверждая возможность перепрограммирования М1 и М2 ТАМ, авторы показали, что ТАМ функционально гетерогенны и обладают исключительной пластичностью, что позволяет макрофагам «переключаться» в фенотип «М2», связанный с иммуносупрессией, усилением опухолевого ангиогенеза с метастатическими последствиями. Отличия ТАМ М2 от классических макрофагов М1 заключается в их способности секретировать большое количество ИЛ-10 и ТФР- $\beta$ , являющихся «противовоспалительными». Авторы провели анализ способов инфильтрации и переключения ТАМ в противовоспалительное состояние М2 в ТМО, что, по их мнению, способствует иммуносупрессии и развитию рака, вызванного воспалением. Аналогичные результаты получены Лян С., Ван С., У Ц., (2025), показавшими, что макрофаги типа М1 ингибируют рост опухоли посредством высвобождения провоспалительных цитокинов, тогда как макрофаги типа М2 способствуют прогрессированию опухоли, стимулируя пролиферацию, ангиогенез и метастазирование. Соотношение М1 ТАМ и М2 ТАМ в микроокружении опухоли тесно связано с прогнозом заболевания. Опухолевые клетки и другие клетки в микроокружении опухоли могут регулировать поляризацию Т-клеток-киллеров и тем самым способствовать прогрессированию опухоли за счёт секреции различных веществ [35].

Эту точку зрения поддерживают Р. Тибб, Л. Орляге, Т. Эйжалманеш с соавторами (2022), которые также считают, что макрофаги, как клетки врождённого иммунитета с высокой фенотипической пластичностью, в зависимости от получаемых микросредовых сигналов способны поляризоваться по спектру, крайние проявления которого могут быть провоспалительными или противовоспалительными. Помимо ответов на микросредовые сигналы, клеточный метаболизм также всё чаще рассматривается как ключевой фактор, влияющий на функцию макрофагов. В то время как провоспалительные макрофаги в основном используют гликолиз для удовлетворения своих энергетических потребностей, противовоспалительные макрофаги в значительной степени зависят от митохондриального дыхания [36].

Дж. Чжан, Н. Ли, С. Ху (2024) считают, что гетерогенность опухолевых клеток в микроокружении глиобластомы (GBM) представляет собой сложную задачу по сдерживанию прогрессирования GBM [37]. Используя комплексный подход, интегрирующий транскриптомику отдельных клеток глиомы и пространственную транскриптомику, авторы изучили молекулярные взаимодействия и пространственную локализацию внутри GBM, сосредоточившись на конкретном субкластере опухолевых клеток, а именно субкластере GBM 6, и опухоль-ассоциированных макрофагах типа М2 (М2 ТАМ). Анализ позволил выявить значительную корреляцию между конкретным субкластером опухолевых клеток, кластером GBM 6, и ТАМ типа М2. Дальнейшие эксперименты *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали специфическую регуляторную роль транскрипционной сети CEBPB в субкластере GBM 6, которая определяет его туморогенность, привлечение М2 ТАМ и поляризацию. В этой регуляции участвуют такие молекулы, как MCP1, для привлечения макрофагов и сигнальный путь SPP1-Integrin  $\alpha\beta$ 1-Akt, отвечающий за поляризацию М2 и перепрограммирование [38].

С. У, Ц. Шэн, П. Лю, с соавторами (2024) получены обнадеживающие результаты после изучения влияния 6 генов (NKX2-1, CD8A, SFTA3, IL2RB, IDO1 и CXCL9), связанных с макрофагами М1 и продемонстрировавших тесную связь с прогнозом немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). Гены М1 были валидированы в клиническом исследовании TD-FOREKNOW NSCLC методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Модель ответа и выявление чувствительности к препаратам продемонстрировали отличную способность прогнозировать ответ на иммунотерапию и оценивать прогноз при поздней стадии НМРЛ с выявлением пациентов, которым может быть полезна индивидуализированная иммунотерапия [39].

Н. Чжу, С. Чэнь, Ю. Цзинь, с соавторами разработали технологию интеграции клеток и лекарств для обратимого сопряжения липосом, содержащих PLX (PLX-Lip), с CAR-T-клетками и создания интегрированных CAR-T-клеток, чувствительных к опухоли (PLX-Lip/AZO-T-клеток), в качестве комбинированной терапии глиобластомы. Была использована мышиная модель глиобластомы, продемонстрировавшая, что PLX-Lip стабильно сохраняется на поверхности PLX-Lip/AZO-T-клеток в кровотоке, и что эти клетки могут проникать через гематоэнцефалический барьер и доставлять PLX-Lip к опухоли. Поглощение PLX-Lip Т-клетками-хелперами эффективно переводило их в М1-подобный фенотип, что, в свою очередь, усиливало противоопухолевую функцию CAR-T-клеток. Рост опухоли глиобластомы был полностью остановлен у 60% мышей после введения клеток PLX-Lip/AZO-T, а общая

продолжительность их жизни превысила 50 дней. Перспективность этого метода подтверждается сравнением, показавшим не превышающую 35 дней среднюю продолжительность жизни мышей в других группах [40].

В развитии глиобластомы клетки микроглии имеют проопухолевый фенотип, который связан с M2-подобным фенотипом макрофагов из-за экспрессии специфических факторов, таких как интерлейкины, трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1), моноцитарный хемотаксический белок (MCP-1) и простагландин E2 (PGE-2). С. Чжао, К. Ни, Дж. Се с соавторами (2024) выявили кластеры CD8+ Т-клеток и клеток микроглии с характерными сигнатурами генов. Анализ траекторий, клеточных взаимодействий и регуляторных сетей генов в совокупности показал, что кластеры клеток ТМО, опосредованные анокисом, могут влиять на развитие опухолевых клеток с помощью различных механизмов, в том числе и через влияние измененных более реактивных астроцитов.

Установлено, что BRMS1+ AP-Mic демонстрировали фенотип макрофагов M2 и активно взаимодействовали со злокачественными клетками. Кроме того, высокая экспрессия BRMS1 + AP-Mic в наборах данных TCGA и CGGA была связана с худшими показателями выживаемости, что указывает на его негативное влияние на иммунотерапию. Повышенная экспрессия BRMS1 в микроглии может приводить к поляризации макрофагов M2, активировать сигнальный путь PI3K/AKT посредством клеточных взаимодействий, опосредованных SPP1/CD44, подавлять апоптоз опухолевых клеток и способствовать их пролиферации и инвазии [41].

Х. Ван, Л. Яо, Дж. Чэнь с соавторами (2024) изучена роль POSTN в поддержании GSC и иммуносупрессивного фенотипа микроглии [42]. POSTN, выделяемый глиобластомами стволовыми клетками, способствует их самообновлению и росту опухоли за счёт активации пути  $\alpha$ V $\beta$ 3/PI3K/AKT/ $\beta$ -катенин/FOSL1. Помимо непосредственного воздействия на глиальные стволовые клетки, POSTN может привлекать микроглию и повышать экспрессию CD70 в микроглии через путь  $\alpha$ V $\beta$ 3/PI3K/AKT/NF $\kappa$ B, что, в свою очередь, способствует развитию и функционированию регуляторных Т-клеток и поддерживает формирование иммуносупрессивного микроокружения опухоли. Как в моделях *in vitro*, так и в ортотопических мышинных моделях глиобластомы снижение уровня POSTN нарушало поддержание глиальных стволовых клеток, уменьшало привлечение иммуносупрессивной микроглии и подавляло рост глиобластомы.

Иммунотерапия имеет ограниченную эффективность при ГБМ из-за гематоэнцефалического барьера и иммуносупрессивного опухолевого микроокружения (ТМО) ГБМ, в котором преобладают иммуноингибиторные клетки и отсутствуют дендритные клетки (ДК). Попытка разработки и применения прецизионного метода специфического репрограммирования клеток ГБМ в индуцированные антигенпрезентирующие клетки с ДК-подобными функциями (iDC-APC) выполнена Т. Лю, Д. Цзинь, С.Б. Ле (2024) на мышинных моделях. ГБМ iDC-APC приобрели ДК-подобную морфологию, получен профиль экспрессии регуляторных генов и функции, сопоставимые с естественными ДК. Среди этих приобретенных функций были фагоцитоз, прямая презентация эндогенных антигенов и кросс-презентация экзогенных антигенов с iDC-APC способностью праймировать наивные CD8+, что является ключевой функцией ДК, критически важной для противоопухолевого иммунитета. Интратуморальные iDC-APC снижали рост опухоли и улучшали выживаемость только у иммунокомпетентных животных, что совпадало с обширной инфильтрацией CD4+ Т-лимфоцитов и активированных CD8+ ЦТЛ в ТМО [43].

### Заключение

ТАМ стали перспективной мишенью для разработки новых методов лечения опухолей мозга вследствие установленных связей между ТАМ и злокачественными опухолями. Терапевтические стратегии воздействия на макрофаги включают в себя, главным образом, ограничение рекрутирования моноцитов, стратегии истощения, стимуляцию фагоцитарной активности макрофагов и индукцию их перепрограммирования. Кроме того, воздействие на ТАМ в сочетании с традиционными методами лечения является надёжной терапевтической стратегией при опухолях различной локализации. Обобщение различных терапевтических методов, направленных на ТАМ, с обсуждением проблем использования ТАМ в качестве мишеней в таргетном лечении опухолей, препятствия в клинических испытаниях и перспективы будущего развития методов лечения различных видов рака, направленных на использование ТАМ, требуют дальнейших глубоких исследований.

Достиженные результаты в изучении патогенеза малигнизации свидетельствуют о новых возможностях совместного использования ТАМ в качестве мишеней с открытием новых терапевтических возможностей для перестройки метаболизм-опосредованного взаимодействия опухоли и ТАМ при прогрессировании ГБМ.

Суммируя данные литературы о происхождении ТАМ и их роли в процессах малигнизации, становится очевидным, что в стратегии лечения глиобластом необходимо учитывать два фенотипа ТАМ по источникам развития: резидентных, производных мезенхимы желточного мешка и мигрантов, представителей дифферона СКК с учётом данных о подразделении моноцитарных макрофагов на два подтипа: M1 и M2 ТАМ. Требуется продолжения поиск и установление фенотипов клеток в зависимости от индуцибельных генов, способности секретировать или фагоцитировать определенные белки и липиды, а также по наличию рецепторов на клеточной поверхности, позволяющие отвечать на определённые сигнальные воздействия. Для современных терапевтических стратегий в лечении опухолей, охватывающих методы и подходы, направленные на подавление привлечения ТАМ, истощение ТАМ и модуляция их поляризации требуют исследований, направленных на изучение фенотипов ТАМ, что поможет глубже понять механизм межклеточных взаимодействий внутри опухоли и её окружения и позволит разработать адекватные рекомендации по комбинированной терапии опухолей. В связи с двойственностью воздействия макрофагов на опухоли, ТАМ стали актуальной темой в исследованиях опухолей, рассматриваются вопросы гетерогенности и пластичности ТАМ, взаимодействие между ТАМ и другими иммунными клетками, а также влияние ТАМ на опухоли. Следует отметить практическое отсутствие сведений об антигенпрезентирующих клетках (АПК) в опухолях мозга и их окружении. Иммуногистохимические исследования, позволившие выявить в структуре опухолей мозга нейтрофилы и лимфоциты с разным уровнем экспрессии генома, открывают новые перспективы для изучения влияния опухолеассоциированных нейтрофилов (TAN) на биологию глиобластомы (GBM). Учитывая гетерогенность и

пластичность TAM в микроокружении опухоли ГБМ, понимание контекстно-зависимого симбиотического взаимодействия раковых клеток и TAM имеет решающее значение для понимания механизмов ГБМ и разработки эффективных патогенетически обоснованных методов лечения.

Взаимосвязь между фенотипом макрофагов и их метаболизмом хорошо изучена, однако её мишеневая роль всё ещё остаётся под вопросом. Действительно, вопрос о том, влияет ли клеточный метаболизм сам по себе на фенотип макрофагов или же поляризация макрофагов определяет метаболическую активность, является областью активных исследований. Модулируя несколько метаболических путей в макрофагах костномозгового происхождения, установлено, что нарушение клеточного метаболизма влияет на профиль секреции цитокинов и экспрессию ключевых генов воспаления. По-видимому, в этих процессах задействованы лишь некоторые метаболические пути, что подчёркивает необходимость разработки стратегии индуцирования сохранности специфических метаболических функций в регуляции фенотипа макрофагов.

Полученные результаты не только раскрывают механизмы формирования M2 TAM и дифференциальную роль гетерогенных клеток в глиобластоме в этом процессе, но и открывают новые перспективы для эффективного контроля злокачественного прогрессирования глиобластомы.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.121.1>

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

International Research Journal Reviewers Community  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.121.1>

### Список литературы / References

1. Matias D. Microglia/Astrocytes-Glioblastoma Crosstalk: Crucial Molecular Mechanisms and Microenvironmental Factors / D. Matias, J. Balça-Silva, G.C. da Graça [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. — 2018. — Vol. 12. — 22 p. — DOI: 10.3389/fncel.2018.00235.
2. Da Fonseca A.C.C. Microglia in Cancer: For Good or for Bad? / A.C.C. Da Fonseca, R. Amaral, C. Garcia [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2016. — Vol. 949. — P. 245–261. — DOI: 10.1007/978-3-319-40764-7\_12.
3. Zhao W. Exploring tumor-associated macrophages in glioblastoma: from diversity to therapy / W. Zhao, Z. Zhang, M. Xie [et al.] // *NPJ Precision Oncology*. — 2025. — Vol. 9. — № 1. — 126 p. — DOI: 10.1038/s41698-025-00920-x.
4. Zhong J. Distinct roles of TREM2 in central nervous system cancers and peripheral cancers / J. Zhong, X. Xing, Y. Gao [et al.] // *Cancer Cell*. — 2024. — Vol. 42. — № 6. — P. 968–984.e9. — DOI: 10.1016/j.ccell.2024.05.001.
5. Zhang W. Harnessing innate immunity against glioblastoma microenvironment / W. Zhang, W. Zhang, H. Wu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2025. — Vol. 16. — 1648601 p. — DOI: 10.3389/fimmu.2025.1648601.
6. Salmaninejad A. An update to experimental and clinical aspects of tumor-associated macrophages in cancer development: hopes and pitfalls / A. Salmaninejad, S.M. Layeghi, Z. Falakian [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. — 2024. — Vol. 24. — № 1. — 156 p. — DOI: 10.1007/s10238-024-01417-w.
7. Strepkos D. Insights in the immunobiology of glioblastoma / D. Strepkos, M. Markouli, A. Klonou [et al.] // *Journal of Molecular Medicine*. — 2020. — Vol. 98. — № 1. — P. 1–10. — DOI: 10.1007/s00109-019-01835-4.
8. Белобородов В.А. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA / В.А. Белобородов, В.А. Воробьёв, И.Ж. Семинский [и др.] // *Система менеджмента качества: опыт и перспективы*. — 2023. — № 12. — С. 5–9.
9. Matsuzaki H. The roles of glioma-associated macrophages/microglia and potential targets for anti-glioma therapy / H. Matsuzaki, C. Pan, Y. Komohara [et al.] // *Immunology and Medicine*. — 2025. — Vol. 48. — № 1. — P. 24–32. — DOI: 10.1080/25785826.2024.2411035.
10. Zhu N. Enhancing Glioblastoma Immunotherapy with Integrated Chimeric Antigen Receptor T Cells through the Re-Education of Tumor-Associated Microglia and Macrophages / N. Zhu, S. Chen, Y. Jin [et al.] // *ACS Nano*. — 2024. — Vol. 18. — № 17. — P. 11165–11182. — DOI: 10.1021/acsnano.4c00050.
11. Zhu Y. Cancer cell-derived arginine fuels polyamine biosynthesis in tumor-associated macrophages to promote immune evasion / Y. Zhu, Z. Zhou, X. Du [et al.] // *Cancer Cell*. — 2025. — Vol. 43. — № 6. — P. 1045–1060.e7. — DOI: 10.1016/j.ccell.2025.03.015.
12. Vadevoo S.M.P. IL4 receptor targeting enables nab-paclitaxel to enhance reprogramming of M2-type macrophages into M1-like phenotype via ROS-HMGB1-TLR4 axis and inhibition of tumor growth and metastasis / S.M.P. Vadevoo, Y. Kang, G.R. Gunassekaran [et al.] // *Theranostics*. — 2024. — Vol. 14. — № 6. — P. 2605–2621. — DOI: 10.7150/thno.92672.
13. Kloosterman D.J. Protocol for studying macrophage lipid crosstalk with murine tumor cells / D.J. Kloosterman, M. Farber, M. Boon [et al.] // *STAR Protocols*. — 2024. — Vol. 5. — № 4. — 103421 p. — DOI: 10.1016/j.xpro.2024.103421.
14. Jesser E.A. STAT5 is activated in macrophages by breast cancer cell-derived factors and regulates macrophage function in the tumor microenvironment / E.A. Jesser, N.J. Brady, D.N. Huggins [et al.] // *Breast Cancer Research*. — 2021. — Vol. 23. — № 1. — 104 p. — DOI: 10.1186/s13058-021-01481-0.
15. Hara T. Interactions between cancer cells and immune cells drive transitions to mesenchymal-like states in glioblastoma / T. Hara, R. Chanoch-Myers, N.D. Mathewson [et al.] // *Cancer Cell*. — 2021. — Vol. 39. — № 6. — P. 779–792.e11. — DOI: 10.1016/j.ccell.2021.05.002.

16. Buonfiglioli A. Macrophages and microglia: the cerberus of glioblastoma / A. Buonfiglioli, D. Hambardzumyan // *Acta Neuropathologica Communications*. — 2021. — Vol. 9. — № 1. — 54 p. — DOI: 10.1186/s40478-021-01156-z.
17. Andersen J.K. Tumor-Associated Macrophages in Gliomas-Basic Insights and Treatment Opportunities / J.K. Andersen, H. Miletic, J.A. Hossain // *Cancers*. — 2022. — Vol. 14. — № 5. — 1319 p. — DOI: 10.3390/cancers14051319.
18. Wang H. Comprehensive single-cell sequencing reveals the tumor microenvironment and tumor-specific characteristics in trachea squamous cell carcinoma / H. Wang, H. Li, H. Zou [et al.] // *Frontiers in Oncology*. — 2025. — Vol. 15. — 1575647 p. — DOI: 10.3389/fonc.2025.1575647.
19. Corti C. Targeting brain metastases in breast cancer / C. Corti, G. Antonarelli, C. Criscitiello [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. — 2022. — Vol. 103. — 102324 p. — DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102324.
20. Khan F. Macrophages and microglia in glioblastoma: heterogeneity, plasticity, and therapy / F. Khan, L. Pang, M. Dunterman [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2023. — Vol. 133. — № 1. — e163446 p. — DOI: 10.1172/JCI163446.
21. Shao G. Targeting MS4A4A: A novel pathway to improve immunotherapy responses in glioblastoma / G. Shao, X. Cui, Y. Wang [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. — 2024. — Vol. 30. — № 7. — e14791 p. — DOI: 10.1111/cns.14791.
22. Agosti E. Glioblastoma Immunotherapy: A Systematic Review of the Present Strategies and Prospects for Advancements / E. Agosti, M. Zeppieri, L. De Maria [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24. — № 20. — 15037 p. — DOI: 10.3390/ijms242015037.
23. Gao Y. Metabolic cross-talk between glioblastoma and glioblastoma-associated microglia/macrophages: From basic insights to therapeutic strategies / Y. Gao, M. Zhang, G. Wang [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. — 2025. — Vol. 208. — 104649 p. — DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104649.
24. Li J. RBBP4 regulates the expression of the Mre11-Rad50-NBS1 (MRN) complex and promotes DNA double-strand break repair to mediate glioblastoma chemoradiotherapy resistance / J. Li, C. Song, J. Gu [et al.] // *Cancer Letters*. — 2023. — Vol. 557. — 216078 p. — DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216078.
25. Van Deren D.A. Defining the Hoxb8 cell lineage during murine definitive hematopoiesis / D.A. Van Deren, S. De, B. Xu [et al.] // *Development*. — 2022. — Vol. 149. — № 8. — dev200200 p. — DOI: 10.1242/dev.200200.
26. Barry-Carroll L. The molecular determinants of microglial developmental dynamics / L. Barry-Carroll, D. Gomez-Nicola // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2024. — Vol. 25. — № 6. — P. 414–427. — DOI: 10.1038/s41583-024-00813-1.
27. Menassa D.A. Microglial Dynamics During Human Brain Development / D.A. Menassa, D. Gomez-Nicola // *Frontiers in Immunology*. — 2018. — Vol. 9. — 1014 p. — DOI: 10.3389/fimmu.2018.01014.
28. Boger M. Comparative Morphological, Metabolic and Transcriptome Analyses in elmo1-/- , elmo2-/- , and elmo3-/- Zebrafish Mutants Identified a Functional Non-Redundancy of the Elmo Proteins / M. Boger, K. Bennewitz, D.P. Wohlfart [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2022. — Vol. 10. — 918529 p. — DOI: 10.3389/fcell.2022.918529.
29. Shen K. Transcriptomic expression of AMPA receptor subunits and their auxiliary proteins in the human brain / K. Shen, A. Limon // *Neuroscience Letters*. — 2021. — Vol. 755. — 135938 p. — DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135938.
30. Snacel-Fazy E. SMAC mimetic drives microglia phenotype and glioblastoma immune microenvironment / E. Snacel-Fazy, A. Soubéran, M. Grange [et al.] // *Cell Death & Disease*. — 2024. — Vol. 15. — № 9. — 676 p. — DOI: 10.1038/s41419-024-07056-z.
31. Wan H. Role of perivascular and meningeal macrophages in outcome following experimental subarachnoid hemorrhage / H. Wan, S. Brathwaite, J. Ai, K. Hynynen [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. — 2021. — Vol. 41. — № 8. — P. 1842–1857. — DOI: 10.1177/0271678X20980296.
32. Kierdorf K. Macrophages at CNS interfaces: ontogeny and function in health and disease / K. Kierdorf, T. Masuda, M.J.C. Jordão [et al.] // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2019. — Vol. 20. — № 9. — P. 547–562. — DOI: 10.1038/s41583-019-0201-x.
33. Brawek B. Changing Functional Signatures of Microglia along the Axis of Brain Aging / B. Brawek, M. Skok, O. Garaschuk // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — Vol. 22. — № 3. — 1091 p. — DOI: 10.3390/ijms22031091.
34. Goswami K.K. Macrophages in tumor: An inflammatory perspective / K.K. Goswami, A. Bose, R. Baral // *Clinical Immunology*. — 2021. — Vol. 232. — 108875 p. — DOI: 10.1016/j.clim.2021.108875.
35. Liang C. Role of the AKT signaling pathway in regulating tumor-associated macrophage polarization and in the tumor microenvironment: A review / C. Liang, S. Wang, C. Wu [et al.] // *Medicine*. — 2025. — Vol. 104. — № 5. — e41379 p. — DOI: 10.1097/MD.00000000000041379.
36. Thibaut R. Perspective on direction of control: Cellular metabolism and macrophage polarization / R. Thibaut, L. Orliaguet, T. Ejallmanesh [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — 918747 p. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.918747.
37. Zhang J. Metabolic Reprograming of Macrophages: A New Direction in Traditional Chinese Medicine for Treating Liver Failure / J. Zhang, N. Li, X. Hu // *Journal of Immunology Research*. — 2024. — Vol. 2024. — 5891381 p. — DOI: 10.1155/jimr/5891381.
38. Zeng W. Functional polarization of tumor-associated macrophages dictated by metabolic reprogramming / W. Zeng, F. Li, S. Jin [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. — 2023. — Vol. 42. — № 1. — 245 p. — DOI: 10.1186/s13046-023-02832-9.
39. Wu S. M1 macrophage-related gene model for NSCLC immunotherapy response prediction / S. Wu, Q. Sheng, P. Liu [et al.] // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. — 2024. — Vol. 56. — № 3. — P. 379–392. — DOI: 10.3724/abbs.2023262.



40. Zhu N. Enhancing Glioblastoma Immunotherapy with Integrated Chimeric Antigen Receptor T Cells through the Re-Education of Tumor-Associated Microglia and Macrophages / N. Zhu, S. Chen, Y. Jin [et al.] // *ACS Nano*. — 2024. — Vol. 18. — № 17. — P. 11165–11182. — DOI: 10.1021/acsnano.4c00050.
41. Zhao S. Exploring the prognostic value of BRMS1 + microglia based on single-cell anoikis regulator patterns in the immunologic microenvironment of GBM / S. Zhao, K. Ni, J. Xie [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2024. — Vol. 170. — № 1. — P. 101–117. — DOI: 10.1007/s11060-024-04781-5.
42. Wang H. The dual role of POSTN in maintaining glioblastoma stem cells and the immunosuppressive phenotype of microglia in glioblastoma / H. Wang, L. Yao, J. Chen [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. — 2024. — Vol. 43. — № 1. — 252 p. — DOI: 10.1186/s13046-024-03175-9.
43. Liu T. Machine Learning-Directed Conversion of Glioblastoma Cells to Dendritic Cell-Like Antigen-Presenting Cells as Cancer Immunotherapy / T. Liu, D. Jin, S.B. Le [et al.] // *Cancer Immunology Research*. — 2024. — Vol. 12. — № 10. — P. 1340–1360. — DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0721.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Matias D. Microglia/Astrocytes-Glioblastoma Crosstalk: Crucial Molecular Mechanisms and Microenvironmental Factors / D. Matias, J. Balça-Silva, G.C. da Graça [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. — 2018. — Vol. 12. — 22 p. — DOI: 10.3389/fncel.2018.00235.
2. Da Fonseca A.C.C. Microglia in Cancer: For Good or for Bad? / A.C.C. Da Fonseca, R. Amaral, C. Garcia [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2016. — Vol. 949. — P. 245–261. — DOI: 10.1007/978-3-319-40764-7\_12.
3. Zhao W. Exploring tumor-associated macrophages in glioblastoma: from diversity to therapy / W. Zhao, Z. Zhang, M. Xie [et al.] // *NPJ Precision Oncology*. — 2025. — Vol. 9. — № 1. — 126 p. — DOI: 10.1038/s41698-025-00920-x.
4. Zhong J. Distinct roles of TREM2 in central nervous system cancers and peripheral cancers / J. Zhong, X. Xing, Y. Gao [et al.] // *Cancer Cell*. — 2024. — Vol. 42. — № 6. — P. 968–984.e9. — DOI: 10.1016/j.ccell.2024.05.001.
5. Zhang W. Harnessing innate immunity against glioblastoma microenvironment / W. Zhang, W. Zhang, H. Wu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2025. — Vol. 16. — 1648601 p. — DOI: 10.3389/fimmu.2025.1648601.
6. Salmaninejad A. An update to experimental and clinical aspects of tumor-associated macrophages in cancer development: hopes and pitfalls / A. Salmaninejad, S.M. Layeghi, Z. Falakian [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. — 2024. — Vol. 24. — № 1. — 156 p. — DOI: 10.1007/s10238-024-01417-w.
7. Strepkos D. Insights in the immunobiology of glioblastoma / D. Strepkos, M. Markouli, A. Klonou [et al.] // *Journal of Molecular Medicine*. — 2020. — Vol. 98. — № 1. — P. 1–10. — DOI: 10.1007/s00109-019-01835-4.
8. Beloborodov V.A. Poryadok vypolneniya sistematicheskogo obzora i meta-analiza po protokolu PRISMA [Procedure for conducting a systematic review and meta-analysis according to the PRISMA protocol] / V.A. Beloborodov, V.A. Vorob'ev, I.Zh. Seminskij [et al.] // *Sistema menedzhmenta kachestva: opyt i perspektivy* [Quality management system: experience and prospects]. — 2023. — № 12. — P. 5–9. [in Russian]
9. Matsuzaki H. The roles of glioma-associated macrophages/microglia and potential targets for anti-glioma therapy / H. Matsuzaki, C. Pan, Y. Komohara [et al.] // *Immunology and Medicine*. — 2025. — Vol. 48. — № 1. — P. 24–32. — DOI: 10.1080/25785826.2024.2411035.
10. Zhu N. Enhancing Glioblastoma Immunotherapy with Integrated Chimeric Antigen Receptor T Cells through the Re-Education of Tumor-Associated Microglia and Macrophages / N. Zhu, S. Chen, Y. Jin [et al.] // *ACS Nano*. — 2024. — Vol. 18. — № 17. — P. 11165–11182. — DOI: 10.1021/acsnano.4c00050.
11. Zhu Y. Cancer cell-derived arginine fuels polyamine biosynthesis in tumor-associated macrophages to promote immune evasion / Y. Zhu, Z. Zhou, X. Du [et al.] // *Cancer Cell*. — 2025. — Vol. 43. — № 6. — P. 1045–1060.e7. — DOI: 10.1016/j.ccell.2025.03.015.
12. Vadevoo S.M.P. IL4 receptor targeting enables nab-paclitaxel to enhance reprogramming of M2-type macrophages into M1-like phenotype via ROS-HMGB1-TLR4 axis and inhibition of tumor growth and metastasis / S.M.P. Vadevoo, Y. Kang, G.R. Gunassekaran [et al.] // *Theranostics*. — 2024. — Vol. 14. — № 6. — P. 2605–2621. — DOI: 10.7150/thno.92672.
13. Kloosterman D.J. Protocol for studying macrophage lipid crosstalk with murine tumor cells / D.J. Kloosterman, M. Farber, M. Boon [et al.] // *STAR Protocols*. — 2024. — Vol. 5. — № 4. — 103421 p. — DOI: 10.1016/j.xpro.2024.103421.
14. Jesser E.A. STAT5 is activated in macrophages by breast cancer cell-derived factors and regulates macrophage function in the tumor microenvironment / E.A. Jesser, N.J. Brady, D.N. Huggins [et al.] // *Breast Cancer Research*. — 2021. — Vol. 23. — № 1. — 104 p. — DOI: 10.1186/s13058-021-01481-0.
15. Hara T. Interactions between cancer cells and immune cells drive transitions to mesenchymal-like states in glioblastoma / T. Hara, R. Chanoch-Myers, N.D. Mathewson [et al.] // *Cancer Cell*. — 2021. — Vol. 39. — № 6. — P. 779–792.e11. — DOI: 10.1016/j.ccell.2021.05.002.
16. Buonfiglioli A. Macrophages and microglia: the cerberus of glioblastoma / A. Buonfiglioli, D. Hambardzumyan // *Acta Neuropathologica Communications*. — 2021. — Vol. 9. — № 1. — 54 p. — DOI: 10.1186/s40478-021-01156-z.
17. Andersen J.K. Tumor-Associated Macrophages in Gliomas-Basic Insights and Treatment Opportunities / J.K. Andersen, H. Miletic, J.A. Hossain // *Cancers*. — 2022. — Vol. 14. — № 5. — 1319 p. — DOI: 10.3390/cancers14051319.
18. Wang H. Comprehensive single-cell sequencing reveals the tumor microenvironment and tumor-specific characteristics in trachea squamous cell carcinoma / H. Wang, H. Li, H. Zou [et al.] // *Frontiers in Oncology*. — 2025. — Vol. 15. — 1575647 p. — DOI: 10.3389/fonc.2025.1575647.
19. Corti C. Targeting brain metastases in breast cancer / C. Corti, G. Antonarelli, C. Criscitiello [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. — 2022. — Vol. 103. — 102324 p. — DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102324.

20. Khan F. Macrophages and microglia in glioblastoma: heterogeneity, plasticity, and therapy / F. Khan, L. Pang, M. Dunterman [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2023. — Vol. 133. — № 1. — e163446 p. — DOI: 10.1172/JCI163446.
21. Shao G. Targeting MS4A4A: A novel pathway to improve immunotherapy responses in glioblastoma / G. Shao, X. Cui, Y. Wang [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. — 2024. — Vol. 30. — № 7. — e14791 p. — DOI: 10.1111/cns.14791.
22. Agosti E. Glioblastoma Immunotherapy: A Systematic Review of the Present Strategies and Prospects for Advancements / E. Agosti, M. Zeppieri, L. De Maria [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24. — № 20. — 15037 p. — DOI: 10.3390/ijms242015037.
23. Gao Y. Metabolic cross-talk between glioblastoma and glioblastoma-associated microglia/macrophages: From basic insights to therapeutic strategies / Y. Gao, M. Zhang, G. Wang [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. — 2025. — Vol. 208. — 104649 p. — DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104649.
24. Li J. RBBP4 regulates the expression of the Mre11-Rad50-NBS1 (MRN) complex and promotes DNA double-strand break repair to mediate glioblastoma chemoradiotherapy resistance / J. Li, C. Song, J. Gu [et al.] // *Cancer Letters*. — 2023. — Vol. 557. — 216078 p. — DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216078.
25. Van Deren D.A. Defining the Hoxb8 cell lineage during murine definitive hematopoiesis / D.A. Van Deren, S. De, B. Xu [et al.] // *Development*. — 2022. — Vol. 149. — № 8. — dev200200 p. — DOI: 10.1242/dev.200200.
26. Barry-Carroll L. The molecular determinants of microglial developmental dynamics / L. Barry-Carroll, D. Gomez-Nicola // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2024. — Vol. 25. — № 6. — P. 414–427. — DOI: 10.1038/s41583-024-00813-1.
27. Menassa D.A. Microglial Dynamics During Human Brain Development / D.A. Menassa, D. Gomez-Nicola // *Frontiers in Immunology*. — 2018. — Vol. 9. — 1014 p. — DOI: 10.3389/fimmu.2018.01014.
28. Boger M. Comparative Morphological, Metabolic and Transcriptome Analyses in *elmo1*<sup>-/-</sup>, *elmo2*<sup>-/-</sup>, and *elmo3*<sup>-/-</sup> Zebrafish Mutants Identified a Functional Non-Redundancy of the Elmo Proteins / M. Boger, K. Bennewitz, D.P. Wohlfart [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2022. — Vol. 10. — 918529 p. — DOI: 10.3389/fcell.2022.918529.
29. Shen K. Transcriptomic expression of AMPA receptor subunits and their auxiliary proteins in the human brain / K. Shen, A. Limon // *Neuroscience Letters*. — 2021. — Vol. 755. — 135938 p. — DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135938.
30. Snacel-Fazy E. SMAC mimetic drives microglia phenotype and glioblastoma immune microenvironment / E. Snacel-Fazy, A. Soubéran, M. Grange [et al.] // *Cell Death & Disease*. — 2024. — Vol. 15. — № 9. — 676 p. — DOI: 10.1038/s41419-024-07056-z.
31. Wan H. Role of perivascular and meningeal macrophages in outcome following experimental subarachnoid hemorrhage / H. Wan, S. Brathwaite, J. Ai, K. Hynynen [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. — 2021. — Vol. 41. — № 8. — P. 1842–1857. — DOI: 10.1177/0271678X20980296.
32. Kierdorf K. Macrophages at CNS interfaces: ontogeny and function in health and disease / K. Kierdorf, T. Masuda, M.J.C. Jordão [et al.] // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2019. — Vol. 20. — № 9. — P. 547–562. — DOI: 10.1038/s41583-019-0201-x.
33. Brawek B. Changing Functional Signatures of Microglia along the Axis of Brain Aging / B. Brawek, M. Skok, O. Garaschuk // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — Vol. 22. — № 3. — 1091 p. — DOI: 10.3390/ijms22031091.
34. Goswami K.K. Macrophages in tumor: An inflammatory perspective / K.K. Goswami, A. Bose, R. Baral // *Clinical Immunology*. — 2021. — Vol. 232. — 108875 p. — DOI: 10.1016/j.clim.2021.108875.
35. Liang C. Role of the AKT signaling pathway in regulating tumor-associated macrophage polarization and in the tumor microenvironment: A review / C. Liang, S. Wang, C. Wu [et al.] // *Medicine*. — 2025. — Vol. 104. — № 5. — e41379 p. — DOI: 10.1097/MD.00000000000041379.
36. Thibaut R. Perspective on direction of control: Cellular metabolism and macrophage polarization / R. Thibaut, L. Orliaguet, T. Ejlalmanesh [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — 918747 p. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.918747.
37. Zhang J. Metabolic Reprogramming of Macrophages: A New Direction in Traditional Chinese Medicine for Treating Liver Failure / J. Zhang, N. Li, X. Hu // *Journal of Immunology Research*. — 2024. — Vol. 2024. — 5891381 p. — DOI: 10.1155/jimr/5891381.
38. Zeng W. Functional polarization of tumor-associated macrophages dictated by metabolic reprogramming / W. Zeng, F. Li, S. Jin [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. — 2023. — Vol. 42. — № 1. — 245 p. — DOI: 10.1186/s13046-023-02832-9.
39. Wu S. M1 macrophage-related gene model for NSCLC immunotherapy response prediction / S. Wu, Q. Sheng, P. Liu [et al.] // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. — 2024. — Vol. 56. — № 3. — P. 379–392. — DOI: 10.3724/abbs.2023262.
40. Zhu N. Enhancing Glioblastoma Immunotherapy with Integrated Chimeric Antigen Receptor T Cells through the Re-Education of Tumor-Associated Microglia and Macrophages / N. Zhu, S. Chen, Y. Jin [et al.] // *ACS Nano*. — 2024. — Vol. 18. — № 17. — P. 11165–11182. — DOI: 10.1021/acsnano.4c00050.
41. Zhao S. Exploring the prognostic value of BRMS1 + microglia based on single-cell anoikis regulator patterns in the immunologic microenvironment of GBM / S. Zhao, K. Ni, J. Xie [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2024. — Vol. 170. — № 1. — P. 101–117. — DOI: 10.1007/s11060-024-04781-5.
42. Wang H. The dual role of POSTN in maintaining glioblastoma stem cells and the immunosuppressive phenotype of microglia in glioblastoma / H. Wang, L. Yao, J. Chen [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. — 2024. — Vol. 43. — № 1. — 252 p. — DOI: 10.1186/s13046-024-03175-9.

43. Liu T. Machine Learning-Directed Conversion of Glioblastoma Cells to Dendritic Cell-Like Antigen-Presenting Cells as Cancer Immunotherapy / T. Liu, D. Jin, S.B. Le [et al.] // Cancer Immunology Research. — 2024. — Vol. 12. — № 10. — P. 1340–1360. — DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0721.