

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.89-107>
УДК: 612.017.1:616-006.6



Інтерлейкін-6 та розвиток колоректального раку

Громакова І.А., ORCID: 0000-0002-2921-4956, e-mail: radimiririna@gmail.com
Сорочан П.П., ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoero@gmail.com
Прохач Н.Е., ORCID: 0000-0002-8497-1319, e-mail: pronat04@gmail.com
Громакова І.С., ORCID: 0000-0003-1463-6918, e-mail: mailgromakova@gmail.com

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Interleukin-6 and colorectal cancer development

Hromakova I.A., ORCID 0000-0002-2921-4956, e-mail: radimiririna@gmail.com
Sorochan P.P., ORCID 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoero@gmail.com
Prokhach N.E., ORCID 0000-0002-8497-1319, e-mail: pronat04@gmail.com
Hromakova I.S., ORCID 0000-0003-1463-6918, e-mail: mailgromakova@gmail.com

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

інтерлейкін-6, колоректальний рак.

Для кореспонденції:

Громакова Ірина Андріївна
Державна установа «Інститут медичної
радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук
України», лабораторія радіаційної
імунології;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків,
Україна, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com

© Громакова І.А., Сорочан П.П.,
Прохач Н.Е., Громакова І.С., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Колоректальний рак (КР) одне з найбільш частих злоякісних новоутворень у світі. Він займає третє місце в структурі онкологічної захворюваності друге – в структурі смертності. Одним з важливих факторів, що призводять до КР, є хронічне запалення кишківника, вирішальну роль в якому відіграють прозапальні цитокіни. Серед прозапальних цитокінів інтерлейкін-6 посідає одне з провідних місць у патогенезі КР. Отже актуальним є з'ясування ролі інтерлейкіну-6 (IL-6) у розвитку та прогресуванні КР, визначення діагностичної та прогностичної цінності цитокіну та аналіз застосування терапевтичних стратегій, спрямованих на сигнальний шлях IL-6, при КР.

Мета роботи – проаналізувати роль прозапального цитокіну IL-6 у розвитку колоректального раку, розглянути механізми онкогенної дії цитокіну, оцінити результати застосування терапевтичних стратегій, спрямованих на сигнальний шлях IL-6 при колоректальному раку та охарактеризувати прогностичну та діагностичну цінність IL-6.

Матеріали та методи. Пошук даних для огляду проводили в базах даних Pubmed, Cochrane Library, ScienceDirect. Проаналізовано результати досліджень, виконаних до травня 2021 року. Відповідні неопубліковані дослідження виявлено у реєстрі клінічних випробувань Національних інститутів здоров'я США www.clinicaltrials.gov.

Результати та їх обговорення. Дано оцінку діагностичної та прогностичної цінності IL-6 у хворих на КР. Висвітлено механізми регуляції IL-6 росту пухлини, ангіогенезу, апоптозу, метастазування при КР. Наведено результати доклінічного і клінічного тестування моноклональних антитіл до IL-6, IL-6R, низькомолекулярних сполук, що впливають на цитокінову рецепторну передачу сигналів через gp130 та JAK-STAT, а також лікарських препаратів та сполук природного походження, які здатні чинити інгібіторну дію на IL-6/STAT3 сигнальний шлях.

Висновки. Стратегії, спрямовані на блокування передачі сигналів IL-6, можуть бути потенційно корисні у разі злоякісних новоутворень, передусім як компонент комбінованої терапії, або для того, щоб запобігти несприятливим симптомам, пов'язаним з імунотерапією раку. Подальші дослідження необхідні для остаточного з'ясування ролі класичної передачі сигналу IL-6 і транс-сигналіну у патогенезі колоректального раку, оскільки це може створити підґрунтя для більш цілеспрямованого пригнічення функцій цього плейотропного цитокіну.

Для цитування:

Громакова І.А., Сорочан П.П., Прохач Н.Е., Громакова І.С. Інтерлейкін-6 та розвиток колоректального раку. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. 29. № 4. С. 89–107. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.89-107>

Key words:

interleukin-6, colorectal cancer.

ABSTRACT

Background. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies in the world. It ranks third in the structure of cancer morbidity and second in the structure of mortality. One of the important factors leading to CRC is chronic inflammation of the

For correspondence:

Hromakova Iryna Andriivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», laboratory of radiation immunology;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com

© *Hromakova I.A., Sorochan P.P., Prokhach N.E., Hromakova I.S., 2021*

intestine, in which pro-inflammatory cytokines play a crucial role. Among proinflammatory cytokines, interleukin-6 occupies one of the leading places in the pathogenesis of CRC. Therefore, it is important to elucidate the role of interleukin-6 (IL-6) in the development and progression of CRC, determine the diagnostic and prognostic value of the cytokine and analyze the application of therapeutic strategies aimed at the IL-6 signaling pathway in CRC.

Purpose – to analyze the role of proinflammatory cytokine IL-6 in the development of colorectal cancer, consider the mechanisms of oncogenic action of cytokine, evaluate the results of therapeutic strategies aimed at the IL-6 signaling pathway in colorectal cancer and characterize prognostic and diagnostic value of IL-6.

Data sources. Data search for review was performed in databases Pubmed, Cochrane Library, ScienceDirect. The results of research performed before May 2021 are analyzed. Relevant unpublished studies have been found in clinical trial registry of U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov.

Results. The assessment of diagnostic and prognostic value of IL-6 in patients with CRC is given. The mechanisms of IL-6 regulation of tumor growth, angiogenesis, apoptosis, metastasis in CRC are elucidated. The results of preclinical and clinical testing of monoclonal antibodies to IL-6, IL-6R, low molecular weight compounds that affect cytokine receptor signaling through gp130 and JAK-STAT, as well as drugs and compounds of natural origin, that are able to inhibit IL-6/STAT3 signal pathway, are presented.

Conclusions. Strategies to block IL-6 signaling may be potentially useful in malignancies, most likely as a component of combination therapy, or in preventing adverse symptoms associated with cancer immunotherapy. Further research is needed to elucidate the exact role of classical IL-6 signaling and trans-signaling in the pathogenesis of colorectal cancer, as this may provide a basis for more targeted inhibition of the functions of this pleiotropic cytokine.

For citation:

Hromakova IA, Sorochan PP, Prokhach NE, Hromakova IS. Interleukin-6 and colorectal cancer development. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(4):89–107. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.89-107>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дослідження виконане в рамках планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Обґрунтування вибору резекційного або абляційного лікування метастазів колоректального раку в печінку з урахуванням преекторів системного запалення». Номер державної реєстрації: 0120U103301, шифр теми: НАМН.02.21, прикладна, термін виконання: 2021–2023 рр., керівники – завідувач лабораторії радіаційної імунології, кандидат медичних наук П.П. Сорочан; завідувач кабінету інтервенційної онкології, кандидат медичних наук С.М. Балака.

Relationship with academic programs, plans and themes

The study has been carried out in the scope of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» that is «Grounding of the choice of resection or ablation treatment of colorectal cancer metastases in the liver, taking into account the systemic inflammation predictors». State Registration No: 0120U103301; research project code: NAMS (Ukraine) 02.21, applied research, performance period: 2021–2023, project heads – Head of the laboratory of radiation immunology, Candidate of Medical Sciences, P.P. Sorochan; Head of the Interventional Oncology Cabiner, Candidate of Medical Sciences S.M. Balaka.

ВСТУП

Колоректальний рак (КР) одне з найбільш поширених злоякісних новоутворень у світі. Він займає третє місце в структурі онкологічної захворюваності і друге – в структурі смертності. У 2020 році було зареєстровано понад 1,9 млн нових випадків захворювання на колоректальний рак і 935 000 смертей [1]. Дослідження складних та багатофакторних механізмів розвитку КР зосереджені, головним чином, на генетичних та епігенетичних порушеннях, що включають хромосомну та мікросателітну нестабільність, гіперметилування CpG острівців, а також глобальне гіпометилування ДНК. Останніми роками з'являється все більше доказів залучення запалення до формування КР. Із розвитком хронічних запальних процесів пов'язані такі традиційні фактори ризику колоректального раку, як ожиріння та діабет, куріння, вживання алкоголю, порушення мікробіоти кишківника. Підвищений ризик розвитку КР, ступінь

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies in the world. It ranks third in the structure of cancer morbidity and second in the structure of mortality. In 2020, more than 1.9 million new cases of colorectal cancer and 935,000 deaths were reported [1]. Studies of the complex and multifactorial mechanisms of CRC development focus mainly on genetic and epigenetic disorders, including chromosomal and microsatellite instability, hypermethylation of CpG islets, and global DNA hypomethylation. In recent years, there is growing evidence of inflammation involvement in the formation of CRC. Such traditional risk factors for colorectal cancer as obesity and diabetes, smoking, alcohol consumption, intestinal microbiota disorders are linked with the development of chronic inflammatory processes. Increased risk of CRC developing, the degree of which depends on the duration and severity of inflammation of the intestine,

якого залежить від тривалості та тяжкості запалення кишківника, констатують у пацієнтів із хронічним виразковим колітом і хворобою Крона [2]. Хронічне запалення, спричинене *Helicobacter Pylori*, також асоціюється з помірним підвищенням ризику КР [3]. Ризик КР при первинному склерозуючому холангіті, запальному захворюванні гепатобіліарної системи, збільшений приблизно у чотири рази порівняно з ризиком у пацієнтів лише з виразковим колітом [4].

Запалення – багатогранний процес, коли різні клітини, В-лімфоцити, Т-лімфоцити, міелоїдні клітини, епітеліальні клітини, фібробласти, ендотеліальні клітини, м'язові клітини і адипоцити включно взаємодіють між собою через пов'язані з мембраною молекули, матричні металопротеази (MMP) і розчинні фактори, такі як цитокіни, хемокіни та фактори росту [5]. Прозапальні цитокіни, зокрема, інтерлейкін-1 β (IL-1 β), фактор некрозу пухлини- α (TNF α) та інтерлейкін-6 (IL-6) відіграють вирішальну роль у запаленні. Як вважають, IL-6 займає центральне місце у хронічних запальних, аутоімунних, інфекційних та онкологічних захворюваннях, його часто розглядають як діагностичний і прогностичний індикатор активності захворювання [6]. Багато досліджень описують імунопатогенні функції IL-6 у регуляції росту пухлини, ангиогенезу, апоптозу, метастазування і терапевтичної резистентності [4, 7]. Крім того, цитокін IL-6 в даний час розглядають як важливу терапевтичну ціль у різних захворюваннях, в тому числі рак.

Мета роботи – проаналізувати роль прозапального цитокіну IL-6 у розвитку колоректального раку, розглянути механізми онкогенної дії цитокіну, оцінити результати застосування терапевтичних стратегій, спрямованих на сигнальний шлях IL-6 при КР та охарактеризувати прогностичну та діагностичну цінність IL-6.

found in patients with chronic ulcerative colitis and Crohn's disease [2]. Chronic inflammation caused by *Helicobacter pylori* is also associated with a moderate increase in CRC risk [3]. The risk of CRC in primary sclerosing cholangitis, an inflammatory disease of the hepatobiliary system, increased approximately fourfold compared with patients with ulcerative colitis [4].

Inflammation is a multifaceted process in which various cells, including B lymphocytes, T lymphocytes, myeloid cells, epithelial cells, fibroblasts, endothelial cells, muscle cells, and adipocytes, interact with each other through membrane-associated molecules, matrix metalloproteases (MMP) and soluble factors such as cytokines, chemokines and growth factors [5]. Proinflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) play a crucial role in inflammation. IL-6 is considered to be central to chronic inflammatory, autoimmune, infectious and oncological diseases, in which it is often considered as a diagnostic and prognostic indicator of disease activity [6]. Many studies describe the immunopathogenic functions of IL-6 in the regulation of tumor growth, angiogenesis, apoptosis, metastasis, and therapeutic resistance [4, 7]. In addition, the cytokine IL-6 is currently considered an important therapeutic target in various diseases, including cancer.

Purpose of the work – to analyze the role of proinflammatory cytokine IL-6 in the development of colorectal cancer, consider the mechanisms of oncogenic action of cytokine, evaluate the results of therapeutic strategies aimed at the IL-6 signaling pathway in colorectal cancer and characterize prognostic and diagnostic value of IL-6.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Пошук даних для огляду проводили в базах даних Pubmed, Cochrane Library, ScienceDirect. Проаналізовано результати досліджень, виконаних до травня 2021 року. Відповідні неопубліковані дослідження виявлено у реєстрі клінічних випробувань Національних інститутів здоров'я США www.clinicaltrials.gov.

Data search for review was performed in databases Pubmed, Cochrane Library, ScienceDirect. The results of research performed before May 2021 are analyzed. Relevant unpublished studies have been found in clinical trial registry of U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov.

Діагностичне значення IL-6 і його зв'язок із клінічними характеристиками

Аналіз IL-6 як діагностичного маркера при КР проводили в багатьох дослідженнях, результати яких не є однозначними. У кількох проспективних дослідженнях не виявлено статистично значущого зв'язку між сироватковою концентрацією IL-6 і ризиком розвитку КР [8, 9]. Мета-аналіз результатів 6 досліджень за участю 1068 хворих на КР також підтвердив відсутність вірогідного зв'язку між рівнем IL-6 і ризиком розвитку КР. Сукупний відносний ризик (ВР) КР для зміни натурального логарифма IL-6 на одну одиницю склав 1,10 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,88–1,36). Статистично значущої гетерогенності включених досліджень виявлено не було [10].

Підвищений ризик розвитку КР з високими концентраціями IL-6 відзначений в Health Professionals Follow-up Study. За результатами мультіваріантного аналізу, відносний ризик, що порівнював крайні квартилі концентрації IL-6 у плазмі крові складав 1,54 (95 % ДІ: 0,99–2,40; p-тренд = 0,02). Однак після виключення випадків, діагностованих протягом 2 років після забору крові, цей зв'язок переставав бути статистично значу-

Diagnostic value of IL-6 and its connection with clinical characteristics

Analysis of IL-6 as a diagnostic marker in CRC was performed in many studies, the results of which are not unambiguous. Several prospective studies have found no statistically significant association between serum IL-6 concentrations and the risk of CRC developing [8–10]. A meta-analysis of the results of 6 studies, which included 1,068 patients with CRC, also showed no significant relationship between IL-6 levels and the risk of CRC developing. The total relative risk (RR) of CRC for changing the natural logarithm of IL-6 by one unit was 1.10 (95 % confidence interval (CI) 0.88–1.36). No statistically significant heterogeneity of the included studies was found [11].

An increased risk of developing CRC at high concentrations of IL-6 was noted in the Health Professionals Follow-up Study. Multivariate relative risk comparing the extreme quartiles of plasma IL-6 concentrations was 1.54 (95 % CI, 0.99–2.40; p-trend = 0.02). However, after excluding cases diagnosed within 2 years of blood draw, this association ceased to be statistically significant. In analyses restricted to cases diagnosed at least 2 years

щим. За результатами аналізу, обмеженому випадками, діагностованими принаймні через 2 роки після забору крові, достовірний позитивний зв'язок IL-6 з ризиком розвитку КР був присутнім тільки в когорті худорлявих людей [11].

Згідно з даними Kakourou et al. [12], ризик розвитку раку товстої кишки був в 2,48 разу вище у хворих з концентрацією IL-6 у плазмі, що знаходилась у вищій третині цього показника в порівнянні з пацієнтами, концентрація IL-6 у яких відповідала нижній третині (95 % ДІ: 1,26–4,87; p -тренд = 0,02). Цей зв'язок не залежав від стадії захворювання, віку, статі або інших потенційних модифікуючих змінних і залишався статистично значущим після коригування за концентрацією С-реактивного білка. Статистично значущого зв'язку IL-6 з ризиком раку прямої кишки не виявлено. Мета-аналіз шести проспективних досліджень виявив підвищення ризику раку товстої кишки, пограничної статистичної значущості, при зростанні рівня IL-6 на 1 одиницю натурального логарифма (сукупний ВР = 1,22; 95% ДІ: 1,00–1,49). Оцінка зв'язку між IL-6 і клінічними характеристиками (стадією пухлини, резектабельністю пухлини, метастазуванням у лімфатичні вузли, віддаленим метастазуванням, стадією TNM і судинною інвазією) не дала однозначних результатів. За даними Zeng et al. [13], експресія IL-6 у зразках тканини КР позитивно корелювала з TNM стадією ($p < 0,001$). Негативна кореляція була виявлена між експресією IL-6 і гістологічним диференціюванням пухлини при КР ($P < 0,05$). Крім того, експресія IL-6 була пов'язана з глибиною інвазії і метастазуванням у лімфатичні вузли. У дослідженні Hidayat et al. [14] позитивна кореляція виявилася між стадією КР та рівнем IL-6 у плазмі крові ($r = 0,396$, $p = 0,003$), який, як показав тест Крускала-Уолліса, був найвищим при IV стадії захворювання. Рівні IL-6 у плазмі крові були вищими при добре диференційованому КР.

Згідно з результатами мета-аналізу, виконаного Wang et al. [15] експресія сироваткового IL-6 була пов'язана з інвазією пухлини (категорія T: T0-T2 проти T3-T4) (Зважена різниця середніх (ЗРС) = 3,15, 95 % ДІ: 1,92–4,39, $P = 0,816$), віддаленим метастазуванням (категорія M: M0 проти M1) (ЗРС = 4,69, 95 % ДІ: 3,33–6,06, $P = 0,377$) і стадією пухлини (I–II проти III–IV) (ЗРС = 2,65, 95 % ДІ: 1,09–4,21, $p = 0,066$). Статистично значущого зв'язку між IL-6 і метастазуванням у лімфатичні вузли виявлено не було.

У дослідженні de Vita [16], у якому хворих на рак шлунка і КР розглядали як одну когорту, більш високі рівні IL-6 виявлені у пацієнтів із віддаленими метастазами і дисемінованим захворюванням.

Прогностичне значення інтерлейкіну-6 при колоректальному раку

У деяких дослідженнях, спрямованих на з'ясування прогностичної цінності IL-6, встановлено зв'язок між рівнем IL-6 і виживаністю хворих на КР. У ранньому дослідженні Belluco et al. [17] тестували гіпотезу, згідно з якою концентрація IL-6 в крові пов'язана з кількістю циркулюючого раково-ембріонального антигену (PEA) і прогнозом захворювання у пацієнтів з КР. Лінійний регресійний аналіз показав значний зв'язок між сироватковими рівнями PEA та IL-6 ($r = 0,544$; $R^2 = 0,296$; $p < 0,001$). У пацієнтів з III–IV стадіями хвороби концентрація IL-6 у сироватці була значно вищою, ніж у пацієнтів з I–II стадіями захворювання. У пацієнтів з I–III стадіями 5-річна виживаність складала 83 % при концентраціях IL-6 10 пг/мл або менше ($n = 94$) і 56 % при

after blood draw, a significant positive association of IL-6 with the risk of CRC developing was only present among lean individuals [9].

According to Kakourou et al. [12], the risk of colon cancer was 2.48 times higher in patients with plasma IL-6 concentration, which was in the highest third of this indicator compared to patients with IL-6 concentration in the bottom third (95 % CI 1.26–4.87; p -trend = 0.02). This relationship did not depend on the stage of the disease, age, sex or other potential modifying variables and remained statistically significant after adjustment for C-reactive protein concentrations. There was no statistically significant association of IL-6 with the risk of rectal cancer. The meta-analysis of six prospective studies revealed an increased risk of colon cancer, of borderline statistical significance, per 1 unit increase in naturally logarithm-transformed IL-6 (summary RR = 1.22; 95 % CI 1.00–1.49).

Assessment of the association of IL-6 and clinical characteristics (tumor stage, tumor resectability, lymph node metastasis, distant metastasis, TNM stage and vascular invasion) did not give unambiguous results. According to Zeng et al. [13], the expression of IL-6 in CRC tissue samples was positively correlated with TNM stage ($P < 0,001$). A negative correlation was detected between IL-6 expression and tumor histological differentiation in CRC ($P < 0,05$). In addition, IL-6 expression was associated with invasion depth of and lymph node metastasis. In a study by Hidayat et al. [14] a positive correlation emerged between stage of CRC and plasma IL-6 level ($r = 0,396$, $p = 0,003$), which the Kruskal-Wallis test indicated was highest in stage IV. Plasma IL-6 levels were higher in well-differentiated CRC.

According to the results of a meta-analysis performed by Wang et al. [15], serum IL-6 expression was associated with tumor invasion (T category: T0-T2, T3-T4) (Weighted mean difference (WMD) = 3.15, 95% CI 1.92–4.39, $P = 0,816$), distant metastasis (M category: M0, M1) (WMD = 4.69, 95 % CI 3.33–6.06, $P = 0,377$) and tumor stage (I–II, III–IV) (WMD = 2.65, 95% CI 1.09–4.21, $P = 0,066$). There was no statistically significant association between IL-6 and lymph node metastasis.

In the de Vita study [16], in which patients with gastric cancer and CRC were considered as one cohort, higher levels of IL-6 were found in patients with distant metastases and disseminated disease.

Prognostic value of interleukin-6 in colorectal cancer

A number of studies aimed at elucidating the prognostic value of IL-6 have established a link between the level of IL-6 and the survival of patients with CRC. In an early study, Belluco et al. [17] tested the hypothesis that the concentration of IL-6 in the blood is associated with the amount of circulating carcinoembryonic antigen (CEA) and the prognosis in patients with CRC. Linear regression analysis showed a significant relationship between serum levels of CEA and IL-6 ($r = 0,544$; $R^2 = 0,296$; $P < 0,001$). In patients with stages III–IV disease, the concentration of IL-6 in the serum was significantly higher than in patients with stages I–II disease. In patients with stages I–III 5-year survival was 83 % at concentrations of IL-6 10 pg/ml or less ($n = 94$) and 56 % at concentrations of IL-6 greater

концентраціях IL-6 більше 10 пг/мл ($n = 54$; $p = 0,001$; середній час спостереження склав 46 місяців). При застосуванні багатофакторного аналізу було встановлено, що концентрація IL-6 вище 10 пг/мл є незалежним прогностичним фактором виживаності (BP = 1,820; $p = 0,020$). Прогностичне значення IL-6 і С-реактивного білка (СРБ) оцінювали в дослідженні, що включало 393 хворих на метастатичний КР, які отримували першу лінію хіміотерапії [18].

У пацієнтів із високим рівнем сироваткового IL-6 медіани безрецидивної виживаності (БРВ) та загальної виживаності (ЗВ) становили 7,7 міс. та 16,6 міс., тоді як у хворих з низьким рівнем IL-6 ці показники дорівнювали 8,9 міс. і 26 міс., відповідно. Залежність зберігалася після поправки на інші прогностичні біомаркери і клінічні характеристики. Ефект IL-6 був особливо виражений у пацієнтів із BRAF мутацією. Зв'язок високих рівнів сироваткового IL-6 до лікування з більш низькою ЗВ і БРВ виявлено в ретроспективному дослідженні за участю 113 хворих на метастатичний КР, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією. Регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса показав, що високі рівні сироваткового IL-6 є незалежним фактором ризику несприятливого результату [19]. За даними Yeh et al. [20], сироватковий рівень IL-6 є незалежним прогностичним фактором виживаності. При рівні відсікання 10 пг/мл, ЗВ пацієнтів із сироватковим рівнем IL-6 > 10 пг/мл була значно коротшою через 3 роки (співвідношення ризиків (СР) = 0,40; 95 % ДІ: 0,18–0,88), 5 років (СР = 0,37; 95 % ДІ: 0,20–0,70) і 10 років (СР = 0,42; 95 % ДІ: 0,25–0,73).

За результатами мета-аналізу п'яти досліджень [15], рівень IL-6 у сироватці крові корелює зі зниженою загальною 5-річною виживаністю (СР = 0,43; 95 % ДІ: 0,31–0,59, $P = 0,755$). Негативний зв'язок високого рівня IL-6 із загальною виживаністю (сукупне СР = 1,76; 95 % ДІ: 1,42–2,19, $p < 0,001$) і безрецидивною виживаністю (сукупне СР = 2,97; 95 % ДІ: 1,76–5,01, $p < 0,001$) виявлено у мета-аналізі 10 досліджень [6].

Разом з тим, не всі дослідження свідчать про зв'язок високого рівня IL-6 із терміном виживаності у хворих на КР. За даними Liu et al. [21], IL-6 не є незалежним прогностичним фактором виживаності. Зв'язок із виживаністю реєстрували при комбінації IL-6 з трьома іншими біомаркерами (ангіопоетином 2, зв'язуючим білком інсуліноподібного фактора росту 3, васкулярною молекулою клітинної адгезії 1). Chang et al. [22] оцінювали сироваткові рівні IL-6, IL-1 β , TNF- α та С-реактивного білка і використовували величини медіан кожного показника в якості рівня відсікання (10 пг/мл, 10 пг/мл, 55 пг/мл і 5 мг/л, відповідно). Відмічено лише тенденцію до підвищення виживаності без прогресування у пацієнтів з рівнем IL-6 < 10 пг/мл ($p = 0,089$). Мультиваріантний аналіз показав, що тільки стадія пухлини є незалежним маркером виживаності без прогресування.

Olsen et al. [23] оцінювали експресію IL-6 у тканинах раку товстого кишківника і аналізували зв'язок між експресією IL-6 і ризиком рецидивування пухлини. У пухлинній тканині експресія мРНК IL-6 була істотно вищою в порівнянні з виявленою в нормальній прилеглий тканині ($p < 0,001$). Автори не виявили зв'язку між високою експресією IL-6 і ступенем гістологічного диференціювання або стадією раку. Водночас зареєстровано значний зв'язок між високою експресією IL-6 і ризиком рецидивування (СР = 2,23; 95 % ДІ: 1,10–4,53; $p < 0,05$). Зв'язок зберігався після поправок на клініко-патологічні характеристики (СР = 2,16; 95 % ДІ: 1,07–4,40; $p < 0,05$).

than 10 pg/ml ($n = 54$; $P = 0.001$, the mean observation time of 46 months). Using multivariate analysis, it was found that the concentration of IL-6 above 10 pg/ml is an independent prognostic factor for survival (RR = 1.820; $P = 0.020$). The prognostic value of IL-6 and C-reactive protein (CRP) was evaluated in a study involving 393 patients with metastatic CRC who received first-line chemotherapy [18]. In patients with high serum IL-6 levels, the medians of recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) were 7.7 months and 16.6 months, whereas in patients with low IL-6 levels, these survival rates were 8.9 months. and 26 months, respectively. Dependence persisted after adjustment for other prognostic biomarkers and clinical characteristics. The effect of IL-6 was particularly pronounced in patients with BRAF mutation. The association of high serum IL-6 levels before treatment with lower OS and RFS was found in a retrospective study involving 113 patients with metastatic CRC who received bevacizumab in combination with chemotherapy. A Cox proportional hazards regression analysis showed that high serum IL-6 levels were an independent risk factor for a poor outcome [19]. According to Yeh et al. [20], serum IL-6 level is an independent prognostic factor for survival. At the cut-off level of 10 pg/ml, the OS of patients with serum IL-6 > 10 pg/ml was significantly shorter after 3 years (hazard ratio (HR) = 0.40; 95 % CI: 0.18–0.88), 5 years (HR = 0.37; 95 % CI: 0.20–0.70) and 10 years (HR = 0.42; 95 % CI: 0.25–0.73).

According to the results of a meta-analysis of 5 studies [15], the level of IL-6 in the blood serum correlated with reduced overall 5-year survival (HR = 0.43; 95 % CI: 0.31–0.59, $P = 0.755$). Negative association of high levels of IL-6 with overall survival (pooled HR = 1.76; 95 % CI: 1.42–2.19, $P < 0.001$) and disease-free survival (pooled HR = 2.97; 95 % CI: 1.76–5.01, $P < 0.001$) survival was found in a meta-analysis of 10 studies [6].

However, not all studies indicate an association between high IL-6 levels and survival in patients with CRC. According to Liu et al. [21], IL-6 is not an independent prognostic factor for survival. The association with survival was recorded in combination IL-6 with three other biomarkers (angiopoietin 2, insulin like growth factor binding protein 3, vascular cell adhesion molecule 1). Chang et al. [22] assessed serum levels of IL-6, IL-1 β , TNF- α and C-reactive protein and used the median values of each indicator as the cut-off level (10 pg/ml, 10 pg/ml, 55 pg/ml and 5 mg/l, respectively). There was only a tendency to increase progression-free survival in patients with IL-6 levels < 10 pg/ml ($P = 0.089$). Multivariate analysis showed that only the tumor stage was an independent marker of progression-free survival.

Olsen et al. [23] evaluated the expression of IL-6 in colon cancer tissues and analyzed the relationship between IL-6 expression and the risk of tumor relapse. In tumor tissue, the expression of IL-6 mRNA was significantly higher compared to normal adjacent tissue ($p < 0.001$). The authors did not find a relationship between high expression of IL-6 and histological differentiation or cancer stage. At the same time, there was a significant relationship between high expression of IL-6 and the risk of relapse (HR = 2.23; 95 % CI: 1.10–4.53; $p < 0.05$). The relationship was maintained when adjusted for clinicopathological characteristics (HR = 2.16; 95 % CI: 1.07–4.40; $p < 0.05$).

Сигнальні шляхи IL-6

Передача сигналів IL-6 здійснюється трьома шляхами – класичною передачею сигналу, транс-сигналізмом і транс-презентацією [24]. У передачі сигналу беруть участь дві форми рецептора – трансмембранний рецептор (mIL-6R α), що експресується на клітинній поверхні й розчинна ізоформа рецептора (sIL-6R α), яка присутня у кровотоці. У разі класичної передачі сигналу тільки клітини, які експресують mIL-6R α (CD126), відповідають на IL-6. Цей тип передачі сигналів реалізується в гепатоцитах, нейтрофілах, моноцитах, активованих В-клітинах, CD4⁺-клітинах і деяких епітеліальних клітинах [25].

Розчинна форма рецептора утворюється або в результаті протеолізу mIL-6R α металопротеїназами ADAM17 і ADAM10 [26], або шляхом альтернативного сплайсингу мРНК IL-6R, що відбувається значно рідше [27].

Рецептори mIL-6R α і sIL-6R α не можуть передавати внутрішньоклітинні сигнали і вимагають участі іншого трансмембранного білка – глікопротеїну 130 (gp130, IL-6R β або CD130), що експресується практично всіма клітинами організму. Комплекс, сформований IL-6 і sIL-6R α може ініціювати аутокринну або паракринну передачу сигналу від IL-6 у будь-яких клітинах, що експресують gp130. Цей тип передачі сигналу, відомий як транс-сигналінг (trans-signalling), і є способом, яким реалізуються прозапальні ефекти IL-6. Класична передача сигналів IL-6, ініційована комплексом IL-6/mIL-6R α /gp130, навпаки, опосередковує протизапальні ефекти цитокіну [28, 29].

Як відомо, gp130 існує також у розчинних формах (sgp130). Глікопротеїн sgp130 може утворювати комплекс з IL-6/sIL-6R у кровотоці та діяти як селективний антагоніст транс-сигналіngu [30].

Нещодавно був ідентифікований третій спосіб активації gp130 – транс-презентація IL-6, для якого необхідні спеціалізовані дендритні клітини (ДК) [31]. IL-6 зв'язується з IL-6R α на мембрані Sirp⁺-ДК і презентується молекулам gp130, які експресуються на поверхні Т-клітин. Вважають, що цей механізм відіграє важливу роль в індукції диференціювання патогенної субпопуляції Th17 клітин.

Всі три шляхи передачі сигналів IL-6 активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи янус кінзаза (JAK)-сигнальний трансдуктор та активатор транскрипції 3 (STAT 3), JAK-мітоген-активована протеїнкіназа (MAPK) і JAK-фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3K). JAK-опосередковане фосфорилування STAT3 призводить до утворення гомодимерних комплексів STAT3, які згодом переміщуються в ядро, де впливають на експресію IL-6-чутливих генів. Передача сигналів IL-6 через JAK також може бути опосередкована Ras/Raf/MAPK або Src/Yes-асоційований білок (YAP) шляхами [28, 29].

Роль IL-6 у патогенезі колоректального раку

Серед прозапальних цитокінів IL-6 займає одне з провідних місць у патогенезі КР [32]. Ефекти IL-6 при КР, скоріше за все, опосередковані транс-сигналізмом. Показана суттєва індукція sIL-6R α при пухлинногенезі у мишей з моделлю коліт-асоційованого раку, індукованого комбінованою дією азоксиметану (AOM) і декстран сульфатом натрію (DSS) (AOM/DSS модель). Водночас епітеліальні клітини пухлинних уражень мали низьку експресію mIL-6R α [33]. Виявлена також більш висока експресія ферменту ADAM17, який розщеплює mIL-6R із вивільненням sIL-6R, на пухлинних

IL-6 signal ways

The transmission of IL-6 signal is carried out in three ways – classical signaling, trans-signaling and trans-presentation [24]. Two forms of the receptor are involved in signal transmission: the transmembrane receptor (mIL-6R α), which is expressed on the cell surface, and the soluble isoform of the receptor (sIL-6R α), which is present in the bloodstream. In classical signaling, only cells that express mIL-6R α (CD126) respond to IL-6. This type of signaling is realized in hepatocytes, neutrophils, monocytes, activated B cells, CD4⁺ cells and some epithelial cells [25].

The soluble form of the receptor is formed either as a result of proteolysis of mIL-6R α by metalloproteinases ADAM17 and ADAM10 [26], or by alternative splicing of IL-6R mRNA, which occurs much less frequently [27].

mIL-6R α and sIL-6R α cannot transmit intracellular signals and require the participation of another transmembrane protein known as glycoprotein 130 (gp130, IL6R β or CD130) and expressed by virtually all cells in the body. The complex formed by IL-6 and sIL-6R α can initiate autocrine or paracrine signal transduction from IL-6 in any cells expressing gp130. This type of signal transmission is known as trans-signaling and is a way in which the pro-inflammatory effects of IL-6 are realized. Classical IL-6 signaling initiated by the IL-6/mIL-6R α /gp130 complex, in contrast, mediates the anti-inflammatory effects of the cytokine [28, 29].

As is known, gp130 also exists in soluble forms (sgp130). sgp130 can form a complex with IL-6/sIL-6R in the bloodstream and act as a selective antagonist of trans-signaling [30].

A third method of gp130 activation has recently been identified, the IL-6 trans-presentation, which requires specialized dendritic cells (DCs) [31]. IL-6 binds to IL-6R α on Sirp⁺-DK membrane and is presented to gp130 molecules that are expressed on the surface of T cells. This mechanism is thought to play an important role in inducing the differentiation of a pathogenic subpopulation of Th17 cells.

All three IL-6 signaling pathways activate the intracellular signaling pathways: janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription 3 (STAT 3), JAK-mitogen-activated protein kinase (MAPK) and JAK- phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). JAK-mediated phosphorylation of STAT3 leads to the formation of homodimeric STAT3 complexes, which are then moved to the nucleus, where they affect the expression of IL-6-sensitive genes. Transmission of IL-6 signals via JAK can also be mediated by Ras/Raf/MAPK, or Src/Yes-associated protein (YAP) pathways [28, 29].

Role IL-6 in pathogenesis of colorectal cancer

Among proinflammatory cytokines, interleukin-6 (IL-6) occupies one of the leading places in the pathogenesis of CRC [32]. The effects of IL-6 in CRC are most likely mediated by trans-signaling. Significant induction of sIL-6R α in tumorigenesis in mice with a model of colitis-associated cancer induced by the combined action of azoxymethane (AOM) and sodium dextran sulfate (DSS) (AOM/DSS model) has been shown. At the same time, epithelial cells of tumor lesions had low expression of mIL-6R α [33]. Higher expression of the enzyme ADAM17, which cleaves mIL-6R with the release of sIL-6R, was

клітинах у порівнянні з нормальними клітинами. Істотний внесок транс-сигналіну у формування пухлин показаний на ApcMIN/+ моделі раку товстої кишки у мишей. Зниження пухлинотенезу було рівною мірою виражено у IL-6-дефіцитних і трансгенних мишей sgp130Fc, у яких був пригнічений тільки транс-сигналінг [34, 35].

На сьогоднішній день встановлено численні механізми, за допомогою яких IL-6 вносить вклад у розвиток і прогресування КР. Онкогенні ефекти IL-6 опосередковані передусім активацією транскрипційного фактора STAT3.

IL-6/STAT3 шлях регулює проходження клітин за клітинним циклом, сприяючи тим самим проліферації клітин КР. При КР IL-6/STAT3 сигнальний шлях приводить до активації білка клітинного циклу цикліну D1, який модулює перехід з фази G1 до S фази [36]. Полісахарид чаю, що інгібував IL-6/STAT3 сигнал у клітинах CT26 раку товстої кишки мишей, одночасно пригнічував циклін D1 [37]. У хворих на КР надекспресія цикліну D1 пов'язана з пізньою стадією онкологічного захворювання і коротким періодом виживаності [38].

Багато хворих на КР надекспресують c-Myc, який стимулює онкогенні білки і некодуєчі РНК, що залучені до регуляції клітинного циклу, диференціювання, зростання та метаболізму пухлинних клітин [39]. У клітинах КР лінії HT-29 IL-6 активував фосфорилування STAT3 і викликав збільшення рівня c-Myc, що призводило до метаболічних порушень, які сприяють прогресуванню пухлини. Інгібування STAT3/c-Myc сигнального шляху перешкоджало змінам метаболізму в пухлинних клітинах [40].

IL-6/STAT3 шлях сприяє росту клітин КР також за рахунок активації мітохондріального білка, який зв'язує одноланцюгову ДНК (mtSBB). IL-6/STAT3 шлях індукує зв'язування транскрипційного фактора FOXP1 з ділянкою між нуклеотидами –800 і –700 у промоторі гена mtSSB, що призводить до запуску його роботи. Експресований mtSSB активує активні форми кисню (ROS)/Akt/мішень рапаміцину у ссавців (mTOR) шлях, який призводить до активації зворотної транскриптази теломери (TERT), що стабілізує теломери і, тим самим, сприяє іморталізації клітин КР [41].

Важливим етапом у прогресуванні пухлини є порушення регуляції ДНК-метилтрансфераз. У пухлинних клітинах товстого кишківника ліній MC38 і CT26 рекомбінантний IL-6 викликав активацію STAT3, яка супроводжувалась підвищенням рівня ДНК-метилтрансферази 1 (DNMT1) і DNMT3b. Автори припустили, що активація pSTAT3-DNMT епігенетичного шляху може здійснюватися за участю IL-6, що виділяється клітинами, подібними супресорним клітинам мієлоїдного походження (MDSC). Культивування клітин товстого кишківника в кондиціонованому середовищі клітин MDSC-подібної клітинної лінії J774M або індукованих гранулоцитарно-макрофагальним колоніестимулювальним фактором MDSC з кісткового мозку нормальних мишей, що експресують IL-6, викликало активацію STAT3 і збільшувало рівні DNMT1 і DNMT3b [42].

Антиапоптотичну дію IL-6 опосередковано його стимульованими ефектами на продукцію антиапоптотичних білків. На AOM/DSS моделі у BALB/c мишей показано залучення IL-6/STAT3 шляху в регуляцію продукції антиапоптотичних білків Bcl-x1 і Bcl-2. Лікування аспірином викликало зниження рівня IL-6, фосфорильованої форми STAT3 й рівнів продуктів таргетних генів STAT3, Bcl-x1 і Bcl-2 [43]. IL-6/STAT3 шлях приводить також до підвищення експресії анти-

also detected in tumor cells compared to normal cells. A significant contribution of trans-signaling to tumor formation is shown in the ApcMIN/+ model of colon cancer in mice. The decrease in tumorigenesis was equally expressed in IL-6-deficient and transgenic sgp130Fc mice, in which only trans-signaling was suppressed [34, 35].

To date, numerous mechanisms have been established by which IL-6 contributes to the development and progression of CRC. The oncogenic effects of IL-6 are mediated, to a large extent, by the activation of the transcription factor STAT3.

The IL-6/STAT3 pathway regulates the passage of cells through the cell cycle, thereby promoting the proliferation of CRC cells. In CRC IL-6/STAT3 signal way leads to the activation of cyclin D1, a cell cycle protein, which modulates the transition from phase G1 to phase S [36]. Tea polysaccharide, which inhibited the IL-6/STAT3 signal in CT26 cells of colon cancer in mice, simultaneously inhibited cyclin D1 [37]. In CRC patients overexpression of cyclin D1 is associated with advanced cancer stage and short survival period [38].

Many CRC patients overexpress c-Myc, which stimulates oncogenic proteins and non-coding RNAs that are involved in cell cycle regulation, differentiation, growth and metabolism of tumor cells [39]. In colorectal cancer cell line HT-29 IL-6 activated STAT3 phosphorylation and caused an increase in c-Myc levels, leading to metabolic abnormalities that promote tumor progression. Inhibition of the STAT3/c-Myc signaling prevented metabolism changes in tumor cells [40].

The IL-6/STAT3 pathway promotes the growth of CRC cells also by activating mitochondrial protein, which binds single-stranded DNA (mtSBB). The IL-6/STAT3 pathway induces the binding of the transcription factor FOXP1 to the region between nucleotides –800 and –700 in the promoter of the mtSSB gene, which leads to the start of its work. Expressed mtSSB activates the reactive oxygen species (ROS)/Akt/ mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, which leads to the activation of telomerase reverse transcriptase (TERT), which stabilizes telomeres and thus promotes the immortalization of CRC cells [41].

An important step in tumor progression is the dysregulation of DNA methyltransferases. In colon tumor cell lines MC38 and CT26 recombinant IL-6 induced STAT3 activation, which was accompanied by elevated levels of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) and DNMT3b. The authors suggested that activation of the pSTAT3-DNMT epigenetic pathway may be mediated by IL-6 secreted by cells similar to myeloid-derived suppressor cells (MDSC). Cultivation of colon cells in conditioned medium of MDSC-like cell line J774M or induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor MDSC from bone marrow of normal mice, which express IL-6, caused STAT3 activation and increased DNMT1 and DNMT3b levels [42].

The antiapoptotic effect of IL-6 is mediated by its stimulating effects on the production of antiapoptotic proteins. The AOM/DSS model in BALB/c mice shows the involvement of the IL-6/STAT3 pathway in the regulation of the production of antiapoptotic proteins Bcl-x1 and Bcl-2. Aspirin treatment caused a decrease in IL-6 level, phosphorylated form of STAT3 and the levels of the products of STAT3 target genes Bcl-x1 and Bcl-2 [43]. The IL-6/STAT3 signaling also leads to increased expression of the antiapoptotic protein survivin. STAT3 regulates the transcription of survivin by binding to the protein gene promoter [44].

апоптотичного білка сурвівіну. STAT3 регулює транскрипцію сурвівіну, зв'язуючись із промотором гена білка [44]. Експресія сурвівіну у хворих на КР позитивно корелює з інвазією в кровоносні судини і метастазуванням у лімфатичні вузли і негативно – із загальною виживаністю [45].

Ангіогенні ефекти STAT3 пов'язані з його впливом на продукцію фактора росту ендотелію судин (VEGF). STAT3 індукує експресію VEGF, зв'язуючись із промотором VEGF-кодуючого гена. Індукована STAT3 експресія VEGF пригнічувалася з наявністю мутації в сайті зв'язування STAT3 промотора гена VEGF [46, 47]. Виявлена суттєва кореляція експресії VEGF з більшим розміром пухлини, більш високим ступенем злоякісності та стадією пухлини у хворих на КР. Статистично значущий зв'язок встановлено між частотою рецидивування і експресією VEGF [48].

Активация IL-6/STAT3 сигнального шляху сприяє посиленню інвазивності та метастазуванню при КР. Через IL-6/STAT-3 шлях IL-6 призводить до активації інтегрину $\beta 6$, який бере участь в епітеліально-мезенхімальному переході (ЕМП) та інвазії клітин КР [49]. За даними Liu et al. [50], під час IL-6-керованого процесу ЕМП експресія гена Fra-1, який є важливим детермінантом метастатичного потенціалу пухлинних клітин, значно підвищувалася у клітинних лініях КР. Зниження експресії STAT3 або Fra-1с за допомогою РНК-інтерференції запобігало ЕМП, міграції та інвазії клітин, тоді як ектопічна експресія Fra-1 помітно реверсувала ефект STAT3-нокдауну і підвищувала агресивність клітин КР за рахунок регуляції експресії ЕМП-індукуючих транскрипційних факторів, таких як ZEB1, Snail, Slug і матричних металопротеїназ (MMP)-2 і MMP-9. Встановлено також, що рівні Fra-1 позитивно корелювали з глибиною локальної інвазії, а також з метастазуванням у лімфатичні вузли і печінку у пацієнтів з КР. У клітинах колоректального раку IL-6/STAT3 шлях приводив до збільшення експресії споріднених раково-ембріонального антигену молекул клітинної адгезії CEACAM 5 і CEACAM 6, залучених до клітинної адгезії, міграції, пухлинної інвазії, метастазування і інгібування апоптозу. При класичній передачі IL-6 сигналу спостерігали лише незначну активацію CEACAM 5 і CEACAM 6, тоді як при транс-сигналіну відмічали значне збільшення активності молекул. Процес залежав від фосфорилування STAT3 [51]. IL-6 може індукувати ЕМП та інвазію клітин КР за допомогою прямої репресії ключового регулятора супресії пухлин мікроРНК miR-34a через STAT3. STAT3 пригнічує експресію miR-34a через консервативний STAT3-зв'язуючий сайт у своєму першому інтроні [52].

Ще однією функцією IL-6 є його здатність індукувати мікросателітну нестабільність при КР [53]. Найбільш загальним дефектом репарації помилок реплікації (MMR) у разі КР є збільшена кількість мікросателітних змін в окремих тетрануклеотидних повторах (EMAST). Інкубація клітинних ліній КР і нетрансформованих епітеліальних клітин товстої кишки з IL-6, але не цитокінами TNF, IL-1- β , IFN- α або IFN- γ , приводила до переміщення медіатора MMR людини MutS гомолога 3 (hMSH3) з ядра в цитоплазму, що призводило до генерації EMAST. Автори встановили залучення IL-6-sIL-6R-STAT3 шляху до змін субклітинної локалізації hMSH3.

Онкогенні ефекти IL-6 можуть бути опосередковані впливом цитокінів на клітини пухлинного мікрооточення (ПМО), яке формується в результаті взаємодії

Survivin expression in CRC patients is positively correlated with blood vessel invasion and lymph node metastasis and negatively with overall survival [45].

Angiogenic effects of STAT3 are associated with its effect on the production of vascular endothelial growth factor (VEGF). STAT3 induces VEGF expression by binding to the promoter of the VEGF-encoding gene. STAT3-induced VEGF expression was inhibited in the presence of mutations at the STAT3 binding site of the VEGF gene promoter [46, 47]. There was a significant correlation of VEGF expression with larger tumor size, higher grade and advanced tumor stage in patients with CRC. A statistically significant association was found between recurrence rate and VEGF expression [48].

Activation of IL-6/STAT3 signaling enhances invasiveness and metastasis in CRC. Through IL-6/STAT-3 pathway IL-6 leads to activation of integrin $\beta 6$, which is involved in epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasion of CRC cells [49]. According to Liu et al. [50], during IL-6-driven EMT process, the expression of the Fra-1 gene, which is an important determinant of the metastatic potential of tumor cells, was significantly increased in CRC cell lines. Decreasing of STAT3 or Fra-1 expression by RNA interference prevented EMT, migration, and cell invasion, whereas ectopic Fra-1 expression markedly reversed the effect of STAT3 knockdown and increased the aggressiveness of CRC cells by regulating the expression of EMT-inducing transcriptional factors ZEB1, Snail, Slug and matrix metalloproteinases (MMP)-2 and MMP-9. It was also found that Fra-1 levels were positively correlated with the depth of local invasion, as well as with metastasis to lymph nodes and liver in patients with CRC. In colorectal cancer cells, the IL-6/STAT3 pathway resulted in increased expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule CEACAM 5 and CEACAM 6 involved in cell adhesion, migration, tumor invasion, metastasis, and anoxia inhibition. In classical IL-6 signaling, only a slight activation of CEACAM 5 and CEACAM 6 was observed, whereas in trans-signaling a significant increase in the activity of molecules was observed. The process depended on the phosphorylation of STAT3 [51]. IL-6 can induce EMT and invasion of CRC cells by direct repression of a key regulator of tumor suppression microRNA miR-34a through STAT3. STAT3 inhibits the expression of miR-34a through a conserved STAT3-binding site in its first intron [52].

Another function of IL-6 is its ability to induce microsatellite instability in CRC [53]. The most common DNA mismatch repair (MMR) defect in CRC is elevated microsatellite alterations in selected tetranucleotide repeats (EMAST). Incubation of CRC cell lines and untransformed epithelial cells of the colon with IL-6, but not cytokines TNF, IL-1 β , IFN α or IFN γ , led to the movement of the human MMR mediator MutS homolog 3 (hMSH3) from the nucleus to the cytoplasm, which led to EMAST generation. The authors found the involvement of IL-6-sIL-6R-STAT3 pathway to changes in subcellular localization of hMSH3.

The oncogenic effects of IL-6 may be mediated by the action of cytokines on tumor microenvironment (TME) cells, which is formed as a result of interaction and formation of cross-links between the tumor cell and different types of surrounding cells. Along with tumor cells, the source of IL-6 are macrophages, fibroblasts, dendritic cells (DC), lymphocytes, myeloid-derived suppressor cells and other TME cells.

і утворення перехресних зв'язків між пухлинною клітиною та різними типами оточуючих клітин. Поряд з пухлинними клітинами, джерелом IL-6 є макрофаги, фібробласти, дендритні клітини, лімфоцити, супресорні клітини мієлоїдного походження та інші клітини ПМО.

Важливу роль у розвитку пухлин відіграють макрофаги, що інфільтрують пухлину. Функції макрофагів у ПМО визначаються їх фенотипом. M1 макрофаги беруть участь у запальній відповіді та протипухлинній імунній відповіді, тоді як M2 макрофаги мають проти-запальну і протуморогенну активність. Для оцінки ролі IL-6 у поляризації макрофагів у бік M2 фенотипу використовували лінію клітин NIH3T3/Src як *in vitro* моделі пухлинного мікрооточення КР. Кондиціоноване середовище (КС) цієї клітинної лінії було здатне індукувати поляризацію первинних макрофагів кісткового мозку і Ana-1 клітин мишачої макрофагальної лінії в бік M2 фенотипу. Здатність поляризованих Ana-1 макрофагів індукувати проліферацію пухлинних клітин була підтверджена *in vitro* та *in vivo*. Автори припустили ключову роль IL-6, що продукується NIH3T3/Src клітинами, в M2 поляризації [54].

У дослідженні Wei et al. [55], встановлено, що IL-6, який продукується пухлиноасоційованими макрофагами активує JAK2/STAT3 шлях, що призводить до пригнічення пухлинного супресора miR-506-3p у клітинах КР. Це, в свою чергу, викликає посилення експресії транскрипційного фактора FoxQ1, який регулює ЕМП за допомогою індукції експресії мезенхімальних генів. Таким чином, активація макрофагальним IL-6 STAT3/miR-506-3p/FoxQ1 осі призводить до індукції ЕМП і посилення міграції та інвазії клітин КР.

У дослідженні Zhang et al. [56] було встановлено, що мезенхімальні стовбурові клітини кістковомозкового походження (BM-MSC) присутні в ПМО і беруть участь у стимулюванні зростання пухлини. MSC, ізольовані з тканин КР людини, збільшували міграцію та інвазію клітин КР *in vitro* шляхом індукції ЕМП, а також посилювали ріст і метастазування КР *in vivo*. Автори показали, що IL-6 був найбільш високо експресуючим цитокіном у КС MSC і сприяв прогресуванню КР за допомогою активації IL-6/JAK2/STAT3 сигналу.

Стромальні фібробласти пухлини є важливими регуляторами пухлинного прогресування, в тому числі ангіогенезу. Показано, що IL-6, який вивільняється фібробластами, має вирішальне значення для пухлинного ангіогенезу. *In vitro* встановлено, що стромальні фібробласти продукували істотно більші кількості цитокіну, ніж клітини ліній КР. IL-6 посилював експресію мРНК і білка ангіогенного фактора VEGFA фібробластами і практично не впливав на експресію цього фактора в клітинах ліній КР. *In vivo*, у nude мишей, яким підшкірно було імплантовано клітини раку товстої кишки COLM5, блокування сигналу IL-6 у стромальних клітинах було ефективнішим у пригніченні ангіогенезу, ніж блокування сигналу в ракових клітинах ксенотрансплантатів [57].

Цитокіни IL-6 і IL-8, які секретуються міофібробластами ПМО, можуть сприяти збільшенню популяції стовбурових клітин КР. Клітини Caco-2 (імморталізовані клітини лінії колоректальної аденокарциноми людини), культивовані в КС перикрипталічних міофібробластів 18Co, показали значне збільшення CD133⁺CD44⁺-клітин і експресії HES1 у порівнянні з культивованими у звичайних середовищах. 18Co-КС містила більші кількості IL-6 та IL-8 в порівнянні з рівнями у звичайних середовищах. Індуковане 18Co-КС зростання кількості

Tumor-infiltrating macrophages play an important role in tumor development. The functions of macrophages in TME are determined by their phenotype. M1 macrophages are involved in the inflammatory response and antitumor immune response, while M2 macrophages have anti-inflammatory and protumorigenic activity. To assess the role of IL-6 in the polarization of macrophages toward the M2 phenotype, the NIH3T3/Src cell line was used as an *in vitro* model of tumor microenvironment of CRC. The conditioned medium (CS) of this cell line was able to induce the polarization of primary bone marrow macrophages and Ana-1 cells of the mouse macrophage line towards M2 phenotype. The ability of polarized Ana-1 macrophages to induce tumor cell proliferation was confirmed *in vitro* and *in vivo*. The authors suggested the key role of IL-6 produced by NIH3T3/Src cells in M2 polarization [54].

In a study by Wei et al. [55], it was found that IL-6, which is produced by tumor-associated macrophages activates the JAK2/STAT3 pathway, which leads to inhibition of the tumor suppressor miR-506-3p in CRC cells. This, in turn, causes an increase in the expression of the transcription factor FoxQ1, which regulates EMT by inducing the expression of mesenchymal genes. Thus, the activation of STAT3/miR-506-3p/FoxQ1 axis by IL-6 of macrophages leads to the induction of EMT and increased migration and invasion of CRC cells.

In a study by Zhang et al. [56], it was found that bone marrow derived mesenchymal stem cells (BM-MSC) are present in TME and are involved in stimulating of tumor growth. MSCs isolated from human CRC tissues increased the migration and invasion of CRC cells *in vitro* by EMT induction, and enhanced the growth and metastasis of CRC *in vivo*. The authors showed that IL-6 was the most highly expressed cytokine in MSCs and contributed to the progression of CRC by activating the IL-6/JAK2/STAT3 signal.

Tumor stromal fibroblasts are important regulators of tumor progression, including angiogenesis. It has been shown that IL-6, which is released by fibroblasts, is crucial for tumor angiogenesis. *In vitro*, stromal fibroblasts were found to produce significantly more cytokine than CRC cells. IL-6 enhanced the expression of mRNA and protein of angiogenic factor VEGFA by fibroblasts and had virtually no effect on the expression of this factor in cells of CRC lines. *In vivo*, in nude mice which were implanted subcutaneously with COLM5 colon cancer cells, blocking the IL-6 signal in stromal cells was more effective in inhibiting angiogenesis than blocking the signal in xenograft cancer cells [57].

IL-6 and IL-8, which are secreted by TME myofibroblasts, may increase the population of CRC stem cells. Caco-2 cells (immortalized human colorectal adenocarcinoma cells) cultured in CS of 18Co pericryptal myofibroblasts 18Co showed a significant increase of CD133⁺CD44⁺-cells and HES1 expression compared to those cultured in conventional media. 18Co-CS contained higher amounts of IL-6 and IL-8 compared to levels in conventional media. The 18Co-CS-induced increase in CD133⁺CD44⁺-cells was inhibited by neutralizing antibodies to IL-6 and IL-8 [58]. Wang et al. [59] showed that IL-6 can induce stem cell stemness of colon cancer cells in an FRA1-dependent manner. The IL-6/STAT3 signaling pathway induces deacetylation of Fos-related antigen 1 (FRA1) by the Lys-116 residue located in its DNA binding domain, causing an increase in FRA1

CD133⁺CD44⁺-клітин пригнічувалось нейтралізуючими IL-6 і IL-8 антитілами [58]. Wang et al. [59] показали, що IL-6 може індукувати стовбуровість пухлинних клітин товстого кишківника залежним від Fos пов'язаного антигену (FRA1) способом. IL-6/STAT3 сигнальний шлях призводить до індукції деацетилювання FRA1 по залишку Lys-116, розташованому в його ДНК-зв'язуючому домені, що викликає збільшення транскрипційної активності FRA1 і подальшої трансактивації експресії NANOG, який відіграє центральну роль в регулюванні стовбурових пухлинних клітин.

Цитокін IL-6 здійснює також імуносупресорні ефекти, які сприяють виходу клітин КР з-під імунного нагляду в ПМО. Активация IL-6/STAT3 сигнального каскаду в ДК викликала зниження антигенпрезентуючої здатності та пригнічення антигенспецифічних хелперних і цитотоксичних Т-клітинних відповідей *in vitro* та IL-12-залежним способом [60]. У дослідженні Ohno et al. [61] у IL-6-дефіцитних мишей, яким підшкірно імплантували клітини карциноми товстого кишківника CT26, спостерігали більше накопичення зрілих ДК, хелперних, цитотоксичних та IFN- γ -продукуючих Т-клітин. Рівень зростання пухлин був значно знижений у мишей з дефіцитом IL-6 у порівнянні з мишами дикої типу. Такий ефект нівелювався виснаженням CD8⁺-Т-клітин. На моделі КР у мишей показано, що вплив IL-6 на метастатичну колонізацію пухлинних клітин опосередковано імуносупресивною дією цитокінів. Встановлено, що експресія IL-12 CD11⁺-ДК, а також кілерні функції CD8⁺-Т-клітин, ізольованих з метастазів печінки, були вище у IL-6-дефіцитних мишей. Нейтралізація IL-12 суттєво посилювала метастатичну колонізацію пухлинних клітин і пригнічувала кілерну функцію пухлиноінфільтруючих CD8⁺-Т-клітин. У IL-6-дефіцитних мишей також зареєстрована посилена IFN-AR1-опосередкована передача сигналів інтерферону I типу, яка сприяла підвищенню експресії PD-L1 і головного комплексу гістосумісності класу I на CT26 клітинах. Блокада IFN-AR1-опосередкованого сигналу викликала збільшення метастатичної колонізації печінки [62].

Терапевтичні стратегії, спрямовані на сигнальний шлях IL-6

Враховуючи важливу роль IL-6 у розвитку КР, терапевтичні засоби, спрямовані на IL-6-опосередкований сигнальний шлях, можуть виявитися ефективними у лікуванні хворих на КР. Ці засоби включають блокуючі моноклональні антитіла, які безпосередньо діють на IL-6 або IL-6R, а також низькомолекулярні сполуки, що впливають на цитокінову рецепторну передачу сигналів через gp130 та JAK-STAT.

На доклінічних моделях солідних пухлин силтуксимаб, моноклональне антитіло до IL-6, продемонстрував протипухлинну ефективність у лікуванні раку яєчників [63], простати [64] і легені [65]. Однак у клінічних випробуваннях I–II фаз за участю пацієнтів із розповсюдженими стадіями захворювань на КР, рак голови та шиї, легені, яєчників та підшлункової залози клінічну ефективність препарату виявлено не було [66]. Первинною кінцевою точкою дослідження була повна відповідь, часткова відповідь або стабілізація захворювання понад шести тижнів. Тільки у 5 із 84 пацієнтів (35 з яких хворіли на КР) стабілізація захворювання зберігалась протягом означеного строку. Аналіз цих результатів дає можливість зробити висновок, що інгібування окремих цитокінів може мати обмежену

transcriptional activity and subsequent transactivation of NANOG expression, which plays a central role in stemness regulation of tumor cells.

IL-6 also has immunosuppressive effects that promote the escape of CRC cells from immune surveillance in TME. Activation of the IL-6/STAT3 signaling in DC caused a decrease in antigen-presenting ability and inhibition of antigen-specific helper and cytotoxic T cell responses *in vitro* and *in vivo* by IL-12-dependent pathway [60]. In a study by Ohno et al. [61] in IL-6-deficient mice which were implanted subcutaneously with colon carcinoma CT26 cells, a greater accumulation of mature DC, helper, cytotoxic and IFN- γ -producing T cells was observed. Tumor growth was significantly reduced in IL-6 deficient mice compared to wild-type mice. This effect was prevented by CD8⁺-T cells depletion. In mouse model of CRC, it was shown that the effect of IL-6 on metastatic colonization of tumor cells is mediated by the immunosuppressive action of cytokine. It was found that the expression of IL-12 by CD11⁺-DC, as well as the killer functions of CD8⁺-T-cells isolated from liver metastases were higher in IL-6-deficient mice. Neutralization of IL-12 significantly enhanced metastatic colonization of tumor cells and inhibited the killer function of tumor-infiltrating CD8⁺-T-cells. In IL-6-deficient mice, enhanced IFN-AR1-mediated type I interferon signaling was also recorded, which led to increased expression of PD-L1 and main histocompatibility complex class I on CT26 cells. Blockade of IFN-AR1-mediated signal caused an increase in metastatic liver colonization [62].

Therapeutic strategies targeting IL-6 signaling

Given the important role of IL-6 in the development of CRC, therapeutic agents aimed at the IL-6-mediated signaling may be effective in the treatment of patients with CRC. These agents include blocking monoclonal antibodies that act directly on IL-6 or IL-6R, as well as low molecular weight compounds that affect cytokine receptor signaling via gp130 and JAK-STAT.

In preclinical models of solid tumors, siltuximab, a monoclonal antibody to IL-6, has demonstrated antitumor efficacy in ovarian [63], prostate [64], and lung cancer [65]. However, in phase I–II clinical trials involving patients with advanced disease, including CRC, head and neck cancer, lung, ovarian, and pancreatic cancer, clinical efficacy of the drug was not detected [66]. The primary endpoint of the study was complete response, partial response, or disease stabilization for more than 6 weeks. Only in 5 of 84 patients (35 of whom were patients with CRC) stabilization of the disease was maintained during this period. These results suggest that inhibition of individual cytokines may have limited clinical benefit in patients with CRC, as cytokine signals often overlap. Thus, IL-6 performs its prooncogenic function through the STAT3 signaling pathway, which is also triggered by many other cytokines. Therefore, combined approaches

клінічну користь у пацієнтів з КР, оскільки сигнали цитокінів часто перекриваються. Так, IL-6 здійснює свою проонкогенну функцію через сигнальний шлях STAT3, який запускається також безліччю інших цитокінів. Отже комбіновані підходи, спрямовані на сукупність цитокінів або сигнальні молекули, що лежать нижче в сигнальних каскадах, у поєднанні з хімотерапією або блокадою імунних контрольних точок, можуть виявитися більш ефективними. Підвищенню ефективності терапії також сприятиме ідентифікація надійних біомаркерів, які дозволяють прогнозувати відповідь на терапію.

У дослідженні *in vitro*, блокада IL-6-нейтралізуючими антитілами посилювала хіміочутливість пухлинних клітин лінії LoVo до карбоплатину, про що свідчило посилення апоптозу пухлинних клітин, а також запобігала індукованій карбоплатином активації STAT3. Антитіла до IL-6 і карбоплатин проявляли синергетичний ефект щодо зниження експресії цикліну D1 і підвищення активності каспази-3 у пухлинних клітинах [67].

Терапевтична ефективність антитіл, що нейтралізують IL-6R, показана *in vitro* на IL-6-стимульованих клітинах карциноми товстого кишківника SW480. Антитіла до IL-6R запобігали індукованому IL-6 посиленню клоногенності та інвазивності пухлинних клітин. За дії антитіл пригнічувалась експресія MMP-2 та MMP-9, пов'язаних з пухлинною інвазивністю при КР. Часткову здатність знижувати ефекти, викликані IL-6, проявляли також інгібітори MAPK і PI3K. Отже індукція IL-6 клоногенного росту та інвазивності може бути опосередкована активацією Ras/MAPK та PI3K/AKT сигнальних шляхів [68].

Тоцилізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, яке розпізнає IL-6R, порушує як класичний, так і трансигнальний шляхи передачі сигналу. Препарат рекомендований для лікування запального артриту, ювенільного ідіопатичного артриту, хвороби Стілла у дорослих, мультицентричної хвороби Кастлемана, синдрому вивільнення цитокінів, в тому числі пов'язаного з CAR T-клітинною терапією, і гігантоклітинного артеріїту.

Досліджень протипухлинних ефектів тоцилізумабу при КР не проводили. При внутрішньовенних ін'єкціях тоцилізумабу (двічі на тиждень протягом 12 тижнів) пацієнтам з активною хворобою Крона, які мають підвищений ризик розвитку КР, клінічну відповідь на лікування спостерігали у 80 % хворих у порівнянні з 31 % пацієнтів, які отримували плацебо. Тільки у 20 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, наставала ремісія [69]. У запланованому дослідженні Ib стадії (NCT03866239), метою якого є оцінка безпеки, ефективності, фармакокінетики та імуногенності цибісатамабу в комбінації з атезолізумабом після попереднього лікування обінутузумабом, пацієнти з IV стадією мікросателітно стабільного метастатичного КР, чії пухлини мають високу експресію CEACAM 5 і які прогресували після проведення двох або більше курсів хімотерапії, будуть отримувати внутрішньовенні ін'єкції тоцилізумабу для купірування побічних ефектів протипухлинного лікування. Результати дослідження очікуються в лютому 2022 року.

Гібридний білок sgp130Fc, отриманий шляхом злиття позаклітинної частини gp130 з Fc ділянкою IgG1 людини, є селективним інгібітором трансигналіну і має багаторазово вищий інгібуючий потенціал у порівнянні з природним sgp130. Показано, що блокування трансигналу за допомогою sgp130Fc, знижує рівень

targeting a set of cytokines or signaling molecules that lie lower in the signaling cascades, in combination with chemotherapy or blockade of immune checkpoints, may be more effective. The identification of reliable biomarkers that will predict the response to therapy will also increase the effectiveness of therapy.

In an *in vitro* study, blockade by IL-6-neutralizing antibodies increased the chemosensitivity of LoVo tumor cells to carboplatin, as evidenced by increased apoptosis of tumor cells, and prevented carboplatin-induced STAT3 activation. Antibodies to IL-6 and carboplatin showed a synergistic effect in reducing cyclin D1 expression and increasing the activity of caspase-3 in tumor cells [67].

The therapeutic efficacy of IL-6R neutralizing antibodies has been demonstrated *in vitro* on IL-6-stimulated colon carcinoma cells SW480. Antibodies to IL-6R prevented IL-6-induced enhancement of clonogenicity and invasiveness of tumor cells. The expression of MMP-2 and MMP-9 associated with tumor invasiveness in CRC was inhibited by the action of antibodies. MAPK and PI3K inhibitors also showed a partial ability to reduce the effects caused by IL-6. Therefore, the induction clonogenic growth and invasiveness by IL-6 may be mediated by activation of Ras/MAPK and PI3K/Akt signaling pathways [68].

Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody that recognizes IL-6R and disrupts both classical and transsignaling pathways. The drug is recommended for the treatment of inflammatory arthritis, juvenile idiopathic arthritis, Still's disease in adults, multicentric Castleman's disease, cytokine release syndrome, including associated with CAR T-cell therapy, and giant cell arteritis.

Studies of the antitumor effects of tocilizumab in CRC have not been performed. With intravenous injections of tocilizumab (twice a week for 12 weeks) in patients with active Crohn's disease who were at increased risk of CRC developing, a clinical response to treatment was observed in 80 % of patients compared with 31 % of patients receiving placebo. Only 20 % of patients receiving tocilizumab experienced remission [69]. In a planned Stage Ib study (NCT03866239), the purpose of which to evaluate the safety, efficacy, pharmacokinetics, and immunogenicity of cibisatamab in combination with atezolizumab administered after pretreatment with obinutuzumab in patients with Stage IV microsatellite stable metastatic CRC whose tumors have high CEACAM5 expression and who have progressed on two or more chemotherapy regimens, patients will receive intravenous injections of tocilizumab to alleviate the side effects of anticancer treatment. The results of the study are expected in February 2022.

The hybrid protein sgp130Fc, obtained by fusion of the extracellular portion of gp130 with the Fc region of human IgG1, is a selective inhibitor of transsignaling and has many times higher inhibitory potential compared to native sgp130. It has been shown that blocking of transsignaling with sgp130Fc reduces the growth or formation of tumors in preclinical models of colon [33], lung [70] and pancreatic cancer [71]. Analysis of colon tumors formation in 20 weeks after the start of their induction by the alkylating mutagen azoxymethane (AMO) showed the appearance of several large tumors in the colon of wild-type mice and only small lesions in transgenic sgp130Fc mice [33].

зростання або утворення пухлин на доклінічних моделях раку товстого кишківника [33], легень [70] і підшлункової залози [71]. Аналіз утворення пухлин товстого кишківника через 20 тижнів після початку їх індуkcії алкілюючим мутагеном азоксиметаном (АМО) показав появу декількох великих пухлин у товстій кишці мишей дикого типу і тільки невеликі ушкодження у трансгенних sgp130Fc мишей [33].

Препарат оламкіцепт (sgp130Fc) піддано клінічним випробуванням у хворих на запальні захворювання кишківника. Згідно з результатами проспективного випробування 2а фази (FUTURE) за участю 16 пацієнтів з активним виразковим колітом, оламкіцепт добре переносився і викликав клінічну відповідь у 44 % і клінічну ремісію у 19 % пацієнтів. Клінічна ефективність збігалася зі зниженням рівня фосфорильованого STAT3 [72].

Низка досліджень присвячена оцінці ефективності інгібіторів JAK при КР. У ранніх доклінічних дослідженнях тестували AZD1480, інгібітор JAK1 та JAK2. Дослідження з використанням клітин ліній КР людини (HCT116, HT29 і SW480) показали, що AZD1480 ефективно запобігав конститутивному та індукованому IL-6 фосфорильованню JAK2 та STAT-3, а також справляв протипухлинну дію за рахунок зниження проліферації і збільшення апоптозу в клітинах КР. Пригнічення канцерогенезу супроводжувалося зменшенням кількості фосфорильованого JAK2 і фосфорильованого STAT3, а також зниженням експресії генів-мішеней STAT3, таких як c-Мус, циклін D2 і IL-6 [73]. Однак тестування інгібітора в І фазі клінічного дослідження у пацієнтів із солідними пухлинами виявило високий ризик неврологічних побічних ефектів після лікування AZD1480, включаючи запаморочення, занепокоєння, атаксію, втрату пам'яті, галюцинації та зміни поведінки, що вимагало припинення подальшого випробування цього препарату [74].

Ефекти пакритинібу, інгібітора JAK2, оцінювали в дослідженні, що включало пацієнтів із метастатичним КР, рефрактерним як мінімум до двох стандартних ліній терапії. Пакритиніб в дозі 400 мг на день хворі отримували перорально безперервно 28-денним циклом. Досліджували 11 пацієнтів, у семи з яких оцінювали відповідь на терапію. Середній вихідний рівень С-реактивного білка становив 12,1 (2,1–14,7) мг/л. У одного пацієнта була стабілізація захворювання через вісім тижнів терапії відповідно до критеріїв RECIST, у шести осіб захворювання прогресувало. Побічних ефектів 4-го або 5-го ступеня під час дослідження не спостерігали. Побічні ефекти 2-ї і нижчих стадій відповідали зазначеним у попередніх випробуваннях пакритинібу. Випробування було припинено до завершення планового набору внаслідок відсутності позитивної відповіді на лікування [75].

Incyte Corporation провела клінічне випробування, в якому тестували ефективність комбінації руксолітинібу, селективного інгібітора JAK1/JAK2 з регорафенібом, мультикіназним інгібітором, для лікування рефрактерного метастатичного КР. Відмінностей загальної виживаності або виживаності без прогресування, порівняно з плацебо і регорафенібом, встановлено не було [76].

Результати клінічного випробування застосування руксолітинібу в поєднанні з траметинібом, інгібітором кінази мітоген-активованої протеїнкінази 1 (MEK1) та MEK2 при RAS-мутантному КР (NCT04303403) ще не опубліковані. Метою дослідження є оцінка безпеки і переносимості комбінації препаратів, а також загальної та безрецидивної виживаності. Очікуються також

Olamkicept (sgp130Fc) is undergoing clinical trials in patients with inflammatory bowel diseases. According to the results of a prospective Phase 2a trial (FUTURE) involving 16 people with active ulcerative colitis, olamkicept was well tolerated and induced clinical response in 44 % and clinical remission in 19 % of patients. Clinical efficacy coincided with a reduction of phosphorylated STAT3 level [72].

A number of studies have evaluated the effectiveness of JAK inhibitors in CRC. In early preclinical studies, AZD1480, a JAK1 and JAK2 inhibitor, was tested. Studies using human CRC cells (HCT116, HT29 and SW480) showed that AZD1480 effectively prevented the constitutive and IL-6-induced phosphorylation of JAK2 and STAT-3 and had an antitumor effect due to reducing proliferation and increasing apoptosis in CRC cells. Inhibition of carcinogenesis was accompanied by a decrease in the amount of phosphorylated JAK2 and phosphorylated STAT3, as well as a decrease in the expression of STAT3 target genes such as c-Myc, cyclin D2 and IL-6 [73]. However, inhibitor testing in a phase I clinical trial in patients with solid tumors revealed a high risk of neurological side effects after treatment with AZD1480, including dizziness, anxiety, ataxia, memory loss, hallucinations, and behavior changes requiring discontinuation of further trials of this drug [74].

The effects of pacritinib, a JAK2 inhibitor, were evaluated in a study involving patients with metastatic CRC refractory to at least two standard lines of therapy. Patients received pacritinib orally at a dose of 400 mg per day continuously for 28 days. Eleven patients were included in the study, seven of whom were evaluated for response to therapy. Median baseline C-reactive protein level was 12.1 (2.1–14.7) mg/L. One patient had stable disease at eight weeks by RECIST criteria and six progressed. There were no grade 4 or 5 adverse events during the study. The grade 2 and lower adverse events were consistent with prior pacritinib trials. The trial was discontinued prior to reaching the planned accrual due to lack of treatment benefit [75].

Incyte Corporation conducted a clinical trial in which the effectiveness of a combination of ruxolitinib, a selective JAK1/JAK2 inhibitor, with regorafenib, a multi-kinase inhibitor, for the treatment of refractory metastatic CRC was tested. No differences in overall or progression-free survival compared with placebo and regorafenib were found [76].

The results of a clinical trial of ruxolitinib in combination with trametinib, an inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MEK1) MEK1 and MEK2, in RAS-mutant CRC (NCT04303403) have not yet been published. The aim of the study was to assess the safety and tolerability of the drug combination, as well as overall and progression free survival. The results of a phase I clinical trial of itacinib, a selective JAK1 inhibitor, in combination with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic solid tumors, including CRC (NCT02646748), are also expected.

Another therapeutic target of the IL-6-dependent signaling pathway is STAT3. OPB-31,121, an inhibitor with a high affinity for the SH2 domain of STAT3, has shown significant antitumor activity in preclinical studies [77]. The results of a phase I clinical trial that included patients with advanced CKC showed that OPB-31,121 is a safe and well tolerated drug with good antitumor activity. Most of the side effects associated

результати I фази клінічного випробування ітацинібу, селективного інгібітора JAK1, у комбінації з пембролізумабом у хворих на поширені або метастатичні солідні пухлини, включно КР (NCT02646748).

Ще однією терапевтичною мішенню IL-6-залежного сигнального шляху є STAT3. OPB-31,121, інгібітор, що має високу спорідненість до SH2 домену STAT3, продемонстрував значну протипухлинну активність у доклінічних дослідженнях [77]. Результати клінічного випробування I фази, яке включало пацієнтів із поширеним КР, показали, що OPB-31,121 є безпечним і добре переносимим препаратом із хорошою протипухлинною активністю. Більшість побічних явищ, пов'язаних з терапією, були 1–2-го ступеня, максимальна переносима доза склала 800 мг/день [78].

AZD9150, антисенсовий олігонуклеотид STAT3, індукує руйнування мРНК STAT3 або пригнічує його трансляцію і є єдиною антисенсовою молекулою STAT3, що увійшла у клінічні випробування [79]. Онкологічний центр Андерсона (Техас, США) запустив II фазу випробування ефективності AZD9150 в комбінації з дурвалумабом, антитілом до ліганда білка запрограмованої клітинної смерті (PDL-1), у лікуванні пацієнтів з КР (NCT02983578). Завершення випробування очікується в березні 2021 року. TTI-101, пероральний інгібітор STAT3, розроблений Tvardi Therapeutics, як показано в доклінічних дослідженнях, пригнічує ріст різних солідних пухлин у мишей, включаючи рак печінки, грудної залози, легень, голови і шиї. Була проведена I фаза випробування TTI-101 для лікування поширених солідних пухлин, зокрема КР (NCT03195699). Новий STAT3 інгібітор, бруцеантинол, пригнічує ДНК-зв'язуючу здатність STAT3, блокуючи таким чином IL-6-індуковану активацію STAT3 при КР. Препарат показав потужну протипухлинну активність на моделях КР людини *in vivo* і *in vitro*, але оцінка його протипухлинної ефективності в клінічних випробуваннях ще не проведена [80].

Препарати, які не є специфічними інгібіторами STAT3, а також сполуки природного походження здатні чинити інгібіторну дію на IL-6/STAT3 сигнальний шлях.

У дослідженні *in vitro* Shi et al. [81] показано вплив препарату «Евіста» (ралоксифен HCl) на IL-6/gp130/STAT3 сигнальний шлях і життєздатність ракових клітин. Евіста відомий як селективний модулятор рецепторів естрогену, який використовують для профілактики й лікування остеопорозу, його схвалено для зниження ризику інвазивного раку грудної залози. Було показано, що евіста пригнічує конститутивну активацію STAT3 у лінії клітин раку молочної залози MDB-MB-231, лінії клітин раку товстої кишки HCT116 та лінії клітин множинної мієломи U266. Евіста також інгібує індуковане IL-6 фосфорилування STAT3 в лініях ракових клітин MCF-7, HT29 і MM.1S. Індукція апоптозу виявлялася в MDA-MB-231, HCT116 і U266 лініях клітин, про що свідчило збільшення активності каспази-3. Обробка MDA-MB-231, HCT116 і SUM159 клітин ралоксифеном протягом 24 годин приводила до зниження їх життєздатності дозозалежним чином. Ці результати припускають можливість застосування евісти як хемопревентивного засобу в онкологічних хворих.

Встановлено також вплив антидіабетичного препарату «Метформін», протипухлинні ефекти якого добре відомі, на IL-6/STAT3 шлях. *In vitro* метформін пригнічував ефект IL-6 на ЕМП при КР, а також знижував IL-6-індуковане збільшення рухливості, інвазивності клітин та експресії MMP9. Фосфорилу-

with therapy were grade 1 or 2, the maximum tolerated dose was 800 mg/day [78].

AZD9150, the antisense oligonucleotide STAT3, induces the destruction of STAT3 mRNA or inhibits its translation and is the only STAT3 antisense molecule included in clinical trials [79]. The M.D. Anderson Cancer Center launched a Phase II clinical trial of AZD9150 in combination with durvalumab, antibody to programmed cell death ligand 1 (PDL-1), in patients with CRC (NCT02983578), and the trial is expected to end in March 2021. (NCT02983578). TTI-101, an oral STAT3 inhibitor developed by Tvardi Therapeutics, has been shown in preclinical studies to inhibit the growth of variety of solid tumors in mice, including liver, breast, lung, head and neck cancers. Phase I trial of TTI-101 was performed for the treatment of common solid tumors, including CD (NCT03195699). A Phase I trial of TTI-101 for the treatment of advanced solid tumors, including CRC, has been carried out (NCT03195699). The novel STAT3 inhibitor, bruceantanol, inhibits the DNA-binding capacity of STAT3, thus blocking IL-6-induced activation of STAT3 in CRC. The inhibitor showed potent antitumor activity in human CRC models *in vivo* and *in vitro*, but evaluation of its antitumor efficacy in clinical trials has not yet been carried [80].

Drugs that are not specific STAT3 inhibitors, as well as compounds of natural origin are also able to have an inhibitory effect on the IL-6/STAT3 signaling pathway.

An *in vitro* study by Shi et al [81] showed the effect of Evista (raloxifene HCl) on the IL-6/gp130/STAT3 signaling pathway and cancer cell viability. Evista is known as a selective estrogen receptor modulator, used to prevent and treat osteoporosis and approved to reduce the risk of invasive breast cancer. Evista has been shown to inhibit constitutive STAT3 activation in breast cancer cell line MDB-MB-231, colon cancer cell line HCT116 and multiple myeloma cancer cell line U266. Evista also inhibited phosphorylation of STAT3 induced by IL-6 in MCF-7, HT29 and MM.1S cancer cell lines. Induction of apoptosis was detected in MDA-MB-231, HCT116 and U266 cell lines, as evidenced by increased activity of caspase-3. Treatment of MDA-MB-231, HCT116 and SUM159 cells with raloxifene for 24 hours reduced their viability in a dose-dependent manner. These results suggest the possibility of using Evista as a chemopreventive agent in cancer patients.

The effect of the antidiabetic drug Metformin, whose antitumor effects are well known, on the IL-6/STAT3 pathway has also been established. *In vitro* metformin reduced the effect of IL-6 on EMT in CRC, as well as decreased IL-6-induced increases in cell motility, invasiveness and MMP-9 expression. STAT3 phosphorylation induced by IL-6 was also blocked by metformin [82].

The antitumor effects of some compounds of natural origin may be mediated by regulation of the IL-6/STAT3 pathway. Intragastrically administered isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, inhibited IL-6 signaling in mice with the AOM/DSS model of colitis-associated cancer and prevented macrophage polarization into the M2-like phenotype in part through the IL-6/STAT3 pathway [83]. The study by Do et al. [84] showed that the chemopreventive effect of balsalazide (a prodrug of 5-aminosalicylic acid) and the probiotic agent VSL#3 against colitis-associated cancer is mediated by inhibition of the IL-6/STAT3 pathway. Silibinin, a natural polyphenolic flavonoid of milk thistle, also has chemopreventive

вання STAT3, індукване IL-6, також блокувалось метформіном [82].

Протипухлинні ефекти деяких сполук природного походження можуть бути опосередковані регуляцією IL-6/STAT3 шляху. Внутрішньошлунково введений ізоліквіритигенін, флавоноїд із солодки, пригнічував передачу сигналів IL-6 у мишей з AOM/DSS моделлю коліт-асоційованого раку і запобігав поляризації макрофагів у M2-подібний фенотип частково через IL-6/STAT3 шлях [83]. Дослідження Do et al. [84] показало, що хемопревентивна дія балсалазиду (проліки 5-аміносалицилової кислоти) і пробіотичного агента VSL#3 щодо коліт-асоційованого раку опосередковано пригніченням IL-6/STAT3 шляху. Хемопревентивні властивості має також силібінін, природний поліфенольний флавоноїд розторопші. Силібінін зменшував кількість і розмір пухлин у AOM/DSS мишей, знижував продукцію прозапальних цитокінів, послаблював порушення бар'єру слизової оболонки товстої кишки. Препарат пригнічував фосфорилування STAT3 в лініях пухлинних клітин кишківника і тканинах товстого кишківника AOM/DSS мишей [85]. Порушення JAK2/STAT3 передачі сигналів α -гедерином, водорозчинним пентациклічним тритерпеноїдним сапоніном, що міститься в насінні *Nigella sativa* і листі *Hedera helix*, призводило до пригнічення IL-6-індукованої ЕМП у клітинах раку товстого кишківника SW620. Молекулярні дослідження показали, що α -гедерин інгібував фосфорилування JAK2 і STAT3, а також зупиняв ядерну транслокацію фосфорильованого STAT3 в оброблених IL-6 клітинах SW620 [86].

properties. Silibinin reduced the number and size of tumors in AOM/DSS mice, decreased the production of pro-inflammatory cytokines, attenuated the impairment of colonic mucosal barrier. The drug inhibited STAT3 phosphorylation in intestinal tumor cell lines and colon tissues of AOM/DSS mice [85]. Disruption of JAK2/STAT3 signaling by α -hederin, a water-soluble pentacyclic triterpenoid saponin contained in *Nigella sativa* seeds and *Hedera helix* leaves, resulted in inhibition of IL-6-induced EMT in SW620 colon cancer cells. Molecular studies have shown that α -hederin inhibited the phosphorylation of JAK2 and STAT3, and halted the nuclear translocation of phosphorylated STAT3 in IL-6-treated SW620 cells [86].

ВИСНОВКИ

Підвищена експресія IL-6 ідентифікована у багатьох типах онкологічних захворювань, включаючи колоректальний рак. Високий рівень IL-6 і надмірна активація IL-6-IL-6R осі пов'язані з прогресуванням захворювання і можуть сприяти зниженню ефективності протипухлинного лікування. Отже визначення рівня IL-6 може бути важливим доповненням у оцінці ризику онкологічного захворювання та при аналізі прогнозу КР з метою прийняття клінічного рішення щодо подальшого лікування. Стратегії, спрямовані на блокування передачі сигналів IL-6, можуть бути потенційно корисні у лікуванні злоякісних новоутворень, передусім як компонент комбінованої терапії. Інгібування IL-6 сигнального шляху може бути корисним для запобігання несприятливим симптомам, пов'язаним з імунотерапією раку, таким як гіпотонія, втома, нудота, озноб і посилення острофазних відповідей. Подальші дослідження необхідні для з'ясування точної ролі класичної передачі сигналу IL-6 і трансигналіngu у патогенезі колоректального раку, оскільки це може створити основи для більш цілеспрямованого пригнічення функцій цього плейотропного цитокіну.

CONCLUSIONS

Elevated IL-6 expression has been identified in many types of cancer, including colorectal cancer. High levels of IL-6 and excessive activation of the IL-6-IL-6R axis are associated with disease progression and may reduce the effectiveness of cancer treatment. Therefore, determining the level of IL-6 can be an important supplement in cancer risk estimation and in analyzing the prognosis of CRC for a clinical decision regarding further treatment. Strategies for blocking IL-6 signaling may be potentially useful in malignancies, most likely as a component of combination therapy. Inhibition of the IL-6 signaling pathway may be useful in preventing adverse symptoms associated with cancer immunotherapy, such as hypotension, fatigue, nausea, chills, and increased acute phase responses. Further research is needed to elucidate the exact role of classical IL-6 signaling and transsignaling in the pathogenesis of colorectal cancer, as this may provide a basis for more targeted inhibition of the functions of this pleiotropic cytokine.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>
2. Fornaro R., Caratto M., Caratto E. et al. Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease: The Need for a Real Surveillance Program. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016. Vol. 15, № 3. P. 204–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.02.002>

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. (In English). URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>
2. Fornaro R, Caratto M, Caratto E et al. Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease: The Need for a Real Surveillance Program. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016;15(3):204–12. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.02.002>

3. Teimoorian F., Ranaei M., Hajian Tilaki K. et al. Association of Helicobacter pylori Infection with Colon Cancer and Adenomatous Polyps. *Iranian Journal of Pathology*. 2018. Vol. 13, № 3. P. 325–332. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322532/pdf/ijp-13-325.pdf>
4. Wang R., Leong R. W. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: A review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, № 27. P. 8783–8789. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8783>
5. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International Immunology*. 2021. Vol. 33, № 3. P. 127–148. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
6. Xu J., Ye Y., Zhang H. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Serum Interleukin-6 in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, № 2. e2502 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718291/>. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002502>
7. Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A., Bhatt A.N. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biology*. 2016. Vol. 37. P. 11553–11572.
8. Heikkilä K., Harris R., Lowe G. et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis. *Cancer Causes and Control*. 2009. Vol. 20. P. 15–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9212-z>
9. Chan A. T., Ogino S., Giovannucci E. L., Fuchs C. S. Inflammatory markers are associated with risk of colorectal cancer and chemopreventive response to anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 799–808. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.041>
10. Zhou B., Shu B., Yang J. et al. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes and Control*. 2014. Vol. 25, № 10. P. 1397–1405. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0445-8>
11. Song M., Wu K., Ogino S. et al. A prospective study of plasma inflammatory markers and risk of colorectal cancer in men. *British Journal of Cancer*. 2013. Vol. 108. P. 1891–1898. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.172>
12. Kakourou A., Koutsoumpa C., Lopez D. S. et al. Interleukin-6 and risk of colorectal cancer: results from the CLUE II cohort and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes and Control*. 2015. Vol. 26, № 10. P. 1449–1460. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0641-1>
13. Zeng J., Tang Z.-H., Liu S., Guo S. S. Clinicopathological significance of overexpression of interleukin-6 in colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 23, № 10. P. 1780–1786. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1780>
14. Hidayat F., Labeda I., Sampetoding S. et al. Correlation of interleukin-6 and C-reactive protein levels in plasma with the stage and differentiation of colorectal cancer: A cross-sectional study in East Indonesia. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021. Vol. 62. P. 334–340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.013>
15. Wang Z., Wu P., Wu D. et al. Prognostic and clinicopathological significance of serum interleukin-6 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2015. Vol. 8. P. 3793–3801. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S93297>
16. De Vita F., Romano C., Orditura M. et al. Interleukin-6 serum level correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2001. Vol. 21, № 1. P. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.1089/107999001459150>
17. Belluco C., Nitti D., Frantz M. et al. Interleukin-6 Blood Level Is Associated With Circulating Carcinoembryonic Antigen and Prognosis in Patients With Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2000. Vol. 7, № 2. P. 133–138. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10434-000-0133-7>
18. Thomsen M., Kersten C., Sorbye H. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as prognostic biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7:75013–22. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12601>
19. Hara M., Nagasaki T., Shiga K. et al. High serum levels of interleukin-6 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the effect on the outcome and the response to chemotherapy plus bevacizumab. *Surgery Today*. 2017. Vol. 47, № 4. P. 483–489. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1404-7>
20. Yeh K. Y., Li Y. Y., Hsieh L. L. et al. Analysis of the effect of serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor levels on survival of patients with colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 40, № 6. P. 580–587. DOI: <https://doi.org/10.1093/jcco/hyq010>
21. Liu Y., Starr M. D., Bulusu A. et al. Correlation of angiogenic biomarker signatures with clinical outcomes in metastatic colorectal cancer patients receiving capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Medicine*. 2013. Vol. 2, № 2. P. 234–242. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.71>
22. Chang P. H., Pan Y. P., Fan C. W. et al. Pretreatment serum interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha levels predict the progression of colorectal cancer. *Cancer Medicine*. 2016. Vol. 5, № 3. P. 426–433. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.602>
23. Olsen J., Kirkeby L. T., Olsen J. et al. High interleukin-6 mRNA expression is a predictor of relapse in colon cancer. *Anticancer Research*. 2015. Vol. 35, № 4. P. 2235–2240.
3. Teimoorian F., Ranaei M., Hajian Tilaki K. et al. Association of Helicobacter pylori Infection with Colon Cancer and Adenomatous Polyps. *Iranian Journal of Pathology*. 2018;13(3):325–32. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322532/pdf/ijp-13-325.pdf>
4. Wang R., Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: A review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(27):8783–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8783>
5. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International Immunology*. 2021;33(3):127–48. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
6. Xu J, Ye Y, Zhang H et al. Diagnostic and Prognostic Value of Serum Interleukin-6 in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2502. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718291/>. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002502>
7. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biology*. 2016;37:11553–72. (In English).
8. Heikkilä K, Harris R, Lowe G et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis. *Cancer Causes and Control*. 2009;20:15–26. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9212-z>
9. Chan AT, Ogino S, Giovannucci EL, Fuchs CS. Inflammatory markers are associated with risk of colorectal cancer and chemopreventive response to anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2011;140:799–808. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.041>
10. Zhou B, Shu B, Yang J et al. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes and Control*. 2014;25(10):1397–405. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0445-8>
11. Song M, Wu K, Ogino S et al. A prospective study of plasma inflammatory markers and risk of colorectal cancer in men. *British Journal of Cancer*. 2013;108:1891–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.172>
12. Kakourou A, Koutsoumpa C, Lopez DS et al. Interleukin-6 and risk of colorectal cancer: results from the CLUE II cohort and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes and Control*. 2015;26(10):1449–60. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0641-1>
13. Zeng J, Tang ZH, Liu S, Guo SS. Clinicopathological significance of overexpression of interleukin-6 in colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(10):1780–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1780>
14. Hidayat F, Labeda I, Sampetoding S et al. Correlation of interleukin-6 and C-reactive protein levels in plasma with the stage and differentiation of colorectal cancer: A cross-sectional study in East Indonesia. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;62:334–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.013>
15. Wang Z, Wu P, Wu D et al. Prognostic and clinicopathological significance of serum interleukin-6 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2015;8:3793–801. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S93297>
16. De Vita F, Romano C, Orditura M et al. Interleukin-6 serum level correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2001;21(1):45–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1089/107999001459150>
17. Belluco C, Nitti D, Frantz M et al. Interleukin-6 Blood Level Is Associated With Circulating Carcinoembryonic Antigen and Prognosis in Patients With Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2000;7(2):133–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10434-000-0133-7>
18. Thomsen M, Kersten C, Sorbye H et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as prognostic biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7:75013–22. (In English). DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12601>
19. Hara M, Nagasaki T, Shiga K et al. High serum levels of interleukin-6 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the effect on the outcome and the response to chemotherapy plus bevacizumab. *Surgery Today*. 2017;47(4):483–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1404-7>
20. Yeh KY, Li YY, Hsieh LL et al. Analysis of the effect of serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor levels on survival of patients with colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2010;40(6):580–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/jcco/hyq010>
21. Liu Y, Starr MD, Bulusu A et al. Correlation of angiogenic biomarker signatures with clinical outcomes in metastatic colorectal cancer patients receiving capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Medicine*. 2013;2(2):234–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.71>
22. Chang PH, Pan YP, Fan CW et al. Pretreatment serum interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha levels predict the progression of colorectal cancer. *Cancer Medicine*. 2016;5(3):426–33. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.602>
23. Olsen J, Kirkeby LT, Olsen J et al. High interleukin-6 mRNA expression is a predictor of relapse in colon cancer. *Anticancer Research*. 2015;35(4):2235–40. (In English).

24. Guo Y, Wang B, Wang T et al. Biological characteristics of IL-6 and related intestinal diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2021. Vol. 17, № 1. P. 204–219. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.51362>
25. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*. 2015. Vol. 16, № 5. P. 448–457. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3153>
26. Riethmueller S., Somasundaram P., Ehlers J. C. et al. Proteolytic Origin of the Soluble Human IL-6R In Vivo and a Decisive Role of N-Glycosylation. *PLoS Biology*. 2017. Vol. 15, № 1. e2000080 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5218472/>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000080>
27. Sahoo A., Im S. H. Interleukin and Interleukin Receptor Diversity: Role of Alternative Splicing. *International Reviews of Immunology*, 2010. Vol. 29, № 1. P. 77–109. DOI: <https://doi.org/10.3109/08830180903349651>
28. Taher M. Y., Davies D. M., Maher J. The role of the interleukin (IL)-6/IL-receptor axis in cancer. *Biochemical Society Transactions*. 2018. Vol. 46, № 6. P. 1449–1462. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20180136>
29. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019. Vol. 50, № 4. P. 1007–1023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>
30. Jostock T., Müllberg J., Ozbek S. et al. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *European Journal of Biochemistry*. 2001. Vol. 268, № 1. P. 160–167. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.01867.x>
31. Heink S., Yogev N., Garbers C. et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic th17 cells. *Nature Immunology*. 2017. Vol. 18, № 1. P. 74–85. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3632>
32. Waldner M. J., Foersch S., Neurath M. F. Interleukin-6 – A Key Regulator of Colorectal Cancer Development. *International Journal of Biological Sciences*. 2012. Vol. 8, № 9. P. 1248–1253. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.4614>
33. Becker C., Fantini M. C., Wirtz S. et al. IL-6 signaling promotes tumor growth in colorectal cancer. *Cell Cycle*. 2005. Vol. 4, № 2. P. 217–220.
34. Schmidt S., Schumacher N., Schwarz J. et al. ADAM17 is required for EGF-R–induced intestinal tumors via IL-6 trans-signaling. *Journal of Experimental Medicine*. 2018. Vol. 215. P. 1205–1225. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20171696>
35. Schumacher N., Rose-John S. ADAM17 Activity and IL-6 Trans-Signaling in Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 11. 1736 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6895846/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11111736>
36. Montalto F. I., De Amicis F. Cyclin D1 in Cancer: A Molecular Connection for Cell Cycle Control, Adhesion and Invasion in Tumor and Stroma. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 12. 2648 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763888/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9122648>
37. Liu L. Q., Nie S. P., Shen M. Y. et al. Tea polysaccharides inhibit colitis-associated colorectal cancer via interleukin-6/STAT3 pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018. Vol. 66, № 17. P. 4384–4393. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00710>
38. Albasri A. M., Elkablawy M. A., Ansari I. A., Alhujaily A. S. Prognostic Significance of Cyclin D1 Over-expression in Colorectal Cancer: An Experience from Madinah, Saudi Arabia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 20, № 8. P. 2471–2476. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.8.2471>
39. Sipos F., Firneisz G., Múzes G. Therapeutic aspects of c-MYC signaling in inflammatory and cancerous colonic diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, № 35. P. 7938–7950. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.7938>
40. Zhang S., Li J., Xie P. et al. STAT3/c-Myc axis-mediated metabolism alternations of inflammation-related glycolysis involve with colorectal carcinogenesis. *Rejuvenation Research*. 2019. Vol. 22, № 2. P. 138–145. DOI: <https://doi.org/10.1089/rej.2018.2089>
41. Wang G., Wang Q., Huang Q. et al. Upregulation of mtSSB by interleukin-6 promotes cell growth through mitochondrial biogenesis-mediated telomerase activation in colorectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. 144, № 10. P. 2516–2528. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31978>
42. Ibrahim M. L., Lu C., Klement J. D. et al. Expression profiles and function of IL6 in polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020. Vol. 69, № 11. P. 2233–2245. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02620-w>
43. Tian Y., Ye Y., Gao W. et al. Aspirin promotes apoptosis in a murine model of colorectal cancer by mechanisms involving downregulation of IL-6-STAT3 signaling pathway. *International Journal of Colorectal Disease*. 2011. Vol. 26, № 1. P. 13–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-010-1060-056>
44. Boidot R., Végran F., Lizard-Nacol S. Transcriptional regulation of the survivin gene. *Molecular Biology Reports*. 2014. Vol. 41, № 1. P. 233–240. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2856-0>
45. Krieg A., Werner T.A., Verde P. E. et al. Prognostic and clinicopathological significance of survivin in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 6. e65338 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065338>
24. Guo Y, Wang B, Wang T et al. Biological characteristics of IL-6 and related intestinal diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2021;17(1):204–19. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.51362>
25. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*. 2015;16(5):448–57. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3153>
26. Riethmueller S, Somasundaram P, Ehlers JC et al. Proteolytic Origin of the Soluble Human IL-6R In Vivo and a Decisive Role of N-Glycosylation. *PLoS Biology*. 2017;15(1):e2000080. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5218472/>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000080>
27. Sahoo A, Im SH. Interleukin and Interleukin Receptor Diversity: Role of Alternative Splicing. *International Reviews of Immunology*, 2010;29(1):77–109. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3109/08830180903349651>
28. Taher MY, Davies DM, Maher J. The role of the interleukin (IL)-6/IL-receptor axis in cancer. *Biochemical Society Transactions*. 2018;46(6):1449–62. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20180136>
29. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007–23. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>
30. Jostock T, Müllberg J, Ozbek S et al. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *European Journal of Biochemistry*. 2001;268(1):160–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.01867.x>
31. Heink S, Yogev N, Garbers C et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic th17 cells. *Nature Immunology*. 2017;18(1):74–85. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3632>
32. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6 – A Key Regulator of Colorectal Cancer Development. *International Journal of Biological Sciences*. 2012;8(9):1248–53. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.4614>
33. Becker C, Fantini MC, Wirtz S et al. IL-6 signaling promotes tumor growth in colorectal cancer. *Cell Cycle*. 2005;4(2):217–20. (In English).
34. Schmidt S, Schumacher N, Schwarz J et al. ADAM17 is required for EGF-R–induced intestinal tumors via IL-6 trans-signaling. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215:1205–25. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20171696>
35. Schumacher N, Rose-John S. ADAM17 Activity and IL-6 Trans-Signaling in Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1736. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6895846/>. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11111736>
36. Montalto FI, De Amicis F. Cyclin D1 in Cancer: A Molecular Connection for Cell Cycle Control, Adhesion and Invasion in Tumor and Stroma. *Cells*. 2020;9(12):2648. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763888/>. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9122648>
37. Liu LQ, Nie SP, Shen MY et al. Tea polysaccharides inhibit colitis-associated colorectal cancer via interleukin-6/STAT3 pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018;66(17):4384–93. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00710>
38. Albasri AM, Elkablawy MA, Ansari IA, Alhujaily AS. Prognostic Significance of Cyclin D1 Over-expression in Colorectal Cancer: An Experience from Madinah, Saudi Arabia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(8):2471–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.8.2471>
39. Sipos F, Firneisz G, Múzes G. Therapeutic aspects of c-MYC signaling in inflammatory and cancerous colonic diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(35):7938–50. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.7938>
40. Zhang S, Li J, Xie P et al. STAT3/c-Myc axis-mediated metabolism alternations of inflammation-related glycolysis involve with colorectal carcinogenesis. *Rejuvenation Research*. 2019;22(2):138–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1089/rej.2018.2089>
41. Wang G, Wang Q, Huang Q et al. Upregulation of mtSSB by interleukin-6 promotes cell growth through mitochondrial biogenesis-mediated telomerase activation in colorectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2019;144(10):2516–28. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31978>
42. Ibrahim ML, Lu C, Klement JD et al. Expression profiles and function of IL6 in polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020;69(11):2233–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02620-w>
43. Tian Y, Ye Y, Gao W et al. Aspirin promotes apoptosis in a murine model of colorectal cancer by mechanisms involving downregulation of IL-6-STAT3 signaling pathway. *International Journal of Colorectal Disease*. 2011;26(1):13–22. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-010-1060-056>
44. Boidot R, Végran F, Lizard-Nacol S. Transcriptional regulation of the survivin gene. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(1):233–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2856-0>
45. Krieg A, Werner TA, Verde PE et al. Prognostic and clinicopathological significance of survivin in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(6):e65338. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065338>

46. Xiong H., Zhang Z. G., Tian X. Q. et al. Inhibition of JAK1, 2/STAT3 signaling induces apoptosis, cell cycle arrest, and reduces tumor cell invasion in colorectal cancer cells. *Neoplasia*. 2008. Vol. 10, № 3. P. 287–297. DOI: <https://doi.org/10.1593/neo.0797173>
47. Niu G., Wright K. L., Huang M. et al. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene*. 2002. Vol. 21, № 13. P. 2000–2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205260>
48. Mohamed S. Y., Mohammed H. L., Ibrahim H. M. et al. Role of VEGF, CD105, and CD31 in the Prognosis of Colorectal Cancer Cases. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2019. Vol. 50, № 1. P. 23–34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12029-017-0014-y>
49. Sun Q., Shang Y., Sun F. et al. Interleukin-6 promotes epithelial-mesenchymal transition and cell invasion through integrin $\beta 6$ upregulation in colorectal cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. Vol. 2020. 8032187 p. URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/8032187/>. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8032187>
50. Liu H., Ren G., Wang T. et al. Aberrantly expressed Fra-1 by IL-6/STAT3 transactivation promotes colorectal cancer aggressiveness through epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis*. 2015. Vol. 36, № 4. P. 459–468. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv017>
51. Holmer R., Wätzig G. H., Tiwari S. et al. Interleukin-6 trans-signaling increases the expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 5 and 6 in colorectal cancer cells. *BMC Cancer*. 2015. Vol. 15. 975 p. URL: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1950-1>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1950-1>
52. Rokavec M., Oner M. G., Li H. et al. IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014. Vol. 124, № 4. P. 1853–1867. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI72443>
53. Tseng-Rogenski S. S., Hamaya Y., Choi D. Y., Carethers J. M. Interleukin 6 alters localization of hMSH3, leading to DNA mismatch repair defects in colorectal cancer cells. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148, № 3. P. 579–589. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.027>
54. Chen L., Wang S., Wang Y. et al. IL-6 influences the polarization of macrophages and the formation and growth of colorectal tumor. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, № 25. P. 17443–17454. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24734>
55. Wei C., Yang C., Wang S. et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis. *Molecular Cancer*. 2019. Vol. 18, № 1. 64 p. URL: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-0976-4>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0976-4>
56. Zhang X., Hu F., Li G. et al. Human colorectal cancer-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Cell Death and Disease*. 2018. Vol. 9, № 2. 25 p. URL: <https://www.nature.com/articles/s41419-017-0176-3>. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0176-3>
57. Nagasaki T., Hara M., Nakanishi H. et al. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *British Journal of Cancer*. 2014. Vol. 110, № 2. P. 469–478. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.748>
58. Kim B., Seo Y., Kwon J.-H. et al. IL-6 and IL-8, secreted by myofibroblasts in the tumor microenvironment, activate HES1 to expand the cancer stem cell population in early colorectal tumor. *Molecular Carcinogenesis*. 2021. Vol. 60, № 3. P. 188–200. DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.23283>
59. Wang T., Song P., Zhong T. et al. The inflammatory cytokine IL-6 induces FRA1 deacetylation promoting colorectal cancer stem-like properties. *Oncogene*. 2019. Vol. 38, № 25. P. 4932–4947. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0763-0>
60. Ohno Y., Kitamura H., Takahashi N. et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2016. Vol. 65, № 2. P. 193–204. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1791-4>
61. Ohno Y., Toyoshima Y., Yurino H. et al. Lack of interleukin-6 in the tumor microenvironment augments type-1 immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy. *Cancer Science*. 2017. Vol. 108, № 10. P. 1959–1966. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.13330>
62. Toyoshima Y., Kitamura H., Xiang H. et al. IL6 Modulates the Immune Status of the Tumor Microenvironment to Facilitate Metastatic Colonization of Colorectal Cancer Cells. *Cancer Immunology Research*. 2019. Vol. 7, № 12. P. 1944–1957. DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0766>
63. Coward J., Kulbe H., Chakravarty P. et al. Interleukin-6 as a therapeutic target in human ovarian cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011. Vol. 17, № 18. P. 6083–6096. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0945>
64. Cavarretta I. T., Neuwirt H., Zaki M. H. et al. Mcl-1 is regulated by IL-6 and mediates the survival activity of the cytokine in a model of late stage prostate carcinoma. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2008. Vol. 617. P. 547–555. DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-69080-3_56
46. Xiong H, Zhang ZG, Tian XQ et al. Inhibition of JAK1, 2/STAT3 signaling induces apoptosis, cell cycle arrest, and reduces tumor cell invasion in colorectal cancer cells. *Neoplasia*. 2008;10(3):287–97. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1593/neo.0797173>
47. Niu G, Wright KL, Huang M et al. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene*. 2002;21(13):2000–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205260>
48. Mohamed SY, Mohammed HL, Ibrahim HM et al. Role of VEGF, CD105, and CD31 in the Prognosis of Colorectal Cancer Cases. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2019;50(1):23–34. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12029-017-0014-y>
49. Sun Q, Shang Y, Sun F et al. Interleukin-6 promotes epithelial-mesenchymal transition and cell invasion through integrin $\beta 6$ upregulation in colorectal cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020:8032187. (In English). URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/8032187/>. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8032187>
50. Liu H, Ren G, Wang T et al. Aberrantly expressed Fra-1 by IL-6/STAT3 transactivation promotes colorectal cancer aggressiveness through epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis*. 2015;36(4):459–68. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv017>
51. Holmer R, Wätzig GH, Tiwari S et al. Interleukin-6 trans-signaling increases the expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 5 and 6 in colorectal cancer cells. *BMC Cancer*. 2015;15:975. (In English). URL: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1950-1>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1950-1>
52. Rokavec M, Oner MG, Li H et al. IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(4):1853–67. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI72443>
53. Tseng-Rogenski SS, Hamaya Y, Choi DY, Carethers JM. Interleukin 6 alters localization of hMSH3, leading to DNA mismatch repair defects in colorectal cancer cells. *Gastroenterology*. 2015;148(3):579–89. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.027>
54. Chen L, Wang S, Wang Y et al. IL-6 influences the polarization of macrophages and the formation and growth of colorectal tumor. *Oncotarget*. 2018;9(25):17443–54. (In English). DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24734>
55. Wei C, Yang C, Wang S et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis. *Molecular Cancer*. 2019;18(1):64. (In English). URL: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-0976-4>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0976-4>
56. Zhang X, Hu F, Li G et al. Human colorectal cancer-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Cell Death and Disease*. 2018;9(2):2p. (In English). URL: <https://www.nature.com/articles/s41419-017-0176-3>. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0176-3>
57. Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H et al. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *British Journal of Cancer*. 2014;110(2):469–78. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.748>
58. Kim B, Seo Y, Kwon JH et al. IL-6 and IL-8, secreted by myofibroblasts in the tumor microenvironment, activate HES1 to expand the cancer stem cell population in early colorectal tumor. *Molecular Carcinogenesis*. 2021;60(3):188–200. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.23283>
59. Wang T, Song P, Zhong T et al. The inflammatory cytokine IL-6 induces FRA1 deacetylation promoting colorectal cancer stem-like properties. *Oncogene*. 2019;38(25):4932–47. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0763-0>
60. Ohno Y, Kitamura H, Takahashi N et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2016;65(2):193–204. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1791-4>
61. Ohno Y, Toyoshima Y, Yurino H et al. Lack of interleukin-6 in the tumor microenvironment augments type-1 immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy. *Cancer Science*. 2017;108(10):1959–66. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.13330>
62. Toyoshima Y, Kitamura H, Xiang H et al. IL6 Modulates the Immune Status of the Tumor Microenvironment to Facilitate Metastatic Colonization of Colorectal Cancer Cells. *Cancer Immunology Research*. 2019;7(12):1944–57. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0766>
63. Coward J, Kulbe H, Chakravarty P et al. Interleukin-6 as a therapeutic target in human ovarian cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(18):6083–96. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0945>
64. Cavarretta IT, Neuwirt H, Zaki MH et al. Mcl-1 is regulated by IL-6 and mediates the survival activity of the cytokine in a model of late stage prostate carcinoma. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2008;617:547–55. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-69080-3_56

65. Song L., Smith M. A., Doshi P. et al. Antitumor efficacy of the anti-interleukin-6 (IL-6) antibody siltuximab in mouse xenograft models of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014. Vol. 9, № 7. P. 974–982. DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000193>
66. Angevin E., Tabernero J., Elez E. et al. A phase III, multiple-dose, dose-escalation study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2014. Vol. 20, № 8. P. 2192–2204. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2200>
67. Wang Z. Y., Zhang J. A., Wu X. J. et al. IL-6 Inhibition Reduces STAT3 Activation and Enhances the Antitumor Effect of Carboplatin. *Mediators of Inflammation*. 2016. Vol. 2016. P. 8026494. URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/8026494/>. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8026494>
68. Hsu C. P., Chen Y. L., Huang C. C. et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody inhibits the progression in human colon carcinoma cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011. Vol. 41, № 3. P. 277–284. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02405.x>
69. Ito H., Takazoe M., Fukuda Y. et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126, № 4. P. 989–996. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.012>
70. Brooks G. D., McLeod L., Alhayani S. et al. IL6 Trans-signaling Promotes KRAS-Driven Lung Carcinogenesis. *Cancer Research*. 2016. Vol. 76, № 4. P. 866–876. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2388>
71. Goumas F. A., Holmer R., Egberts J. H. et al. Inhibition of IL-6 signaling significantly reduces primary tumor growth and recurrences in orthotopic xenograft models of pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*. 2015. Vol. 137, № 5. P. 1035–1046. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29445>
72. Schreiber S., Aden K., Bernardes J. P. et al. Therapeutic IL-6 trans-signaling inhibition by olamkicept (sgp130Fc) in patients with active inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021. URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)00467-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00467-4/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.062/>
73. Wang S. W., Hu J., Guo Q. H. et al. AZD1480, a JAK inhibitor, inhibits cell growth and survival of colorectal cancer via modulating the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Oncology Reports*. 2014. Vol. 32, № 5. P. 1991–1998. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2014.3477>
74. Plimack E. R., Lorusso P. M., McCoon P. et al. AZD1480: a phase I study of a novel JAK2 inhibitor in solid tumors. *Oncologist*. 2013. Vol. 18, № 7. P. 819–820. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0198>
75. Regenbogen T., Chen L., Trinkaus K. et al. Pacritinib to inhibit JAK/STAT signaling in refractory metastatic colon and rectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017. Vol. 8, № 6. P. 985–989. DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.08.16>
76. Fogelman D., Cubillo A., Garcia-Alfonso P. et al. Randomized, double-blind, phase two study of ruxolitinib plus regorafenib in patients with relapsed/refractory metastatic colorectal cancer. *Cancer Medicine*. 2018. Vol. 7, № 11. P. 5382–5393. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1703>
77. Brambilla L., Genini D., Laurini E. et al. Hitting the right spot: mechanism of action of OPB-31121, a novel and potent inhibitor of the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3). *Molecular Oncology*. 2015. Vol. 9, № 6. P. 1194–1206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.02.012>
78. Oh D. Y., Lee S. H., Han S. W. et al. Phase I Study of OPB-31121, an oral STAT3 inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Research Treatment*. 2015. Vol. 47, № 4. P. 607–615. DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2014.249>
79. Lau Y. K., Ramaiyer M., Johnson D. E., Grandis J. R. Targeting STAT3 in cancer with nucleotide therapeutics. *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 11. P. 1681 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896109/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11111681>
80. Wei N., Li J., Fang C. et al. Targeting colon cancer with the novel STAT3 inhibitor bruceantinol. *Oncogene*. 2019. Vol. 38, № 10. P. 1676–1687. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0547-y>
81. Shi W., Yan D., Zhao C. et al. Inhibition of IL-6/STAT3 signaling in human cancer cells using Evista. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017. Vol. 491, № 1. P. 159–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.067>
82. Kang S., Kim B. R., Kang M.-H. et al. Anti-metastatic effect of metformin via repression of interleukin 6-induced epithelial-mesenchymal transition in human. *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 10. e0205449 p. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205449>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205449>
83. Zhao H., Zhang X., Chen X. et al. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, blocks M2 macrophage polarization in colitis-associated tumorigenesis through downregulating PGE2 and IL-6. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2014. Vol. 279, № 3. P. 311–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.07.001>
84. Do E. J., Hwang S. W., Kim S. Y. et al. Suppression of colitis-associated carcinogenesis through modulation of IL-6/STAT3 pathway by balsalazide and VSL#3. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 31, № 8. P. 1453–1461.
65. Song L, Smith MA, Doshi P et al. Antitumor efficacy of the anti-interleukin-6 (IL-6) antibody siltuximab in mouse xenograft models of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(7):974–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000193>
66. Angevin E, Tabernero J, Elez E et al. A phase III, multiple-dose, dose-escalation study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(8):2192–204. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2200>
67. Wang ZY, Zhang JA, Wu XJ et al. IL-6 Inhibition Reduces STAT3 Activation and Enhances the Antitumor Effect of Carboplatin. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:8026494. (In English). URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/8026494/>. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8026494>
68. Hsu CP, Chen YL, Huang CC et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody inhibits the progression in human colon carcinoma cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;41(3):277–84. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02405.x>
69. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126(4):989–96. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.012>
70. Brooks GD, McLeod L, Alhayani S et al. IL6 Trans-signaling Promotes KRAS-Driven Lung Carcinogenesis. *Cancer Research*. 2016;76(4):866–76. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2388>
71. Goumas FA, Holmer R, Egberts JH et al. Inhibition of IL-6 signaling significantly reduces primary tumor growth and recurrences in orthotopic xenograft models of pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*. 2015;137(5):1035–46. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29445>
72. Schreiber S, Aden K, Bernardes JP et al. Therapeutic IL-6 trans-signaling inhibition by olamkicept (sgp130Fc) in patients with active inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021. (In English). URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)00467-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00467-4/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.062/>
73. Wang SW, Hu J, Guo QH et al. AZD1480, a JAK inhibitor, inhibits cell growth and survival of colorectal cancer via modulating the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Oncology Reports*. 2014;32(5):1991–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2014.3477>
74. Plimack ER, Lorusso PM, McCoon P et al. AZD1480: a phase I study of a novel JAK2 inhibitor in solid tumors. *Oncologist*. 2013;18(7):819–20. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0198>
75. Regenbogen T, Chen L, Trinkaus K et al. Pacritinib to inhibit JAK/STAT signaling in refractory metastatic colon and rectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017;8(6):985–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.08.16>
76. Fogelman D, Cubillo A, Garcia-Alfonso P et al. Randomized, double-blind, phase two study of ruxolitinib plus regorafenib in patients with relapsed/refractory metastatic colorectal cancer. *Cancer Medicine*. 2018;7(11):5382–93. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1703>
77. Brambilla L, Genini D, Laurini E et al. Hitting the right spot: mechanism of action of OPB-31121, a novel and potent inhibitor of the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3). *Molecular Oncology*. 2015;9(6):1194–206. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.02.012>
78. Oh DY, Lee SH, Han SW et al. Phase I Study of OPB-31121, an oral STAT3 inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Research Treatment*. 2015;47(4):607–15. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2014.249>
79. Lau YK, Ramaiyer M, Johnson DE, Grandis JR. Targeting STAT3 in cancer with nucleotide therapeutics. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1681. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896109/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11111681>
80. Wei N, Li J, Fang C et al. Targeting colon cancer with the novel STAT3 inhibitor bruceantinol. *Oncogene*. 2019;38(10):1676–87. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0547-y>
81. Shi W, Yan D, Zhao C et al. Inhibition of IL-6/STAT3 signaling in human cancer cells using Evista. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;491(1):159–65. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.067>
82. Kang S, Kim BR, Kang MH et al. Anti-metastatic effect of metformin via repression of interleukin 6-induced epithelial-mesenchymal transition in human. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205449. (In English). URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205449>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205449>
83. Zhao H, Zhang X, Chen X et al. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, blocks M2 macrophage polarization in colitis-associated tumorigenesis through downregulating PGE2 and IL-6. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2014;279(3):311–21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.07.001>
84. Do EJ, Hwang SW, Kim SY et al. Suppression of colitis-associated carcinogenesis through modulation of IL-6/STAT3 pathway by balsalazide and VSL#3. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(8):1453–61. (In English).

85. Zheng R., Ma J., Wang D. et al. Chemopreventive Effects of Silibinin on Colitis-Associated Tumorigenesis by Inhibiting IL-6/STAT3 Signaling Pathway. *Mediators of Inflammation*. 2018. Vol. 2018, № 1. 1562010 p. URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/1562010/>. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1562010>
86. Sun D., Shen W., Zhang F. et al. 3 α -Hederin inhibits interleukin 6-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with disruption of JAK2/STAT3 signaling in colon cancer cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 101. P. 107–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.062>
85. Zheng R, Ma J, Wang D et al. Chemopreventive Effects of Silibinin on Colitis-Associated Tumorigenesis by Inhibiting IL-6/STAT3 Signaling Pathway. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018(1):1562010. (In English). URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/1562010/>. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1562010>
86. Sun D, Shen W, Zhang F et al. 3 α -Hederin inhibits interleukin 6-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with disruption of JAK2/STAT3 signaling in colon cancer cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;101:107–14. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.062>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальше з'ясування складних процесів, на які впливають сигнальні шляхи IL-6, допоможе розширити уявлення про патогенез колоректального раку та визначити подальші методи боротьби з ним.

Further elucidation of the complex processes affected by the IL-6 signaling pathways will help broaden the understanding of the pathogenesis of colorectal cancer and identify new targets to combat it.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості в підготуванні даної статті.

The authors state no conflict of interest or own financial interest in the article preparing.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Громакова Ірина Андріївна – старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com
моб.: +38 (099) 428-36-13

Внесок автора: інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті, написання тексту статті.

Сорочан Павло Павлович – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: pavSORO@gmail.com
моб.: +38 (067) 280-28-03

Внесок автора: загальне керівництво, розробка концепції статті, наукове редагування тексту.

Прохач Наталія Едуардівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: pronat04@gmail.com
моб.: +38 (050) 633-59-77

Внесок автора: формулювання актуальності, мети та висновків статті.

Громакова Інна Сергіївна – молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: mailgromakova@gmail.com
моб.: +38 (099) 956-70-23

Внесок автора: інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті, написання тексту статті.

Hromakova Iryna Andriivna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com
tel.: +38 (099) 428-36-13

Author's contribution: information search and analyzing of scientific publications on the topic of the article, writing the article.

Sorochan Pavlo Pavlopych – Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: pavSORO@gmail.com
tel.: +38 (067) 280-28-03

Author's contributions: general management, study concept development, scientific text editing.

Prokhach Natalia Eduardivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: pronat04@gmail.com
tel.: +38 (050) 633-59-77

Author's contribution: formulation of relevance, purpose and conclusions of the article.

Hromakova Inna Serhiivna – Junior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: mailgromakova@gmail.com
tel.: +38 (099) 956-70-23

Author's contribution: information search and analyzing of scientific publications on the topic of the article, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
24.05.2021

Отримано після рецензування
Received after review
02.12.2021

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.12.2021

Опубліковано
Published
29.12.2021