

А.Б. Данилова, И.А. Балдуева

Нейтрофилы как компонент опухолевого микроокружения

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Результаты исследований последних лет указывают на важную и многообразную роль нейтрофилов в биологии рака. Представлены сведения о гетерогенности и пластичности нейтрофилов, их способности дифференцироваться в другие миелоидные типы клеток, несмотря на сформированную провоспалительную потенцию. Рассматривается прогностическая роль опухолеассоциированных нейтрофилов и повышенного уровня нейтрофилов в периферической крови пациентов с различными опухолями. Указывается на необходимость более тщательного изучения функциональной значимости нейтрофилов с про- и противоопухолевыми свойствами с тем, чтобы выявить новые возможности для развития диагностических и терапевтических подходов в области онкологии.

Ключевые слова: нейтрофилы, микроокружение опухоли, иммунная система

Последние двадцать лет, благодаря многочисленным исследованиям, значительно изменились представления о роли нейтрофилов в функционировании иммунной системы человека. Согласно классической концепции, нейтрофилы - это «профессиональные фагоциты», обеспечивающие реакции неспецифического врожденного иммунитета. Они являются преобладающим видом лейкоцитов в периферической крови людей и составляют 50-70% от всех циркулирующих клеток этого типа [1,25]. Для выполнения предназначенных им функций они снабжены целым арсеналом антимикробных медиаторов, в большинстве случаев упакованных в специализированные гранулы, что позволяет им обеспечивать первую линию иммунного ответа на повреждение тканей [47].

Опухолевое микроокружение представлено большим количеством разнообразных клеточных элементов, среди которых основными являются клетки иммунной системы, стромальные клетки и клетки, формирующие кровеносные сосуды [43]. В результате экспериментальных исследований уже показана важная роль лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов, фибробластов, эндотелиоцитов и перицитов в процессах опухолевого роста [29,32]. Несмотря на очевидный факт значительного присутствия нейтрофилов в тканях

опухолей, до недавнего времени наличие этих клеток рассматривали как случайное событие, не ассоциированное с течением заболевания. Однако, уже первые иммуногистохимические исследования показали, что нейтрофилы обнаруживаются в тесном соседстве с опухолевыми клетками и в пределах кровеносных сосудов опухоли [76].

В настоящее время не представляет сомнений факт гетерогенности и пластичности нейтрофилов [12,21,57]. Относительно недавно в человеческом организме было обнаружено существование нескольких субпопуляций нейтрофилов с различными фенотипическими характеристиками и функциональными свойствами [63]. Например, выделена малая фракция человеческих нейтрофилов, экспрессирующих иммунорецепторы, ассоциированные с Т-клеточными рецепторами, olfactomedin, нейтрофильный антиген B1 (NB1/CD177), альфа-субъединицу интегрина VLA-4 CD49d [28,75,77]. Также обнаружена популяция «стареющих» нейтрофилов, которые экспрессируют увеличенное количество хемокиновых рецепторов CXCR4, и популяция нейтрофилов, осуществляющих обратную трансэндотелиальную миграцию и синтезирующих большое количество молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и низкий уровень рецепторов CXCR1, но при этом биологическое и функциональное значение этих клеток остается неясными [40].

Наличие разнообразных клеточных популяций, циркулирующих в крови, проявляющих нейтрофилоподобную морфологию и демонстрирующих иммуносупрессирующие или провоспалительные свойства, было зарегистрировано при системном воспалении, аутоиммунных болезнях и опухолевом процессе [12,21,57]. При центрифугировании периферической крови в градиенте плотности можно получить две основные популяции нейтрофилов: так называемые, нейтрофилы низкой плотности (LDNs) и нейтрофилы нормальной плотности (NDNs). Кроме того, при использовании такой методики как лизис эритроцитов и сортировка полной лейкоцитарной взвеси, выделяют популяцию «нефракционированных» нейтрофилов (UNs). Хотя нейтрофилы всех этих популяций обладают характерными морфологическими признаками и экспрессируют специфический маркер гранулоцитов CD66b, их фенотип, созревание, ак-

тивационный статус и функции проявляются неоднозначно в зависимости от типа заболевания [12,21,57]. LDNs, обладающие провоспалительными свойствами, были обнаружены у больных с аутоиммунными нарушениями, сепсисом, псориазом, системной красной волчанкой, у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина», которая развивается после экстракорпорального фотофереза. Они демонстрируют увеличенную способность вырабатывать и экскретировать провоспалительные молекулы и аутоантигены, такие как нейтрофильные экстрацеллюлярные «ловушки», представляющие собой волокна, состоящие из хроматина и белков нейтрофила, способные захватывать и убивать микроорганизмы, активировать дендритные клетки и Т-лимфоциты [7]. Эти комплексы хроматина и белков высвобождаются в результате специфической формы клеточной смерти, которая реализуется под воздействием реактивных кислородных радикалов, миелопероксидазы и экскреции нейтрофильной эластазы [11].

Напротив, LDNs, идентифицированные у онкологических больных, пациентов с HIV-инфекцией и лиц (получающих гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF) для мобилизации стволовых клеток крови) и классифицируемые как супрессорные клетки гранулоцитарно-миелоидного происхождения (G-MDSC), несущие поверхностные маркеры CD11b и GR-1, проявляют иммуносупрессирующие свойства, поедение заключается в способности подавлять активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов через повышенную продукцию аргиназы 1 и/или активных радикалов кислорода [9,21,42]. Как было показано при изучении клеточного состава популяции нейтрофилов мышей, популяция клеток CD11b+/GR1+-MDSC обнаруживает в себе две субпопуляции: гранулоцитарные (Ly6G+) и моноцитарные (Ly6C+) клетки с различными иммуносупрессирующими свойствами [54].

Недавно получены данные, что среди нейтрофилов LDNs можно также идентифицировать клетки, ингибирующие Т-клеточную пролиферацию, которые имеют фенотип CD15+CD16low, экспрессируют CCL2 и встречаются преимущественно у больных злокачественными новообразованиями [13,73]. Иммуносупрессирующие нейтрофилы популяции UNs были обнаружены у здоровых лиц, которым был введен эндотоксин, у пациентов с тяжелыми травмами, онкологических больных, больных с HIV-инфекцией и при гигантоклеточном артериите в процессе лечения глюкокортикоидами [9,33,56,63].

Подобные наблюдения, когда в пределах одной фенотипически однородной популяции идентифицируются нейтрофилы, реализующие

различные функции, послужили основой для создания концепции, согласно которой эти клетки обладают непредсказуемой на данном этапе исследований пластичностью. Эта пластичность основана на их способности дифференцироваться в другие миелоидные типы клеток, несмотря на сформированную провоспалительную потенцию. Факт, что нейтрофилы могут приобретать свойства антиген-презентирующих клеток и характеристики, соответствующие дендритным клеткам, при длительной инкубации с определенными комбинациями цитокинов или быть перепрограммированными в макрофаги, был известен достаточно давно [2,3,5,45]. Относительно недавно было показано на модели, использующей клетки мышей, что нейтрофилы разной степени зрелости формируют гибридную популяцию, демонстрирующую двойственный фенотип и свойства, присущие одновременно нейтрофилам и дендритным клеткам, при культивировании *in vitro* в присутствии GM-CSF [44]. Аналогичные результаты были получены при культивировании *in vitro* нейтрофилов, выделенных у человека, в присутствии GM-CSF, TNF α и IL-4 в течение 7 дней. Интересно, что без добавления каких-либо цитокинов и ростовых факторов часть популяции нейтрофилов дифференцировалась в гигантские фагоцитирующие клетки в течение тех же 7 дней, причем функциональное значение этих клеток в про/противовоспалительных процессах *in vivo* не было установлено [22]. Таким образом, более детальное исследование нейтрофилов, выделенных из различных компартментов (таких, как селезенка, перитонеальные экссудаты, легкие, полость рта, кожа, костный мозг, пуповинная кровь и плацента) позволит обнаружить, и, возможно, классифицировать более точно популяции нейтрофилов со специализированными функциями.

Более чем два десятилетия назад Shoenfeld Y. и соавт. продемонстрировали, что при некоторых негематологических раках высокий лейкоцитоз крови сопровождается в значительной степени уменьшение показателей общей выживаемости и связан с присутствием метастатических процессов. Более углубленный анализ показал, что у этих больных увеличивалось количество зрелых полиморфноядерных лейкоцитов [65]. Затем были получены данные, подтверждающие это наблюдение для многих опухолей, таких как рак почки, желудка, яичников, колоректальный, гепатоцеллюлярный рак [20]. В настоящее время многочисленные клинические и экспериментальные данные указывают, что воспаление сопровождается процессы канцерогенеза и играет важную роль в опухолевой прогрессии. Нейтрофилы составляют значительную часть воспалительного клеточного инфильтрата

при развитии многих злокачественных новообразований. Нередко исследователи указывают на то, что массивное присутствие нейтрофилов в тканях опухоли ассоциировано с плохим прогнозом течения заболевания при раке почки, меланоме кожи, немелкоклеточном раке легкого, глиоме, раке желудка [20]. Нейтрофилы проникают в ткани опухоли из кровеносных сосудов под воздействием специфических хемокинов, например, KC/CXCL-1 и MIP2 α /CXCL2, цитокинов (таких, как TNF α и IFN γ), при участии молекул клеточной адгезии, локализованных на их поверхности (CD11b), а также на поверхности эндотелиальных клеток (селектин, ICAM-1 и PECAM-1) [38]. Ростовые факторы также могут играть роль хемоаттрактантов, привлекающих нейтрофилы в опухоль; например, это показано для G-CSF и GM-CSF [23,39].

В целом, хемоаттрактанты, опосредующие процесс миграции нейтрофилов в опухоль, можно сгруппировать в четыре семейства: 1) хемокины (прежде всего лиганды рецепторов CXCR-1/2); 2) липиды, такие как leukotriene B4 (LTB4) или фактор активации тромбоцитов (PAF); 3) лиганды рецепторов комплемента (C5a, C3a); 4) N-формилпептиды (FPR-1, FPR-2) [20]. Сильным хемоаттрактантом, активирующим миграцию нейтрофилов в опухоль, является интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8), который воздействует на нейтрофилы через рецепторы CXCR1 и CXCR2. Причем, есть данные, что сами опухолевые клетки содействуют привлечению нейтрофилов в локусы формирования опухоли, секретируя этот хемокин [32]. Через те же самые рецепторы нейтрофилы могут ответить на другие хемокины, такие как GRO α / β / γ (CXCL-1/2/3), ENA-78 (CXCL-5), GCP-2 (CXCL-6) и NAP-2 (CXCL-7).

В настоящее время проводятся многочисленные исследования опухолеассоциированных нейтрофилов (ОАН) с проследить путь их клеточных фенотипических превращений. В частности, для того чтобы изучить полнее происхождение и функциональные свойства ОАН в связи с существованием других субпопуляций нейтрофилов, было проведено сравнительное изучение структурных генов и генов, имеющих отношение к проявлению свойств цитотоксичности, для ОАН, наивных нейтрофилов костного мозга и G-MDSC [27]. Оказалось, что существуют большие различия в функционировании ОАН по сравнению с другими типами нейтрофилов. ОАН демонстрировали малую активность структурных генов и «генов цитотоксичности». Интересно, что это касалось генов, связанных с формированием цитоскелета клетки, особенно со связыванием и полимеризацией актина, что может быть ассоциировано с потерей способности этих нейтрофилов к перемещению и миграции после проникно-

вения в опухолевую ткань. В то же время была зарегистрирована повышенная функциональная активность генов, определяющих формирование антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса, цитокинов TNF- α , IL-1- α / β . Была отмечена также повышенная активность генов хемокинов CCL 2, 3, 4, 8, 12 и 17, CXCL 1, 2, 9 и 1, воздействующих на Т- и В-клетки, нейтрофилы и макрофаги. Уже хорошо известно, например, что CCL-2 и CCL-7 оказывают влияние на макрофаги, CCL-17 — на Т-регуляторные лимфоциты [15].

Исследования характера нейтрофильной инфильтрации при плоскоклеточной раке головы и шеи показали определяющую роль IL-8 в направленной миграции нейтрофилов и заселении ими ткани опухоли. Повышенный уровень данного цитокина в крови больных распространенными формами этого заболевания был ассоциирован с высоким уровнем присутствия ОАН и дальнейшим прогрессированием опухолевого процесса [72]. Эксперименты *in vitro* показали, что использование антител, нейтрализующих IL-8, существенно уменьшало спонтанную и направленную миграцию нейтрофилов. Кроме того, удалось выявить еще один хемоаттрактант - ингибитор миграции макрофагов (MIF). MIF известен как регулятор спонтанной миграции макрофагов при сепсисе. Оказалось, что MIF является лигандом рецептора CXCR-2, одного из главных хемокиновых рецепторов нейтрофилов, и, таким образом, способен модулировать хемотаксис этих клеточных элементов [19]. Для этого хемокина была также обнаружена обратная корреляция между его концентрацией в сыворотке крови больных и продолжительностью жизни пациентов. Помимо этого, большое содержание MIF в опухолевой ткани коррелировало в значительной степени с высокой степенью нейтрофильной инфильтрации у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Хемоаттрактанты, привлекающие нейтрофилы, могут продуцироваться самими опухолевыми клетками или клетками стромы опухоли (включая другие иммунциты) и таким образом попадать в кровоток, то есть высокие уровни этих соединений в периферической крови больных должны коррелировать с выраженной инфильтрацией опухоли нейтрофилами. Недавно S.L. Zhou и соавт., используя широкий арсенал иммуногистохимических методов, обнаружили сверхэкспрессию молекул CXCL-5 при анализе гистологического материала от 919 пациентов с диссеминированными формами гепатоцеллюлярной карциномы, что было ассоциировано с уменьшением показателей выживаемости. В то же время, экспрессия CXCL-5 коррелировала с нейтрофильной инфильтрацией опухоли высо-

кой степени, что говорило о непосредственном участии этого хемокина в привлечении нейтрофилов в опухолевую ткань [81]. В другом исследовании Q. Gao и соавт. показали, что высокая экспрессия CXCL-6 в опухоли связана также с усилением инфильтрации нейтрофилами и может служить прогностическим признаком рецидива болезни с уменьшением продолжительности жизни пациентов [30]. *In vivo* и *in vitro* было продемонстрировано, что стимуляция через рецепторы CXCR-6 была необходима для экскреции опухолевыми клетками IL-8/CXCL-8. Таким образом, эти результаты дают основание полагать, что реализация каскада реакций CXCL6–CXCR6–CXCL8 может рассматриваться как новый механизм, опосредующий привлечение нейтрофилов в опухоль.

Вероятно, существует еще много хемоаттрактантов, роль которых пока не установлена. Например, известно, что такие липиды, как LTB₄ или PAF, являются мощными хемоаттрактантами для нейтрофилов. Поэтому, возможно, что и другие биологически активные липиды могли бы играть подобную роль в привлечении нейтрофилов. В частности, было показано, что sphingosine-1-phosphate (S1P) способствует активации и миграции нейтрофилов [24]. В то же время фермент, который участвует в метаболизме этих молекул, sphingosine-киназа, гиперэкспрессируется в различных типах рака и ассоциирован с резистентностью к лекарственной терапии и увеличению агрессивности процесса [31]. Подобная ситуация наблюдается в отношении белков HMGB1 или S100, которые активно синтезируются некоторыми опухолями и способны усиливать хемотаксис нейтрофилов [50,61].

В норме нейтрофилы - это короткоживущие клетки. В силу определенных физиологических условий нейтрофилы подвергаются апоптозу, который регулируется множественными очень сложными механизмами, и среди них можно выделить несколько, обнаруженных относительно недавно. В частности, было установлено присутствие кальпаинов, членов семейства цитозольных Ca²⁺-активируемых цистеиновых протеаз, которые способны запускать митохондриальный апоптоз через активацию проапоптотического фактора Вах или блокаду антиапоптотического белка XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein). Другой механизм, регулирующий апоптоз нейтрофилов, это отток ионов калия, который является триггером митохондриальной пермеабилзации и высвобождения проапоптотических факторов [41]. Продолжительность жизни нейтрофилов может быть увеличена за счет активности некоторых биологически активных молекул, которые блокируют апоптотический каскад на различных уровнях.

Прежде всего, это GM-CSF, G-CSF и различные интерлейкины, которые ингибируют проапоптотический фактор Вах через путь PI3K/Akt или каспазы 3, 8 через путь p38-MAPK. Кроме того, эритроциты могут продуцировать большие количества антиоксидантов (например, каталаза, glutathione) и таким образом ингибировать апоптоз нейтрофилов, вызванный через наработку реактивных форм кислорода [41]. Как показывают экспериментальные исследования *in vitro*, опухолевые клетки реализуют многочисленные пути блокады апоптоза нейтрофилов, приводя к увеличению продолжительности их жизни. Например, Y. Wu и соавт. продемонстрировали, что супернатант, полученный при культивировании нескольких клеточных линий таких опухолей как рак желудка, шейки матки, колоректальный рак, существенно ингибировал спонтанный апоптоз нейтрофилов после 12 ч. культивирования [80]. Точно так же С. Dumitru и соавт. показали, что супернатанты культивируемых клеток плоскоклеточного рака головы и шеи препятствовали развитию апоптотических процессов в нейтрофилах после 24 ч. культивирования [20]. Кроме того, было обнаружено, что нейтрофилы периферической крови больных этим типом злокачественных новообразований были менее зрелыми и имели более долгий период жизни по сравнению с нейтрофилами здоровых лиц [71]. Эти результаты указывают, что, возможно, регуляция срока жизни нейтрофилов факторами, продуцируемыми опухолевыми клетками, - это достаточно раннее событие, которое развивается уже в периферическом кровотоке онкологических больных.

В настоящее время известно, что многие типы опухолевых клеток, такие как злокачественные меланоциты, клетки колоректального рака, рака предстательной железы, глиомы, способны сами синтезировать GM-CSF [16,48]. Но, вероятно, что и другие клеточные элементы, населяющие микроокружение опухоли, способны к синтезу GM-CSF, G-CSF, IFN. Подобный механизм был продемонстрирован M. Pelletier и соавт., которые показали в экспериментах *in vitro*, что активированные CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, секретируя TNF α , IFN α и GM-CSF, ингибируют спонтанный апоптоз нейтрофилов [52].

Кроме того, как было сказано ранее, опухолевые клетки способны также синтезировать CXCL8, S1P, hyaluronan и MIF, т.е. факторы, которые способствуют выживанию нейтрофилов [19,20,80]. Наконец, было показано *in vitro*, что условия гипоксии значительно ингибируют процессы апоптоза в этих клетках. S.R. Walmsley и соав. обнаружили, что нейтрофилы периферической крови человека более устойчивы к апоптозу при моделировании условий гипоксии, и этот

феномен зависел от HIF-1a (hypoxia-inducible factor-1a) [74]. При уменьшении концентрации кислорода происходило увеличение стабильности белков и транскрипционных свойств комплекса HIF, который, в свою очередь, регулировал транскрипцию множества чувствительных к гипоксии генов, таких как гены ферментов гликолиза, эритропоэтина и сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF [74]. Так как формирование солидных опухолей часто сопровождается возникновением условий для гипоксии, этот механизм защиты нейтрофилов от апоптоза может носить универсальный характер в опухолевом микроокружении.

Нейтрофилы способны набирать и секретировать во внешнюю среду различные проопухолевые факторы, причем наиболее интересны молекулы, которые содержатся в разнообразных нейтрофильных гранулах трех типов. Азурофильные гранулы содержат миелопероксидазу и сериновые протеазы (такие как нейтрофильная эластаза, катепсин G, протеиназа 3) которые промотируют пролиферацию опухолевых клеток и опухолевую инвазию [10]. Специфические или вторичные гранулы характеризуются присутствием лактоферрина и нейтрофильной коллагеназы (MMP8), третичные пузырьки содержат значительное количество gelatinase B (MMP9), в то время как мембраны секреторных везикул имеют в их составе белки, способные полностью встраиваться в цитоплазматическую мембрану нейтрофилов [8].

Сейчас становится понятно, что ОАН участвуют в процессах онкогенеза и опухолевого роста путем реализации множественных механизмов, основанных на продукции ими подобных молекул. ОАН способны содействовать опухолевой прогрессии посредством изменения экстрацеллюлярного матрикса, активации опухолевой инвазии и метастазирования, ангиогенеза, лимфогенеза и иммунной супрессии [29,67]. ОАН могут также секретировать цитокины IL-1 β , IL-6 и IL-23, которые вызывают усиление пролиферации IL-17-продуцирующих CD8⁺ Th17 клеток, представляющие из себя субпопуляцию Т-лимфоцитов, присутствующую часто в ткани различных опухолей [78]. IL-17 увеличивает синтез хемокинов C-X-C эпителиальными клетками, приводя к увеличению нейтрофильной инфильтрации опухоли. IL-17 также индуцирует продукцию G-CSF, создавая, таким образом, ось реципрокных реакций G-CSF - IL17 - IL23, которые регулируют нейтрофильный гомеостаз [66].

Как было показано на модели индуцированного плоскоклеточного рака кожи мышей, ключевыми медиаторами, позволяющими нейтрофилам поддерживать рост опухоли на начальных стадиях, являются протеолитические ферменты,

такие как протеаза 4 и 6, и особенно металлопротеаза MMP-9, которые активировали рост фибробластов и инициировали ангиогенез [46]. Кроме того, нейтрофилы способны также напрямую воздействовать на опухолевые клетки, секретируя эластазу, которая оказывает влияние на пролиферацию опухолевых клеток через блокаду сигнального адаптерного белка IRS-1 (insulin receptor substrate 1) [25]. Секретируя хемокины и MMPs, нейтрофилы поддерживают образование новых сосудов [68]. J. Jablonska и соавт. показали, что IFN β является важным посредником в процессах иммунного надзора и ангиогенеза при меланоме и фибросаркомах. Они продемонстрировали, что опухолевый рост у мышей, дефицитных по IFN β , имел более агрессивный характер, и опухоли были инфильтрированы нейтрофилами, которые экспрессировали большое количество проангиогенных факторов, таких как VEGF и MMP9. При воздействии на эти нейтрофилы IFN β уровень экспрессии проангиогенных факторов возвращался к контрольным показателям [36].

M. Wislez и соавт. обнаружили, что нейтрофилы высвобождают фактор роста гепатоцитов (HGF), вовлеченный в опухолевую инвазию, в ответ на стимуляцию GM-CSF и TNF α [79], что приводит к усилению инвазивных свойств злокачественных клеток в культуре рака легких, гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы [35]. M.M. Queen и соавт. (2005) продемонстрировали, что GM-CSF, синтезируемый клетками рака молочной железы, стимулировал нейтрофилы к высвобождению онкостатина M, плейотропного цитокина, принадлежащего к семейству IL-6 [58]. В этом исследовании онкостатин стимулировал продукцию VEGF опухолевыми клетками, которые становились субстрат-независимыми и проявляли повышенные инвазивные свойства. В исследованиях R. Rotondo и соавт. было показано, что стимулированные супернатантами клеток плоскоклеточного рака головы и шеи нейтрофилы экспрессируют arginase-1, причем именно CXCL8, содержащийся в супернатанте, индуцировал продукцию этого иммуносупрессирующего фактора. В то же время было установлено, что сами нейтрофилы высвобождают CXCL8 при кокультивировании с клетками меланомы [60]. Кроме того, H.H. Peng и соавт. определили, что активация синтеза и экскреции нейтрофилами CXCL8 происходит за счет высвобождения злокачественными меланоцитами IL-6 и IL-1 β в результате кокультивирования этих клеток *in vitro* [53]. Таким образом, накопление данных о функционировании опухолевого микроокружения формирует представление о сложных реципрокных взаимодействиях между всеми типами клеток в этом пространстве.

Важность опухолевого микроокружения, которое оказывает влияние на модуляцию биологии и функций нейтрофилов, была показана также при моделировании опухолевого процесса у мышей. Z.G. Fridlender и соавт. показали, что существует связь между наличием трансформирующего фактора роста TGF β в опухолевом микроокружении и присутствием нейтрофилов с иммунофенотипами, указывающими на их антагонистические свойства [26]. Под влиянием TGF β опухоли были инфильтрированы нейтрофилами с проопухолевым фенотипом, которые продуцировали высокий уровень arginase 1 и обладали слабой цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам. Инактивация TGF β приводила к накоплению нейтрофилов с противоопухолевыми свойствами, которые активировали CD8 $^{+}$ -лимфоциты и проявляли цитотоксические свойства к опухолевым клеткам *in vitro*.

Накопленные данные демонстрируют, что нейтрофилы могут участвовать в презентации антигенов, рестриктированных по МНС I и II класса, способны к захвату и расщеплению антигенов, формированию комплекса с антигенами МНС II класса и экспрессии костимулирующих молекул, таких как CD80 и CD86. Недавно было показано, что зрелые нейтрофилы могут функционировать как профессиональные антигенпрезентирующие клетки, способные инициировать иммунный ответ различного типа: Th1 и Th17 [4]. В воспаленных тканях нейтрофилы способны участвовать в сложных реципрокных взаимодействиях с макрофагами, дендритными клетками, натуральными киллерами, Т-лимфоцитами и мезенхимальными стволовыми клетками, воздействуя на пролиферацию, активацию, дифференцировку и выживание клеточных элементов [55]. Теперь становится понятно, что нейтрофилы могут реализовать те же функциональные особенности в микроокружении опухоли.

Таким образом, ОАН, так же как макрофаги, могут приобрести противоопухолевый фенотип «N1» или проопухолевый фенотип «N2» и классифицируются согласно их активационному статусу, цитокиновому репертуару и воздействию на рост опухоли [34]. Нейтрофилы N1 характеризуются цитостатической активностью по отношению к опухолевым клеткам и иммуностимулирующим профилем (TNF α^{high} , CCL3 high , ICAM-1 high , Arginase low), тогда как нейтрофилы N2 характеризуются сверхэкспрессией хемокинов CCL2, 3, 4, 8, 12, 17, и CXCL1, 2, 8, 16 [25]. Клетки N1 производят больше супероксидных радикалов и перекиси водорода и экспрессируют большее количество Fas, TNF α , CCL3 и ICAM-1, но в меньшей степени Arginase, CCL2, CCL5, VEGF, CXCR4 и MMP-9, чем клетки N2 [25]. Провоспалительные нейтрофилы N1,

как указывают некоторые авторы, промотируют привлечение CD8 $^{+}$ Т-клеток и их активацию через продукцию хемокинов, таких как CCL3, XCL9 и CXCL10 и провоспалительных цитокинов, например, IL-12, TNF α , GM-CSF и VEGF. Существует реципрокное взаимодействие между нейтрофилами и CD4 $^{+}$ Т-хелперами Th17. В то время как IL-17 и CXCL8, секретируемые Th17 клетками, вызывают мобилизацию нейтрофилов, секреция CCL2 и CCL20 активированными нейтрофилами привлекает Th17 клетки, которые, в свою очередь могут далее модулировать активность нейтрофилов через секрецию TNF α , IFN γ и GM-CSF [51].

При обсуждении результатов исследований разнонаправленных свойств ОАН снова возникает вопрос о существовании такого феномена как пластичность нейтрофилов: существуют ли две независимые субпопуляции нейтрофилов, населяющих опухоль, реализующие две различные уникальные транскрипционные программы, или же речь идет о двух разных состояниях активации функциональных свойств одной и той же популяции этих клеток? В настоящее время исследователи не могут однозначно ответить на этот вопрос, однако ряд результатов указывает, что цитокины, такие как TGF β и IFN β , вовлечены в регуляцию направления поляризации нейтрофилов опухолевым микроокружением [32].

В клинических исследованиях уже установлена прогностическая роль ОАН, повышенного уровня нейтрофилов в периферической крови пациентов, а также увеличенного соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов (Н/Л) в периферической крови для многих типов опухолей (рак почки, меланома, рак ободочной и прямой кишки, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, глиобластома, GIST, рак желудка, пищевода, легкого, яичника, головы и шеи) [17]. Большое количество нейтрофилов, регистрируемое в ткани опухоли и/или периферической крови, было идентифицировано как строгий независимый фактор риска, ассоциированный с плохим прогнозом течения болезни, на который не оказывало влияние увеличение дозы цитостатиков при химиотерапии, неспецифической иммунотерапии или таргетной терапии. Например, при анализе результатов исследований, включающих более 40559 пациентов со злокачественными новообразованиями, оказалось, что при соотношении Н/Л больше 4, риск смерти был в 1,81 выше и эта зависимость была равнозначна для всех изучаемых типов опухолей, независимо от стадии и локализации [69].

В 2007 г. были опубликованы результаты расширенного исследования, предпринятого при лечении 18951 больных меланомой кожи, получавших терапию декарбазином, цисплатином, IFN α в

сочетании или без IL-2, когда рассматривались в мультивариантном анализе два прогностических фактора: количество лейкоцитов и количество нейтрофилов в периферической крови больных. Высокое содержание нейтрофилов ($>7,5 \times 10^9/L$) было независимым прогностическим фактором, связанным с уменьшением продолжительности жизни пациентов, а высокое содержание лейкоцитов ($>10 \times 10^9/L$) оказалось независимым прогностическим фактором, ассоциированным с уменьшением общей выживаемости и безрецидивного периода [64]. Далее авторы оценили прогностическое значение опухоль-инфильтрирующих CD66b+ нейтрофилов у 183 больных меланомой кожи I/II стадии после хирургического вмешательства. Присутствие ОАН явилось независимым прогностическим признаком, ассоциированным с уменьшением общей выживаемости больных меланомой кожи [37].

Много исследований последних лет посвящено выявлению прогностической и/или предиктивной роли ОАН и Н/Л при колоректальном раке. Первые результаты о значимости такого неблагоприятного прогностического фактора для пациентов с раком ободочной и прямой кишки, как присутствие большого количества ОАН, были опубликованы в 2012 г. Рао Н.Л. и соавт. [59]. Для 229 больных, подвергнутых оперативному вмешательству, высокое содержание в ткани опухоли CD66b+-нейтрофилов положительно коррелировало с клинической стадией заболевания и количеством выявленных метастазов. W. Chua и соавт. оценили соотношение Н/Л в периферической крови пациентов с неоперабельными метастатическими формами колоректального рака в процессе паллиативной химиотерапии первой линии [14]. Увеличение этого показателя свыше 5 было неблагоприятным прогностическим признаком, ассоциированным с уменьшением общей выживаемости больных. Нормализация этого показателя после первой линии химиотерапии коррелировала с увеличением практически в 2 раза времени до прогрессирования заболевания (5,8 против 3,7 мес.) по сравнению с больными без нормализации показателей.

Интересно, что одним из первых анализов, который указал на значимость этого параметра, детектируемого перед началом лечения, как предиктивного фактора чувствительности к неоадьювантной химиотерапии при раке пищевода, явилось ретроспективное исследование 83 пациентов с распространенными формами опухоли, получавших терапию цисплатином и 5-фторурацилом после эзофаготомии. Выяснилось, что повышенный уровень Н/Л ($\geq 2,2$) и наличие метастазов в лимфатических узлах было ассоциировано с плохим прогнозом [62]. Положительный эффект от проводимой химиотерапии

наблюдался у 21% больных в когорте с Н/Л $\geq 2,2$ по сравнению 56% в когорте с Н/Л $< 2,2$.

Повышенное содержание нейтрофилов ($>4,5 \times 10^9/L$) в периферической крови больных до лечения коррелировало с уменьшением общей выживаемости и периода до прогрессирования заболевания у больных немелкоклеточным раком легкого IIIB и IV стадии в контролируемом рандомизированном исследовании S. Teraumakai и соавт. Авторы зарегистрировали проявления токсичности 3-4 степени в группе пациентов с увеличенным количеством нейтрофилов в пределах первых трех циклов лечения по сравнению с больными, в периферической крови которых детектировали пониженное или нормальное содержание нейтрофилов, и сделали вывод о том, что этот показатель может быть серьезным вспомогательным маркером в мониторинге лечения больных [70].

Было также проведено крупномасштабное многоцентровое изучение влияния такого фактора как нейтрофилез в контексте прогнозирования результатов лечения рака почки методами иммунотерапии с использованием IL-2 [49]. Авторы выявили четыре независимых предиктивных фактора, позволяющих прогнозировать быстрое прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения цитокинами: увеличенное количество нейтрофилов в периферической крови ($>7,5 \times 10^9/L$) до лечения, наличие метастазов в печени, период до обнаружения метастатического процесса меньше чем 1 год и количество метастазов более одного. Больные, у которых обнаруживали, по крайней мере, три фактора из четырех, характеризовались прогрессированием заболевания в $>80\%$ случаев, несмотря на проводимое лечение. В другом исследовании, при выявлении иммунологических параметров, определяющих клиническое течение болезни у пациентов с метастатическим раком почки, было обнаружено, что высокое содержание нейтрофилов в периферической крови ($> 6,0 \times 10^9/L$), присутствие ОАН (> 0 клеток/ mm^2 опухолевой ткани) и низкое количество CD57+ натуральных киллеров в опухоли (<50 клеток/ mm^2 опухолевой ткани) являются неблагоприятными прогностическими факторами [18].

Недавно были опубликованы данные по изучению применения карбоплатина как первой линии химиотерапии у 964 больных с распространенным раком яичников. Мультифакторный анализ показал, что стартовое высокое содержание нейтрофилов в периферической крови больных было значимым неблагоприятным прогностическим фактором, тогда как низкое количество нейтрофилов не было связано с результатом лечения, причем при эскалации дозы препарата для данной группы пациентов терапия оказалась выполнимой и безопасной [6].

Таким образом, результаты большого количества исследований последних лет указывают на важную и многообразную роль нейтрофилов в биологии рака, на неоднозначный характер их присутствия в микроокружении опухоли, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этой области. Нет сомнения, что наличие нейтрофилов в ткани опухоли и периферической крови является важным прогностическим фактором, который невозможно игнорировать, что было уже показано для достаточно большого числа злокачественных новообразований.

Прогностическая роль ОАН, нейтрофилеза и увеличенного соотношения Н/Л ассоциирована с плохим прогнозом заболевания прежде всего при раке почки, меланоме, раке ободочной и прямой кишки, желудка, пищевода, легкого, яичников. Эти параметры идентифицированы как независимые факторы риска прогрессирования заболевания независимо от увеличения дозы цитокинов, химиотерапевтических препаратов или агентов таргетной терапии. Необходимо более тщательно подойти к вопросу изучения существования и функциональной значимости нейтрофилов с про- и противоопухолевыми свойствами для того, чтобы выявить новые возможности для развития новых диагностических и терапевтических подходов в онкологической клинике.

ЛИТЕРАТУРА

- Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Современное представление о роли нейтрофилов в противоопухолевом иммунитете (обзор литературы) // Клин. лаб. диагност. — 2005. — № 8. — С. 51–54.
- Герасимов И.Г. Функциональная неоднородность нейтрофилов // Клин. лаб. диагност. — 2006. — № 2. — С. 34–36.
- Мальцева В.Н., Сафронова В.Г. Неоднозначность роли нейтрофилов в генезе опухоли // Цитология. — 2009. — Т. 51. — № 6. — С. 467–474.
- Abi Abdallah D.S., Egan C.E., Butcher B.A., Denkers E.Y. Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation // Int. Immunol. — 2011. — Vol. 23. — P. 317–326.
- Araki H., Katayama N., Yamashita Y. et al. Reprogramming of human postmitotic neutrophils into macrophages by growth factors // Blood. — 2004. — Vol. 103 (8). — P. 2973–2980.
- Banerjee S., Rustin G., Paul J. et al. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus inpatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCG // Ann. Oncology. — 2013. — Vol. 24. — P. 679–687.
- Berger-Achituv S., Brinkmann V., Abu Abed U. et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunomodulation // Front. Immunol. — 2013. — Vol. 4. — P. 1–5.
- Borregaard N., Sorensen O.E., Theilgaard-Monch K. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins // Trends in Immunology. — 2007. — Vol. 28. — P. 340–345.
- Bowers N.L., Helton E.S., Huijbregts R.P. et al. Immune suppression by neutrophils in HIV-1 infection: role of PD-L1/PD-1 pathway // PLoS Pathog. — 2014. — Vol. 10 (3). — P. 1003993.
- Brandau S., Dumitru C.A., Lang S. Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes // Semin. Immunopathol. — 2013. — Vol. 35 (2). — P. 163–176.
- Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? // J. Cell Biol. — 2012. — Vol. 198. — P. 773–783.
- Carmona-Rivera C., Kaplan M.J. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity // Semin. Immunopathol. — 2013. — Vol. 35 (4). — P. 455–463.
- Choi J., Suh B., Ahn Y.O., et al. CD151+/CD16low human granulocytes from terminal cancer patients: granulocytic myeloid-derived suppressor cells that have suppressive function // Tumour Biol. — 2012. — Vol. 33 (1). — P. 121–129.
- Chua W., Charles K.A., Baracos V.E., Clarke S.J. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer // Br. J. Cancer. — 2011. — Vol. 104. — P. 1288–1295.
- Curiel T.J., Coukos G., Zou L. et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival // Nat. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 942–949.
- Curran C.S., Evans M.D., Bertics P.J. GM-CSF production by glioblastoma cells has a functional role in eosinophil survival, activation, and growth factor production for enhanced tumor cell proliferation // J. Immunol. — 2011. — Vol. 187 (3). — P. 1254–1263.
- Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials // Semin. Cancer Biol. — 2013. — Vol. 23 (3). — P. 200–207.
- Donskov F., von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 1997–2005.
- Dumitru C.A., Gholaman H., Trellakis S. et al. Tumor-derived macrophage migration inhibitory factor modulates the biology of head and neck cancer cells via neutrophil activation // Int. J. Cancer. — 2011. — Vol. 129. — P. 859–869.
- Dumitru C.A., Lang S., Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: Mechanisms and consequences for tumor progression // Seminars in Cancer Biology. — 2013. — Vol. 23. — P. 141–148.
- Dumitru C.A., Moses K., Trellakis S. et al. Neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: immunophenotyping, cell biology and clinical relevance in human oncology // Cancer Immunol. Immunother. — 2012. — Vol. 61 (8). — P. 1155–1167.
- Dyugovskaya L., Berger S., Polyakov A., Lavie L. The development of giant phagocytes in long-term neutrophil cultures // J. Leukoc Biol. — 2014. — Vol. 96 (4). — P. 511–521.
- Eash K.J., Greenbaum A.M., Gopalan P.K., Link D.C. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow // J. Clin. Invest. — 2010. — Vol. 120 (7). — P. 2423–2431.
- Florey O., Haskard D.O. Sphingosine 1-phosphate enhances Fc gamma receptor-mediated neutrophil activation and recruitment under flow conditions // J. Immunol. — 2009. — Vol. 183. — P. 2330–2336.

25. Fridlender Z.G., Albelda S.M. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? // *Carcinogenesis*. – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 949-955.
26. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S. et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: N1 versus N2 TAN // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 16. – P. 183-194.
27. Fridlender Z.G., Sun J., Mishalian I. et al. Transcriptomic analysis comparing tumor-associated neutrophils with granulocytic myeloid-derived suppressor cells and normal neutrophils // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e31524.
28. Fuchs T., Puellmann K., Scharfenstein O., et al. The neutrophil recombinatorial TCR-like immune receptor is expressed across the entire human life span but repertoire diversity declines in old age // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 419 (2). – P. 309-315.
29. Galdiero M.R., Bonavita E., Barajon I. et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer // *Immunobiology*. – 2013. – Vol. 218. – P. 1402-1410.
30. Gao Q., Zhao Y.J., Wang X.Y. et al. CXCR6 upregulation contributes to a proinflammatory tumor microenvironment that drives metastasis and poor patient outcomes in hepatocellular carcinoma // *Cancer Res*. – 2012. – Vol. 72. – P. 3546-3556.
31. Gault C.R., Obeid L.M. Still benched on its way to the bedside: sphingosine kinase 1 as an emerging target in cancer chemotherapy // *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 46. – P. 342-351.
32. Gregory A.D., Houghton A.M. Tumor-Associated Neutrophils: New Targets for Cancer Therapy // *Cancer Res*. – 2011. – Vol. 71 (7). – P. 2411-2416.
33. Hao S., Andersen M., Yu H. Detection of immune suppressive neutrophils in peripheral blood samples of cancer patients // *Am. J. Blood Res*. – 2013. – Vol. 3 (3). – P. 239-245.
34. Houghton A.M. The paradox of tumor-associated neutrophils: fueling tumor growth with cytotoxic substances // *Cell Cycle*. – Vol. 9 (9). – 2010. – P. 1732-1737.
35. Imai Y., Kubota Y., Yamamoto S. et al. Neutrophils enhance invasion activity of human cholangiocellular carcinoma and hepatocellular carcinoma cells: an in vitro study // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2005. – Vol. 20. – P. 287-293.
36. Jablonska J., Leschner S., Westphal K. et al. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model // *J. Clin. Invest*. – 2010. – Vol. 120. – P. 1151-1164.
37. Jensen T.O., Schmidt H., Moller H.J. et al. Intratumoral neutrophils and plasmacytoid dendritic cells indicate poor prognosis and are associated with pSTAT3 expression in AJCC stage I/II melanoma // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – P. 2476-2485.
38. Kabayashi Y. The role of chemokines in neutrophil biology // *Front. Biosci*. – 2008. – Vol. 13. – P. 2400-2407.
39. Khajah M., Millen B., Cara D.C., Waterhouse C., McCafferty D.M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): a chemoattractive agent for murine leukocytes in vivo // *J. Leukoc. Biol*. – 2011. – Vol. 89 (6). – P. 945-953.
40. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation // *Nat. Rev. Immunol*. – 2013. – Vol. 13 (3). – P. 159-175.
41. Luo H.R., Loison F. Constitutive neutrophil apoptosis: mechanisms and regulation // *Am. J. Hematol*. – 2008. – Vol. 83. – P. 288-295.
42. Luyckx A., Schouppe E, Rutgeerts O. et al. G-CSF stem cell mobilization in human donors induces polymorphonuclear and mononuclear myeloid-derived suppressor cells // *Clin. Immunol*. – 2012. – Vol. 143 (1). – P. 83-87.
43. Mantovani A., Allavena P, Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature*. – 2008. – Vol. 454. – P. 436-444.
44. Matsushima H., Geng S., Lu R. et al. Neutrophil differentiation into a unique hybrid population exhibiting dual phenotype and functionality of neutrophils and dendritic cells // *Blood*. – 2013. – Vol. 121 (10). – P. 1677-1689.
45. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils // *Annu Rev. Pathol*. – 2014. – Vol. 9. – P. 181-218.
46. Medler T.R., Coussens L.M. Duality of the Immune Response in Cancer: Lessons Learned from Skin // *J. Invest. Dermatol*. – 2014. – Vol. 134 (e1). – P. E23-E28.
47. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities // *Nat. Rev. Immunol*. – 2006. – Vol. 6. – P. 173-182.
48. Nebiker C.A., Han J., Eppenberger-Castori S. et al. GM-CSF Production by Tumor Cells Is Associated with Improved Survival in Colorectal Cancer // *Clin. Cancer Res*. – 2014. – Vol. 20 (12). – P.3094-3106.
49. Negrier S., Escudier B., Gomez F. et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie // *Ann. Oncol*. – 2002. – Vol. 13. – P. 1460-1468.
50. Orlova V.V., Choi E.Y., Xie C. et al. A novel pathway of HMGB1-mediated inflammatory cell recruitment that requires Mac-1-integrin // *EMBO Journal*. – 2007. – Vol. 26. – P. 1129-1139.
51. Pelletier M., Maggi L., Micheletti A. et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells // *Blood*. – 2010. – Vol. 115 (2). – P. 335-343.
52. Pelletier M., Micheletti A., Cassatella M.A. Modulation of human neutrophil survival and antigen expression by activated CD4+ and CD8+ T cells // *J. Leukocyte Biology*. – 2010. – Vol. 88. – P. 1163-1170.
53. Peng H.H., Liang S., Henderson A.J., Dong C. Regulation of interleukin-8 expression in melanoma-stimulated neutrophil inflammatory response // *Exp. Cell Res*. – 2007. – Vol. 313. – P. 551-559.
54. Peranzoni E., Zilio S., Marigo I. et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition // *Curr. Opin. Immunol*. – 2010. – Vol. 22. – P. 238-244.
55. Piccard H., Muschel R.J., Opdenakker G. On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. – 2012. – Vol. 82 (3). – P. 296-309.
56. Pillay J., Kamp V.M., van Hoffen E. et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1 // *J. Clin. Invest*. – 2012. – Vol. 122 (1). – P. 327-336.
57. Pillay J., Tak T., Kamp V.M., Koenderman L. Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: similarities and differences // *Cell Mol. Life Sci*. – 2013. – Vol. 70 (20). – P. 3813-3827.
58. Queen M.M., Ryan R.E., Holzer R.G. et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression // *Cancer Res*. – 2005. – Vol. 65. – P. 8896-8904.
59. Rao H.L., Chen J.W., Li M. et al. Increased intratumoral neutrophil in colorectal carcinomas correlates closely with

- malignant phenotype and predicts patients' adverse prognosis // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. e30806.
60. Rotondo R., Barisione G., Mastracci L. et al. IL-8 induces exocytosis of arginase 1 by neutrophil polymorphonuclears in nonsmall cell lung cancer // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol. 125. – P. 887–893.
 61. Ryckman C., Vandal K., Rouleau P. et al. Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170. – P. 3233–3242.
 62. Sato H., Tsubosa Y., Kawano T. Correlation between the pretherapeutic neutrophil to lymphocyte ratio and the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer // World J. Surg. – 20112. – Vol. 36. – P. 617–622.
 63. Scapini P., Cassatella M.A. Social networking of human neutrophils within the immune system // Blood. – 2014. – Vol. 124 (5). – P. 710–719.
 64. Schmidt H., Suciu S., Punt C.J. et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1562–1569.
 65. Shoenfeld Y., Tal A., Berliner S., Pinkhas J. Leukocytosis in non hematological malignancies – a possible tumor-associated marker // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 1986. – Vol. 11. – P. 54–58.
 66. Sionov R.V., Fridlender Z.G., Granot Z. The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment // Cancer Microenviron. – 2014. – DOI 10.1007/s12307-014-0147-5.
 67. Smith H.A., Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells // J. Mol. Med. (Berl). – 2013. – Vol. 91 (4). – P. 411–429.
 68. Tazzyman S., Lewis C.E., Murdoch C. Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis // Int. J. Exp. Pathol. – 2009. – Vol. 90. – P. 222–231.
 69. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. – 2014. – Vol. 106 (6). – P. dju124.
 70. Teramukai S., Kitano T., Kishida Y. et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03 // Eur. J. Cancer. – 2009. – Vol. 45. – P. 1950–1958.
 71. Trellakis S., Bruderek K., Dumitru C.A. et al. Polymorphonuclear granulocytes in human head and neck cancer: enhanced inflammatory activity, modulation by cancer cells and expansion in advanced disease // Int. J. Cancer. – 2011. – Vol. 129. – P. 2183–2193.
 72. Trellakis S., Farjah H., Bruderek K. et al. Peripheral blood neutrophil granulocytes from patients with head and neck squamous cell carcinoma functionally differ from their counterparts in healthy donors // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24. – P. 683–693.
 73. Tsuda Y., Fukui H., Asai A., et al. An immunosuppressive subtype of neutrophils identified in patients with hepatocellular carcinoma // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2012. – Vol. 51 (3). – P. 204–212.
 74. Walmsley S.R., Print C., Farahi N. et al. Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1 α -dependent NF-kappaB activity // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 201. – P. 105–115.
 75. Wang L., Ge S., Agustian A. et al. Surface receptor CD177/NB1 does not confer a recruitment advantage to neutrophilic granulocytes during human peritonitis // Eur. J. Haematol. – 2013. – Vol. 90 (5). – P. 436–437.
 76. Welch D.R., Schissel D.J., Howrey R.P., Aeed P.A. Tumor-elicited polymorphonuclear cells, in contrast to "normal" circulating polymorphonuclear cells, stimulate invasive and metastatic potentials of rat mammary adenocarcinoma cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86. – P. 5859–5863.
 77. Welin A., Amirbeagi F., Christenson K. et al. The human neutrophil subsets defined by the presence or absence of OLFM4 both transmigrate into tissue in vivo and give rise to distinct NETs in vitro // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8 (7). – P. e69575.
 78. Wilke C.M., Kryczek I., Wei S. et al. Th17 cells in cancer: help or hindrance? // Carcinogenesis. – 2011. – Vol. 32 (5). – P. 643–649.
 79. Wislez M., Rabbe N., Marchal J. et al. Hepatocyte growth factor production by neutrophils infiltrating bronchioloalveolar subtype pulmonary adenocarcinoma: role in tumor progression and death // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 1405–1412.
 80. Wu Y., Zhao Q., Peng C. et al. Neutrophils promote motility of cancer cells via a hyaluronan-mediated TLR4/PI3K activation loop // J. Pathol. – 2011. – Vol. 225. – P. 438–447.
 81. Zhou S.L., Dai Z., Zhoi Z.J. et al. Overexpression of CXCL5 mediates neutrophil infiltration and indicates poor prognosis for hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2012. – Vol. 56. – P. 2242–2254.

Потупила в редакцию 14.07. 2015 г.

A.B.Danilova, I.A.Baldueva

Neutrophils as tumor microenvironment member

N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg, Russia

Conception of the neutrophils role in the immune system has been changed significantly in the recent time. Many studies prove important and diversified role of this cells in the cancer biology in the last few years. It was shown that their presence in tumor microenvironment has mixed role on cancer growth. This review summarizes evidence of neutrophils heterogeneity, plasticity and ability to differentiate into other myeloid types of cells despite formed proinflammatory potential. Prognostic value of tumor-associated neutrophils and high neutrophil level in peripheral blood in patients with different type of malignancies (i.e. renal cell cancer, melanoma, colorectal cancer, hepatocellular cancer, cholangiocarcinoma, glioblastoma, gastrointestinal stromal tumors, gastric cancer, lung cancer, ovarian cancer, head and neck cancer) is discussed. More sophisticated study of existence and functional activity of pro- and antitumor abilities of neutrophils is needed for finding new diagnostic and therapeutic approaches in oncology.

Key words: neutrophils, tumor microenvironment, immune system