

НЕЙТРОФИЛ КАК «МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ УСТРОЙСТВО» ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

И.И. Долгушин¹, Е.А. Мезенцева¹, А.Ю. Савочкина¹, Е.К. Кузнецова²

¹ ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Оренбург, Россия

Резюме. За последние 2–3 десятилетия благодаря использованию новых технологий было значительно расширено представление о спектре функциональных возможностей нейтрофильных гранулоцитов. Детально изучен их эффекторный потенциал в отношении инфекционных агентов, включающий фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода и азота, дегрануляцию с высвобождением многочисленных ферментов и антимикробных пептидов, образование внеклеточных ловушек. При этом установлено, что многие из тех факторов, которые нейтрофилы используют для прямого уничтожения патогенов, оказывают регулирующее влияние в отношении других клеток иммунной системы и самих нейтрофилов. Кроме того, при активации нейтрофилы способны синтезировать ряд биологически активных молекул *de novo*. Реализация иммунорегуляторного влияния нейтрофилов в отношении макрофагов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов может происходить как путем прямого межклеточного контакта, так и опосредовано через продукцию цитокинов и других биологически активных медиаторов. Амбивалентное — как хелперное, так и супрессорное — воздействие нейтрофилов на клетки иммунной системы свидетельствует об их важной роли как в условиях гомеостаза, так и при различных видах патологии, в частности при развитии злокачественных опухолей. Способность нейтрофильных гранулоцитов проявлять разнообразные, порой даже антагонистические варианты воздействия на иммунные клетки и клетки других тканей, свидетельствует об их функциональной пластичности и, вероятно, гетерогенности. При этом вектор активности, проявляемой нейтрофилами, во многом зависит от того микроокружения, в котором они оказываются, выходя из периферического кровотока. Традиционно считаясь индукторами воспалительной реакции, нейтрофилы демонстрируют способность параллельно включать механизмы, способствующие ограничению и разрешению воспаления. Благодаря интравитальной микроскопии в моделях на животных установлена способность нейтрофилов возвращаться в кровоток после выхода во внесосудистое пространство, что бросает вызов классической концепции однонаправленности миграции нейтрофилов из сосудистого русла в ткани. Также получены доказательства, что в определенных условиях нейтрофилы могут проявлять себя как антиген-презентирующие клетки по отношению к Т-лимфоцитам и рекрутироваться из сайтов воспаления в дренирующие лимфатические узлы. И хотя многие данные получены в условиях *in vitro* или в моделях на животных и поэтому требуют дополнительного изучения и подтверждения, однозначно можно констатировать, что влияние нейтрофилов не ограничивается рамками системы врожденного иммунитета.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, иммунорегуляторные функции, воспаление, адаптивный иммунитет, рак, тумор-ассоциированные нейтрофилы.

Адрес для переписки:

Савочкина Альбина Юрьевна
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (912) 772-58-06.
E-mail: alina7423@mail.ru

Contacts:

Albina Yu. Savochkina
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64,
South-Ural State Medical University.
Phone: +7 (912) 772-58-06.
E-mail: alina7423@mail.ru

Библиографическое описание:

Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К.
Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1. С. 9–38.
doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38

Citation:

Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K.
Neutrophil as a multifunctional relay in immune system // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 1,
pp. 9–38. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38

NEUTROPHIL AS A MULTIFUNCTIONAL RELAY IN IMMUNE SYSTEM

Dolgushin I.I.^a, Mezentseva E.A.^a, Savochkina A.Yu.^a, Kuznetsova E.K.^b

^a South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Orenburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation

Abstract. Over the last two or three decades, a concept regarding functional capacities of neutrophilic granulocytes has been remarkably extended owing to new technologies. Neutrophil-related effector potential against infectious agents, including phagocytosis, production of reactive oxygen and nitrogen species, degranulation coupled with the released multiple enzymes and antimicrobial peptides, and the extracellular trap formation have been studied in detail. In particular, it was found that many of the factors used by neutrophils to directly destroy pathogens also exert regulatory effects on other immune cells as well as on neutrophils in an autocrine manner. In addition, activated neutrophils are able to de novo synthesize a range of biologically active molecules. Neutrophil-related immunoregulatory effects on macrophages, dendritic cells, T-lymphocytes and B-lymphocytes may be mediated both via direct intercellular contacts and indirectly through production of cytokines and other biologically active mediators. Ambiguous proactive and suppressive neutrophil-related effects on immune cells evidence about their important role played both in homeostasis and diverse pathologies, particularly in developing malignant tumors. Diverse, even opposing impact exhibited by neutrophilic granulocytes on immune cells and cells in non-lymphoid tissues, point at their functional plasticity and, probably, heterogeneity. Upon that, modality of effects elicited by neutrophils largely depends on surrounding microenvironment while they exit from the circulation. Widely considered as an inflammatory response inducer, neutrophils are able to simultaneously trigger mechanisms facilitating restriction and resolution of inflammatory reaction. Using intravital microscopy in animal models, it allowed to discover that neutrophils are able to re-enter circulation after exiting into the extravascular space, thereby challenging a classical concept about a unidirectional neutrophil migration from the blood vessels to body tissue. In addition, evidence that neutrophils can serve as antigen-presenting cells for T cells under certain conditions and are recruited from inflammatory sites to draining lymph nodes were also obtained. Although a body of the data were obtained *in vitro* or in animal models, which therefore require to be further examined and verified, it may be unequivocally acknowledged that a neutrophil-related impact is not only limited to innate immunity.

Key words: neutrophil granulocytes, immunoregulatory functions, inflammation, adaptive immunity, cancer, tumor-associated neutrophils.

Во многих статьях последних лет, посвященных нейтрофильным гранулоцитам, отмечается, что взгляд на эти клетки претерпел изменения и значительно расширился за последние два десятилетия. Уникальная роль нейтрофилов заключается, безусловно, не только в важных эффекторных функциях защиты от инфекционных агентов. На сегодняшний день нет сомнений, что нейтрофильные гранулоциты участвуют в инициации, модуляции, регулировании и разрешении реакций врожденного и адаптивного иммунитета через прямые (путем межклеточного контакта) и опосредованные (через продукцию цитокинов и других биологически активных медиаторов) механизмы. Кроме того эти клетки играют важную роль в репарации тканей и поддержании тканевого гомеостаза. При этом отмечается функциональная и фенотипическая гетерогенность и пластичность этих клеток [5, 6, 7, 39, 95, 117, 118, 155, 164, 185, 192, 203, 231].

Понимание физиологии и функциональной роли нейтрофилов расширилось, в том числе благодаря новым технологиям и методам исследования *in vitro* и *in vivo*: использование трансгенных и генетически нокаутных (genetic knock-out) животных; блокирующих, истощающих, меченых антител; многоцветной проточной цитофлуориметрии, клеточных сортеров и др. Огромный вклад в улуч-

шение понимания и детализацию биологии нейтрофилов внесла прижизненная микроскопия (intravital microscopy) [102, 231]. Данная технология помогает визуализировать разные типы клеток и проследить за реализацией их функций в режиме реального времени в организме живого животного [143, 196]. Благодаря прижизненной микроскопии удалось изучить процессы рекрутирования, адгезии, миграции нейтрофилов, более детально охарактеризовать эффекторные механизмы, такие как фагоцитоз и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps — NETs), исследовать взаимодействия нейтрофилов с другими клетками, тканями, микроорганизмами [94, 114, 161, 242]. Однако следует учитывать, что данные, полученные при исследовании *ex vivo* или в моделях животных, например, мышей или рыб Данио-рерио (zebrafish), не всегда могут абсолютно идентично отражать механизмы и процессы, развивающиеся в организме человека.

В настоящем обзоре мы хотим сфокусировать внимание на данных последних лет, отражающих взаимоотношения нейтрофилов с другими клетками иммунной системы (макрофагами, дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами) и демонстрирующих регуляторные функции нейтрофилов в развитии воспаления и иммунного ответа.

Нейтрофилы, моноциты/макрофаги и острое воспаление

По классическим канонам воспаления нейтрофилы первыми прибывают в ткани при их повреждении (стерильная травма) или при микробной инвазии. Рекрутированию нейтрофилов из кровотока в очаг способствуют, в первую очередь, резидентные тканевые макрофаги, которые активируются при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) или молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением собственных клеток и тканей (damage-associated molecular patterns — DAMPs) [9, 13, 202]. После микробного заражения и при стерильной травме активированные макрофаги продуцируют хемоаттрактанты для нейтрофилов, такие как CXCL1 (KC), CXCL2 (macrophage-inflammatory protein-2 — MIP-2), CXCL8 (IL-8) [52, 171]. Кроме того, в макрофагах происходит активация Nlrp3 инфламмасом, результатом чего является образование мощного провоспалительного цитокина IL-1 β . IL-1 β способствует повышению экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия и хемокинов, в том числе KC и MIP-2 [146, 168]. Результатом действия перечисленных факторов является быстрая миграция нейтрофилов в очаг заражения/травмы. Прибыв на место, нейтрофилы индуцируют вторую волну воспалительной реакции. Они выделяют хемоаттрактантные факторы, такие как катепсин G и азуроцидин (CAP37), которые участвуют в рекрутировании моноцитов [37, 207], индуцируют изменения в структуре цитоскелета эндотелиальных клеток, тем самым способствуя трансмиграции моноцитов [78]. Вышедшие в ткани моноциты трансформируются в макрофаги и становятся полноценными участниками воспалительного процесса. При этом они продуцируют такие цитокины, как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и фактор некроза опухолей альфа (TNF α), способствуя увеличению срока жизни нейтрофилов и давая им, тем самым, реализовать свой эффекторный потенциал [208, 217], проявляющийся в фагоцитозе, высвобождении содержимого гранул, продукции активных форм кислорода и образовании внеклеточных ловушек [117]. Таким образом, нейтрофилы и макрофаги становятся «братьями по оружию» и выступают «единым фронтом» в борьбе с флогогенным фактором.

Как стало известно в последние годы, в зависимости от тканевого микроокружения ма-

крофаги могут приобретать M1 или M2 фенотип, что обуславливает их провоспалительную (M1) или противовоспалительную (M2) активность [10, 87, 142]. Провоспалительные макрофаги экспрессируют индуцибельную NO-синтазу и CD40 и продуцируют TNF α и IL-6, тогда как противовоспалительные макрофаги экспрессируют аргиназу I и CD206 и продуцируют трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor — TGF- β) и IL-10 [129, 241]. Во время начальных стадий инфекционного воспаления нейтрофилы индуцируют M1 фенотип макрофагов, способствуя их провоспалительной активности. Одним из механизмов, с помощью которых нейтрофилы опосредуют подобную поляризацию макрофагов, является высвобождение ими азуроцидина [160].

Однако выраженность и продолжительность острого воспаления должна жестко контролироваться, чтобы, с одной стороны, привести к устранению причинного фактора (например, уничтожению и элиминации инфекционного агента), с другой стороны, не нанести значительного ущерба окружающим тканям, не перейти в хронический процесс, не вызвать развитие аутоиммунного поражения.

Разрешение острого воспаления включает в себя несколько этапов: 1) прекращение инфильтрации очага воспаления нейтрофильными гранулоцитами; 2) восстановление сосудистой проницаемости; 3) гибель нейтрофилов (главным образом путем апоптоза); 4) нефлогенное привлечение в очаг воспаления моноцитов; 5) фагоцитоз макрофагами апоптотических нейтрофилов и тканевого детрита [2].

Активированные нейтрофилы с самых ранних стадий развития воспаления выделяют эктосомы, которые обладают мощным противовоспалительным эффектом. Они представляют собой везикулы с цитозолем, диаметром 50–200 нм, экспонирующие фосфатидилсерин на внешней поверхности мембраны. Связываясь с помощью фосфатидилсерина с мембраной макрофагов, эти микрочастицы усиливают продукцию TGF- β и подавляют образование IL-10, IL-8, TNF α активированными макрофагами, то есть вызывают «перепрограммирование» в сторону противовоспалительного фенотипа [59, 76].

Одним из механизмов разрешения острого воспаления является апоптоз нейтрофилов с последующим фагоцитозом тканевыми макрофагами (эффероцитоз) [83, 169]. Аннексин A1 (AnxA1), белок, продуцируемый нейтрофилами, усиливает этот процесс, увеличивая фагоцитарную способность макрофагов, одновременно потенцируя апоптоз соседних нейтрофилов и предотвращая трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов [191, 209]. Макрофаги

распознают апоптотические клетки, в том числе, по наличию на их поверхности фосфатидилсерина — сигнала «съешь меня» [169, 191]. Кроме того, AnxA1, являясь хемоаттрактантом для моноцитов, усиливает нефлогенное рекрутирование последних в ткани с последующей дифференцировкой в макрофаги, которые поглощают и уничтожают оставшиеся в тканях нейтрофилы [37]. Фагоцитоз апоптотических нейтрофилов способствует трансформации макрофагов в сторону M2 фенотипа. В таких макрофагах подавляется продукция целого ряда провоспалительных цитокинов, в том числе IL-23, вовлеченного в гранулоцитопоз, тогда как секреция TGF- β 1, важного супрессорного цитокина, и простагландина E₂ (PGE₂) увеличивается [66, 214]. Кроме того, у макрофагов, захвативших апоптотические нейтрофилы, снижается фагоцитарная способность по отношению к другим объектам, уменьшается продукция NO и H₂O₂. Подобное супрессорное влияние фагоцитированных макрофагами апоптотических нейтрофилов может быть связано с изменением уровня внутриклеточного Ca²⁺ за счет нейтрофильного кальций-связывающего белка S100A9 (MRP-14) [54].

Эффероцитоз апоптотических нейтрофилов также стимулирует в макрофагах биосинтез липидных медиаторов с противовоспалительным потенциалом, таких как липоксины и резольвины [51]. Последние предотвращают активацию и трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов [199], блокируют их функциональный ответ на воспалительные стимулы путем ингибирования активации ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B) и уменьшают образование супероксид-аниона и провоспалительных цитокинов [2, 22], а также способствуют фагоцитозу макрофагами апоптотических нейтрофилов [195]. Кроме того, было показано, что нейтрофилы способны менять собственный профиль липидных медиаторов в зависимости от характера микроокружения и стадии воспаления. Так, прибывая в очаг воспаления и в начале образуя провоспалительные липидные медиаторы типа лейкотриена B₄, в течение нескольких часов нейтрофилы переключают метаболизм арахидоновой кислоты на продукцию липоксинов, резольвинов и протектинов, в очередной раз демонстрируя способность к самоограничению и способствуя разрешению воспаления [141, 198].

Еще один тип клеточной гибели, характерный для нейтрофилов, связан с их способностью к NETs и называется нетоз (NETosis) [18]. Было установлено, что макрофаги человека *in vitro* могут активно захватывать NETs путем эндоцитоза, чему способствует предварительная деградация NETs ДНКазой 1, с последую-

щей утилизацией в лизосомах. При этом интернализация NETs не приводит к индукции синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN α , также как и противовоспалительного IL-10 [68]. Однако при одновременной инкубации макрофагов с липополисахаридом (LPS) и NETs (что приближает условия к тем, которые имеют место *in vivo* при микробном воспалении) наблюдается значительный рост продукции провоспалительных IL-1 β , IL-6, TNF α , причем в гораздо большей степени, чем при изолированной стимуляции макрофагов LPS. Основываясь на этих наблюдениях, авторы предположили, что NETs, нагруженные бактериями, вызывают более сильный провоспалительный ответ в соседних моноцитах/макрофагах, чем только бактерии, что позволяет иммунной системе формировать более надежный и продолжительный ответ против вторгшихся патогенов [68].

В более поздних исследованиях было подтверждено, что человеческие макрофаги могут поглощать NETs *in vitro* [154]. Данная способность была зафиксирована и для M1, и для M2 макрофагов. Однако последствия влияния NETs отличались в зависимости от фенотипа макрофагов. Так, после взаимодействия NETs с M2 макрофагами в супернатантах последних выявлялся широчайший спектр провоспалительных цитокинов и хемокинов: TNF α , IFN γ , IL-8, MIF, CCL1, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CXCL1, CXCL10 и CXCL12. Напротив, секреция флогенных факторов M1 макрофагами после инкубации с нейтрофильными внеклеточными ловушками была ограничена, но при этом наблюдалась деконденсация хроматина и увеличение высвобождения из M1 макрофагов собственной ДНК. Во внеклеточной ДНК M1 макрофагов был обнаружен цитруллинированный гистон 3, и процесс высвобождения ДНК происходил при участии фермента пептидил-аргинин деиминазы 4 (peptidyl-arginine deiminase 4 — PAD-4). Количество внеклеточной ДНК M1 макрофагов достигало пика через 3–4 ч инкубации с NETs и затем постепенно уменьшалось, исчезая через 24 ч за счет возможного действия каспаза-активированной ДНКазы макрофагов. Из полученных данных авторы сделали следующие выводы. Влияние NETs зависит от фенотипа макрофагов и времени воздействия. С одной стороны, воздействие NETs увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов M2 макрофагами, что усиливает защиту от микроорганизмов; этому также способствует высвобождение ДНК M1 макрофагами, поскольку ДНК сама может являться антимикробным компонентом, как было отмечено в исследованиях NETs

[86]. С другой стороны, М1 макрофаги через некоторое время сами же осуществляют клиренс внеклеточной ДНК, что опять таки индуцируется NETs [154].

В течение последних лет появились публикации, в которых сообщалось еще об одном механизме, который, возможно, участвует в резолюции острого воспаления. Это способность нейтрофилов возвращаться в кровотоки после выхода во внесосудистое пространство, что бросает вызов классической концепции однонаправленности миграции нейтрофилов из сосудистого русла в ткани. Фактически, обратная миграция нейтрофилов была впервые визуализирована *in vivo* с помощью прижизненной микроскопии на модели рыб Даниорио в 2006 г. Нейтрофилы этих рыб имеют ту же морфологию, поведение и функции, что и нейтрофилы млекопитающих. При этом авторы указали на возможную роль этого феномена в разрешении острого воспаления [144]. В недавних работах на модели этих рыб было показано, что ключевым медиатором во взаимодействиях нейтрофилов и макрофагов при разрешении посттравматического воспаления *in vivo* является простагландин E_2 (PGE_2), который выделяется из макрофагов при фагоцитозе ими апоптотных нейтрофилов [132]. Повышение концентрации PGE_2 через активацию рецепторов на мембране нейтрофилов и макрофагов ингибирует транслокацию фермента 5-липоксигеназы из цитоплазмы в ядро, подавляя, тем самым, синтез в клетках мощных провоспалительных медиаторов лейкотриенов и переключая метаболизм арахидоновой кислоты в сторону синтеза противовоспалительных липоксинов [122]. В свою очередь липоксины, в частности липоксин A4 (LXA4), усиливают обратную миграцию нейтрофилов из очага воспаления, способствуя, тем самым, его разрешению [132].

Механизмы обратной миграции нейтрофилов изучали *in vivo* и на мышах [44, 239]. Исследования на модели стерильной травмы (ишемии/реперфузии *m. cremaster*) показали, что обратная миграция нейтрофилов контролируется молекулами адгезии JAM-C, экспрессируемыми веноулярными эндотелиальными клетками в местах межклеточных соединений. Вероятность и частота обратной миграции нейтрофилов в условиях стерильной травмы повышается при снижении экспрессии и/или функциональной активности JAM-C, а также при ее фармакологической блокаде или генетической делеции [239]. Было установлено, что основным медиатором, вызывающим снижение экспрессии JAM-C в межклеточных контактах эндотелиальных клеток посткапиллярных венул в условиях стерильной травмы, яв-

ляется липидный хемоаттрактант нейтрофилов лейкотриен B4 (LTB4). LTB4 стимулирует дегрануляцию и высвобождение нейтрофилами фермента эластазы, которая вызывает протеолитическое расщепление JAM-C и позволяет, таким образом, возвращаться нейтрофилам из тканей в кровотоки [44]. Однако авторами, изучающими обратную миграцию нейтрофилов в условиях ишемии/реперфузии на мышах, была подчеркнута негативная роль этого феномена в связи со способностью таких нейтрофилов вызывать диссеминацию и генерализацию воспаления. Было установлено, что нейтрофилы, выходящие из первоначального очага воспаления (например, *m. cremaster*) в кровотоки, имеющие фенотип ICAM-1^{hi} и обладающие мощным провоспалительным потенциалом в виде большого количества активных форм кислорода (reactive oxygen species — ROS), через некоторое время выявляются в микроциркуляторном русле легких и вызывают воспаление тканей легкого [44, 239]. Роль JAM-C как ключевого регулятора обратной миграции нейтрофилов была подтверждена в исследованиях *in vivo* и на других моделях воспаления, например, при остром панкреатите. При этом также было установлено, что обратно мигрирующие нейтрофилы вызывают генерализацию воспаления с формированием острого респираторного дистресс-синдрома (acute lung injury) у этих животных [240].

Первые исследования обратной миграции нейтрофилов человека в 2006 г. через эндотелиальный монослой в условиях *in vitro* показали, что ретроградно мигрирующие нейтрофилы имеют определенные фенотипические и биологические характеристики. Они характеризуются сниженным уровнем апоптоза (а значит увеличенным периодом жизни), не способны возвращаться в воспаленные ткани (за счет потери хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2 и большей ригидности клеток), генерируют высокие количества H_2O_2 , экспрессируют CD54(ICAM-1)^{hi}CXCR1^{low} в отличие от наивных циркулирующих нейтрофилов (CD54^{low}CXCR1^{hi}) и нейтрофилов, мигрировавших в ткани (CD54^{low}CXCR1^{low}) [33]. Важно, что нейтрофилы с фенотипом обратно-мигрировавших (CD54^{hi}CXCR1^{low}) были обнаружены в периферической крови здоровых доноров в количестве ~0,25% от всех циркулирующих нейтрофилов, а у пациентов с ревматоидным артритом и выраженным атеросклерозом аорты (то есть с хроническими воспалительными заболеваниями) их количество увеличивалось до ~1%. При этом авторы подчеркнули, что обнаруженные ими фенотипические изменения нейтрофилов при обратной миграции являются первым случаем выявления отдельной

субпопуляции нейтрофилов, которая генерируется не при гранулоцитопозе в костном мозге [33].

В более поздних исследованиях было отмечено, что количество нейтрофилов с фенотипом обратного мигрирующих ($CD54^{hi}CXCR1^{low}$) увеличивается в периферической крови пациентов с острым панкреатитом при развитии у них острого респираторного дистресс-синдрома и коррелирует с тяжестью последнего [240].

В 2014 г. группой американских ученых были опубликованы данные о разработке микрофлюидной технологии (microfluidic platform) для изучения миграции нейтрофилов человека [90]. Данная платформа позволяет проводить количественную оценку миграции клеток при воздействии динамических градиентов хемоаттрактантов внутри каналов, что является наиболее приближенным к естественным условиям. В своих исследованиях авторы показали, что девять из десяти нейтрофилов после движения по градиенту хемоаттрактантов могут разворачиваться, меняя направление миграции на противоположное, то есть от хемоаттрактанта. Подобный вариант миграции они назвали «ретротаксис». При этом ретротаксис останавливается, если нейтрофилы осуществляют фагоцитоз. Авторы выдвинули следующую гипотезу: во время стерильного воспаления ретротаксис может ускорять клиренс нейтрофилов и способствовать восстановлению гомеостаза; во время инфекции после фагоцитоза нейтрофилами микробных агентов выключение ретротаксиса может действовать как «механизм безопасности» для предотвращения распространения этих агентов, если их уничтожение внутри фагосом не увенчалось успехом, то есть при незавершенном фагоцитозе [90]. Вместе эти исследования показывают, что обратная миграция нейтрофилов из тканей в кровотоки и, вероятно, ретротаксис являются, с одной стороны, возможными механизмами разрешения локального воспаления; с другой стороны, обратная миграция может приводить к перераспределению активированных нейтрофилов в другие сайты организма, способствуя генерализации воспаления и усиливая тяжесть заболевания.

Подытоживая, можно сказать, что нейтрофилы и макрофаги являются партнерами в развитии острого воспаления в ответ на инфекцию или повреждение тканей. При этом их эффекторный потенциал необходим для успешного устранения флогогенного фактора. Однако с самых ранних стадий развития воспаления начинают работать ограничительные механизмы. При этом нейтрофилы не просто являются пассивным участником этих процессов, а активно включаются в регуляцию разрешения

воспаления, проявляя противовоспалительную активность по отношению к макрофагам и, что может быть важнее, к самим себе, «кладя голову на плаху» ради поддержания тканевого гомеостаза.

Нейтрофилы и дендритные клетки

Дендритные клетки (dendritic cells — DC) представляют собой гетерогенную популяцию клеток врожденного иммунитета. У человека основными типами дендритных клеток являются миелоидные (классические) DC (myeloid DC — mDC или classical DC — cDC) и плазмацитоидные ДК (plasmacytoid DC — pDC) [12, 43]. Миелоидные DC являются основным связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом при развитии иммунного ответа [4]. Они демонстрируют типичную древовидную морфологию, экспрессируют в большом количестве $CD11c$ и МНС-II и являются основными антигенпрезентирующими клетками. Плазмацитоидные DC представляют собой клетки округлой формы, экспрессирующие $CD11c$ и МНС-II на низких уровнях; они характеризуются экспрессией B220, Ly6C и PDCA1 ($CD317$) и секрецией больших количеств IFN типа I [43, 130, 145, 149]. Незрелые дендритные клетки происходят из плюрипотентных стволовых кроветворных клеток и начальную дифференцировку проходят в костном мозге. Клетки-предшественники миелоидных и плазмацитоидных DC выходят из костного мозга, мигрируют в лимфоидные и нелимфоидные ткани, где под действием цитокинов микроокружения превращаются в незрелые DC [38]. Кроме того, при развитии воспаления в нелимфоидных тканях, особенно в соединительнотканых слоях кожи и слизистых, а также в дренирующих лимфоузлах, DC могут развиваться не только из клеток-предшественников, но и из мигрирующих в очаги воспаления моноцитов; такие DC обозначают как моноцитарные (воспалительные) DC (monocyte-derived — moDC) [38, 49, 178, 213, 225]. Они обладают способностью стимулировать наивные $CD4^{+}$ Т-лимфоциты, презентировать антиген $CD8^{+}$ Т-клеткам, продуцировать IL-1, IL-6, TNF α , IL-12, IL-23 [43].

Незрелые DC располагаются в различных органах и тканях, но преимущественно в барьерных — в коже и слизистых. В условиях инфекции и воспаления они поглощают антигенный материал путем пиноцитоза и фагоцитоза. В результате происходит стимуляция незрелых DC сигналами от паттерн-распознающих рецепторов при связывании их с молекулярными структурами, типичными для патогенных микроорганизмов (PAMPs), и через провоспалительные цитокины. Под влиянием этих

стимулов незрелые DC покидают ткани и поступают в региональные лимфатические узлы. В процессе миграции происходит созревание DC, результатом которого является экспрессия высоких уровней МНС-II класса, CD40, CD80, CD86 [38] и специфического набора хемокиновых рецепторов для миграции в Т-зоны лимфоидных органов, что способствует выполнению дендритными клетками их основного назначения — презентации антигенных пептидов наивным Т-лимфоцитам и запуску антигенспецифического иммунного ответа [12, 216].

Влияние нейтрофилов на дендритные клетки имеет две стороны. При активации в очагах инфекции нейтрофилы первым делом секретируют алармины, включая кателицидины, α -дефензины и HMGB1 (high-mobility group protein B1 или амфотерин), а также хемокины CCL3, CCL4, CCL5 и CCL20, которые являются хемоаттрактантами для DC. Кроме того, нейтрофилы выделяют катепсин G и эластазу, которые конвертируют неактивные, неклассические хемокины, такие как прочемерин, в полноценные хемоаттрактантные молекулы (чемерин), что в итоге способствует рекрутированию незрелых DC в очаг [194, 238].

Так, было установлено, что при инвазии *Leishmania major* у мышей нейтрофилы высвобождают хемокин CCL3, вызывающий быстрое рекрутирование DC в очаг инвазии [36]. Активированные нейтрофилы при инвазии *Toxoplasma gondii* у мышей продуцируют хемокины CCL3, CCL4, CCL5, и CCL20, которые привлекают незрелые DC, а также TNF α , который стимулирует созревание DC, приводит к повышению экспрессии CD40, CD86, МНС-II и продукции ими IL-12 и TNF α , что влияет на антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток и развитие Th1-зависимого иммунного ответа [25, 26].

Активированные нейтрофилы человека также индуцируют созревание DC, что позволяет последним инициировать пролиферацию Т-клеток и поляризацию их в направлении Т-хелперов 1 типа. Это взаимодействие нейтрофилов и DC может быть обусловлено прямым клеточным контактом за счет связывания DC-специфического лектина SIGN (DC-SIGN) с β_2 -интегрином Mac-1 (CD11b/CD18) нейтрофилов. Интересно, что DC-SIGN взаимодействует только с Mac-1 нейтрофилов, но не других лейкоцитов, главным образом из-за специфических углеводов Lewis^x, которые присутствуют в α M-цепи Mac-1 нейтрофилов. Кроме прямого клеточного контакта, для индукции созревания DC необходим TNF α , продуцируемый активированными нейтрофилами [227].

Также в активации DC участвуют кателицидины, α -дефензины и HMGB1, выделяемые

нейтрофилами непосредственно или в составе NETs [194]. В составе NETs такие компоненты гранул, как кателицин LL-37, α -дефензины, HMGB1, катепсин G, эластаза находятся в комплексе с ДНК нейтрофилов. Это делает возможным доставку и распознавание ДНК эндосомально-расположенными TLR9 плазмацитозидными DC, что приводит к активации последних и секреции больших количеств IFN α , а также провоспалительных TNF α и IL-6 [75, 119, 194, 205]. Однако защитно-активационные эффекты NETs реализуются в условиях воспаления микробной этиологии. В отсутствие же инфекционного агента образование NETs, а также нарушение их своевременного клиренса, может приводить к гиперстимуляции дендритных клеток, что является патогенетическим фактором в развитии таких аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний, как системная красная волчанка [75, 119, 148] и псориаз [120].

В совокупности эти данные свидетельствуют о важной роли нейтрофилов в миграции, созревании и активации дендритных клеток. С другой стороны, было установлено, что нейтрофилы могут оказывать ингибирующее влияние на функциональную активность последних.

Как было сказано выше, при дегрануляции активированных нейтрофилов выделяется эластаза — фермент первичных (азурофильных) гранул нейтрофилов из группы сериновых протеаз [1]. Было установлено, что выделение больших количеств эластазы нейтрофилов человека *in vitro* приводит к трансформации незрелых DC в TGF- β 1-продуцирующие DC, что приводит к подавлению пролиферации лимфоцитов и усилению их апоптоза, то есть к развитию иммуносупрессорного эффекта [136]. Позже было обнаружено, что эластаза-трансформированные TGF- β 1-продуцирующие DC в смешанной культуре лимфоцитов *in vitro* индуцируют образование CD4⁺FOXP3⁺ популяции регуляторных Т-клеток (Treg). Таким образом, нейтрофилы, инфильтрирующие ткани, через воздействие на DC, возможно, способствуют формированию толерогенного эффекта и предотвращению развития аутоиммунных процессов [218]. На примере эластазы нейтрофилов можно проследить амбивалентность действия одного и того же фактора. При этом влияние оказываемого эффекта, активирующее или супрессорное, вероятно, может зависеть от природы флогогенного стимула, стадии воспалительного процесса, количества выделившегося вещества и других факторов микроокружения.

Взаимодействие нейтрофилов с DC происходит не только в очаге инфекции или воспаления. Нейтрофилы, инфильтрирующие ткани, спо-

способны мигрировать в дренирующие лимфатические узлы, где они также встречаются с DC [14, 138]. Дегрануляция активированных нейтрофилов приводит к выбросу еще одного компонента первичных (азурофильных) гранул — фермента миелопероксидазы (myeloperoxidase — МРО) [1]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* человеческих и мышиных нейтрофилов было показано, что МРО (через генерацию активных продуктов окисления) ограничивает активность DC и продукцию ими IL-12, подавляет поглощение/процессинг антигена и миграцию в лимфоузлы, ингибируя, таким образом, адаптивный CD4⁺ Т-клеточный иммунный ответ [157].

Роль NETs в регуляции функций и созревания DC тоже может быть не только активационной, но и супрессорной. В условиях *in vitro* было обнаружено, что NETs активированных нейтрофилов человека подавляли LPS-индуцированное созревание moDC, снижая экспрессию поверхностных маркеров HLA-DR, CD40, CD80, CD86 и продукцию цитокинов TNF α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-23, но не влияли на экспрессию хемокиновых рецепторов CCR5, CCR7, CXCR4 и миграционную способность moDC [21]. Обработанные NETs LPS-индуцированные зрелые moDC демонстрировали снижение способности активировать пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов и сдвигали поляризацию в сторону Th2 (с увеличением образования IL-5 и IL-13), подавляя Th1 и Th17, продукцию IFN γ , IL-17, IL-10 [21]. Важно, что IL-13 и IL-4, продуцируемые Th2, влияют на макрофаги, вызывая их трансформацию в сторону фенотипа M2 (противовоспалительного) или «альтернативно активированных макрофагов» [56, 57, 215, 226]. Также установлено, что одновременное воздействие IL-4 и/или IL-13 и апоптозных клеток на макрофаги человека *in vitro* запускает в них экспрессию противовоспалительных генов и генов, ответственных за репарацию тканей [31]. Таким образом, можно предположить, что нейтрофилы, выполнив свою противомикробную функцию и погибая, путем нетоза или апоптоза, помогают другим клеткам «сложить оружие» и перейти к «мирной жизни», бросив все силы на восстановление пострадавших тканей.

Как было отмечено выше, с ранних этапов воспалительной реакции активированные нейтрофилы человека образуют эктосомы с мощной противовоспалительной активностью. Было установлено, что нейтрофильные эктосомы ингибируют LPS-индуцированное созревание moDC, модифицируют их морфологию, уменьшают эндоцитарную активность и увеличивают высвобождение ими TGF- β 1. Кроме того, они уменьшают экспрессию CD40, CD80, CD83, CD86 и HLA-DP DQ DR, ингиби-

руют секрецию IL-8, IL-10, IL-12, TNF α и снижают способность зрелых moDC индуцировать пролиферацию Т-клеток [59].

Также как макрофаги, DC осуществляют эффероцитоз, в том числе и апоптозных и некротизированных нейтрофилов. В условиях *in vitro* было установлено, что поглощение moDC нейтрофилов человека, подвергшихся апоптозу или некрозу, приводит к снижению экспрессии CD40, CD80 и CD86 и способности moDC стимулировать пролиферацию Т-клеток [41].

При внутрикожной инвазии *Leishmania major* у мышей было установлено, что после того, как лейшмании фагоцитировались нейтрофилами, в последних запускалась программа апоптоза, и они поглощались дендритными клетками. Такие DC демонстрировали значительное снижение экспрессии MHC-II, CD40 и CD86 и способности вызывать пролиферацию CD8⁺ Т-лимфоцитов и продукцию ими IFN γ . Данный эффект опосредовался через тирозинкиназный рецептор Мег дендритных клеток. Аналогичные исследования при инвазии *Toxoplasma gondii* не выявили подобного ингибирующего эффекта нейтрофилов, фагоцитировавших паразита и затем поглощенных дендритными клетками, на антигенпрезентирующую функцию последних по отношению к CD8⁺ Т-клеткам [180, 181].

В то же время было обнаружено *in vitro* и *in vivo*, что DC, которые «приобретали» *M. tuberculosis* путем интернализации инфицированных ею нейтрофилов, так же эффективно индуцировали пролиферацию и активацию специфичных CD4⁺ Т-клеток, как и DC, которые поглощали бактерии прямым путем. Кроме того, такие DC опережали по миграции в лимфатические узлы DC, непосредственно инфицированные микобактериями [30]. Однако при этом было установлено, что *in vivo* *M. tuberculosis* подавляет апоптоз нейтрофилов, что препятствует своевременному «приобретению» бактерий миелоидными DC, а, значит, задерживает активацию и пролиферацию наивных *M. tuberculosis* антиген-85В-специфических CD4⁺ Т-клеток в лимфатических узлах средостения. Эти результаты показывают, что модуляция апоптоза нейтрофилов *M. tuberculosis* является дополнительным механизмом вирулентности, который изменяет кинетику развития адаптивного иммунитета и способствует развитию туберкулеза [29]. Полученные данные свидетельствуют о вероятности дифференцированного эффекта апоптозных нейтрофилов на активность дендритных клеток в зависимости от природы инфицирующего агента, и о способности разных микроорганизмов, таким образом, влиять на развитие адекватного адаптивного иммунного ответа и на дальнейшее течение болезни.

В комплексе, приведенные выше данные свидетельствуют о способности нейтрофилов модулировать дендритные клетки в сторону приобретения ими толерогенных свойств, что в итоге способствует ограничению чрезмерного воспаления и предотвращает развитие аутоиммунных процессов [11].

Тот факт, что нейтрофилы влияют на функции и активность дендритных клеток, а они, в свою очередь, играют важную роль в инициации развития адаптивного иммунного ответа, отражает опосредованное воздействие нейтрофильных гранулоцитов на механизмы приобретенного иммунитета. Однако в последние годы появились данные, свидетельствующие и о прямом регулирующем действии нейтрофилов на основных участников адаптивного иммунитета — Т- и В-лимфоцитов.

Нейтрофилы и Т-лимфоциты

Как известно, развитие первичного адаптивного иммунного ответа начинается с презентации наивным Т-лимфоцитам процессированного антигена, встроенного в молекулы МНС, и дополнительной их активации ко-стимулирующими рецепторами, что осуществляется «профессиональными» антигенпрезентирующими клетками (antigen-presenting cells — APC), к которым традиционно относятся дендритные клетки, моноциты/макрофаги и В-лимфоциты, постоянно экспрессирующие МНС-II. Однако на сегодняшний день получены доказательства, что нейтрофилы также могут проявлять себя в качестве APC [128].

В более ранних исследованиях было показано, что в условиях *in vitro* экспрессия молекул МНС-II на нейтрофилах человека индуцируется гранулоцитарно-макрофагальным колоние-стимулирующим фактором (GM-CSF), IFN γ и IL-3, причем IFN γ также вызывает экспрессию ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86, в результате чего нейтрофилы приобретают способность презентировать некоторые микробные (в частности, *S. aureus*) суперантигены CD4⁺ Т-клеткам [67, 81, 175].

Экспрессия МНС-II и ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86 наблюдалась на нейтрофилах, выделенных из крови пациентов с гранулематозом Вегенера в активной стадии заболевания [91, 100]. В нейтрофилах, выделенных из периферической крови пациентов с ревматоидным артритом, детектировалось небольшое количество мРНК МНС-II (в отличие от нейтрофилов здоровых доноров, где мРНК МНС-II отсутствовала), но поверхностной или внутриклеточной экспрессии этих молекул не наблюдалось [48]. Нейтрофилы синовиальной жидкости этих же больных имели высокий уровень

мРНК МНС-II, также не экспрессируя МНС-II на мембране, но содержали большие внутриклеточные количества этого белка. Однако после 20 ч культивирования *in vitro* синовиальные нейтрофилы проявляли значительную поверхностную экспрессию молекул МНС-II, сравнимую с таковой у профессиональных APC, при низком уровне CD80 и CD86 и стимулировали пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов [48].

Несколько позже было показано, что нейтрофилы периферической крови человека содержат цитоплазматические запасы молекул МНС-II (DR), CD80 и CD86, которые хранятся преимущественно в секреторных везикулах, хотя CD86 также обнаруживается в первичных (азурофильных) и во вторичных (специфических) гранулах. При этом быстрая (в течение 2–5 мин) Ca²⁺-зависимая транслокация данных молекул на поверхность клеток происходит вследствие перекрестной сшивки Mac-1 (CD11b/CD18), а также при активации нейтрофилов LPS, N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином (fMLP), форбол-миристан-ацетатом (FMA). После выхода на мембрану CD80 и CD86 локализуются в больших кластерах, напоминающих супрамолекулярные антигенные кластеры, ранее обнаруженные на классических антиген-представляющих клетках. Эти данные дают дополнительную поддержку гипотезе о том, что нейтрофилы могут играть определенную роль в презентации антигена и/или активации Т-клеток [188, 189].

В недавних исследованиях было установлено, что нейтрофилы, выделенные из крови здоровых доноров, не экспрессируют молекулы МНС-II (HLA-DR) и ко-стимулирующие молекулы CD86, CD80, CD40, CD83, необходимые для презентации антигена CD4⁺ Т-лимфоцитам [229]. При этом было обнаружено, что нейтрофилы могут проявлять презентирующую способность пептидных антигенов аутологичным антигенспецифическим CD4⁺ Т-клеткам памяти и индуцировать их пролиферацию *in vitro* и продукцию ими IFN γ , IL-2 и/или TNF α , хотя эта активность у нейтрофилов проявлялась слабее, чем у дендритных клеток и моноцитов. Авторы установили, что для усиления экспрессии значимых для презентации поверхностных молекул и рецепторов нейтрофилам необходимы дополнительные сигналы, которые они получают при совместной инкубации с антигеном и аутологичными антигенспецифическими CD4⁺ Т-лимфоцитами. При этом ключевым является IFN γ , хотя не исключается роль и других цитокинов. Однако даже в таких условиях уровня экспрессии МНС-II и ко-стимулирующих молекул хватает только для презентации антигена Т-клеткам памяти и недостаточно для активации наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов,

чего не скажешь о классических APC [229]. Полученные данные демонстрируют взаимобразные отношения Т-лимфоцитов и нейтрофилов в плане презентации антигена. Таким образом, вероятно, для того чтобы нейтрофилы смогли осуществить презентацию антигена Т-лимфоцитам *in vivo*, необходима индукция достаточного уровня поверхностной экспрессии МНС-II и костимулирующих молекул цитокинами (особенно $IFN\gamma$) Т-клеток, активированных, возможно, близлежащими «профессиональными» APC, например, дендритными клетками, а также, вероятно, необходим и прямой контакт нейтрофильных гранулоцитов и Т-лимфоцитов [128].

Кроме того, было обнаружено, что нейтрофилы человека, выделенные из периферической крови, содержат небольшой запас биологически активного $IFN\gamma$, который могут выделять при стимуляции *in vitro* IL-12 и/или его комбинацией с IL-2, IL-15, IL-18, LPS, а также могут синтезировать $IFN\gamma$ *de novo* при активации данными цитокинами, особенно IL-12 [65]. Данный факт демонстрирует наличие аутокринного механизма регуляции функций нейтрофилов, в том числе, вероятно, и их антигенпрезентирующей способности [65]. Механизмы, с помощью которых нейтрофил осуществляет процессинг антигена, пока слабо изучены. Также требует дальнейшего исследования природа антигенов, которые могут процессироваться и презентироваться нейтрофилами [128].

Полученные результаты, возможно, позволяют считать нейтрофилы условными антигенпрезентирующими клетками в том смысле, что данная способность у них зависит от условий, в которых они находятся и функционируют. При этом способность нейтрофилов менять свои функциональные и фенотипические характеристики отражает высокую пластичность этих клеток.

Недавние исследования продемонстрировали возможность локализации костимулирующих молекул CD80 и CD86 в нейтрофильных внеклеточных ловушках, полученных при стимуляции нейтрофилов человека *in vitro* LPS или овальбумином (OVA), что является еще одним доказательством потенциальной способности нейтрофилов выполнять антигенпрезентирующую функцию [182].

Для реализации своей потенциальной антигенпредставляющей способности *in vivo* в полной мере нейтрофилам, захватившим антиген, необходимо встретиться с Т-лимфоцитами и вступить с ними в контакт, для чего им нужно мигрировать в Т-зоны вторичных лимфоидных органов. Возможно ли это? До недавнего времени считалось, что нейтрофилы способны мигрировать только из кровотока в воспали-

ные ткани. Однако в последние годы появились данные, свидетельствующие о возможности рекрутирования нейтрофилов из сайтов воспаления в дренирующие лимфатические узлы в условиях инфекции на моделях животных [14, 23, 40, 88, 89, 138, 243].

Для миграции нейтрофилов через лимфатические сосуды требуются хемокиновые рецепторы. Возможными кандидатами являются CCR7 и CXCR4, лигандом для которого является CXCL12, экспрессируемый лимфатическими эндотелиальными клетками [23, 89]. Однако, вероятно, экспрессия рецепторов на нейтрофилах и их значимость в процессе рекрутирования зависит от характера возбудителя и от времени [88]. Еще одной важной молекулой для миграции в лимфоузлы является $\beta 2$ интегрин нейтрофилов CD11b [89].

В недавних исследованиях было показано, что при вакцинации обезьян макак-резус поверхностным гликопротеином (Env) ВИЧ-1 с алюминиевым адьювантом, наряду с моноцитами и дендритными клетками, нейтрофилы осуществляли поглощение антигена в месте введения и затем доставляли его в дренирующие лимфоузлы, осуществляя презентацию Env CD4⁺ Т-клеткам памяти [125].

Активация антигенспецифических CD4⁺ Т-лимфоцитов запускает процесс их пролиферации и дифференцировки в адаптивные субпопуляции. В последние годы большое внимание было уделено взаимоотношениям нейтрофилов с одной из субпопуляцией Т-лимфоцитов — Th17. Т-хелперы 17 (Th17) продуцируют IL-17A (IL-17), IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, хемокин CCL20 [159, 220]. IL-17A способен индуцировать экспрессию ряда провоспалительных медиаторов, таких как IL-1, IL-6, TNF α , CXCL8 (IL-8), G-CSF и GM-CSF, эпителиальными, эндотелиальными и стромальными клетками, что способствует рекрутированию и активации нейтрофилов. В свою очередь активированные нейтрофилы выделяют хемокины CCL20 и CCL2, которые способствуют привлечению Th17, что отражает положительную обратную связь (своего рода «замкнутый круг») между этими типами клеток и их участие в развитии воспалительных заболеваний [162]. Следует отметить, что нейтрофилы также секретируют CCL2, CXCL9, CXCL10 — хемокины, привлекающие Th1 [162].

Как было сказано выше в разделе «Нейтрофилы и дендритные клетки», компоненты NETs активируют плазмацитоподобные DC (pDC) TLR9-зависимым способом [75, 119, 194, 205]. Кроме того, было установлено, что Т-лимфоциты периферической крови человека тоже экспрессируют TLR9 [177]. Однако было выявлено, что в условиях *in vitro*

NETs действительно оказывают прямое воздействие на CD4⁺ Т-лимфоциты человека, но TLR9-независимым путем с вовлечением Т-клеточного рецептора (TCR) [221]. При этом было обнаружено, что *in vitro* NETs стимулируют усиление экспрессии CD25 (IL-2R) и CD69 на CD4⁺ Т-лимфоцитах, но не вызывают ни пролиферации, ни секреции цитокинов CD4⁺ Т-клетками, что свидетельствует о способности NETs индуцировать преактивацию (праймирование) CD4⁺ Т-лимфоцитов [221]. Авторы предположили, что вероятно активация CD4⁺ Т-лимфоцитов нейтрофильными внеклеточными ловушками происходит в два этапа: NETs путем прямого контакта с участием TCR (но не TLR9) вызывают праймирование Т-клеток, усиливая экспрессию активационных рецепторов CD25 и CD69; праймированные CD4⁺ Т-лимфоциты затем демонстрируют усиленный антигенспецифический ответ и могут быть активированы субоптимальными стимулами, недостаточными, чтобы вызвать реакцию покоящихся CD4⁺ Т-клеток [221]. При этом также были получены очень интересные результаты, показавшие, что в условиях *in vitro* миелоидные DC, инкубированные с NETs в течение 24 ч, погибали, а плазматоидные DC сохраняли жизнеспособность и демонстрировали повышение экспрессии активационных маркеров CD40, CD80, CD83, CD86. Дальнейшая инкубация NETs-активированных pDC с непраймированными CD4⁺ Т-лимфоцитами не вызывала ни пролиферации последних, ни продукции ими IFN γ . Однако культивирование NETs-активированных pDC с Т-клетками, предварительно праймированными NETs, приводило к пролиферации Т-лимфоцитов и образованию ими IFN γ . Кроме того, совместное культивирование NETs, pDC и CD4⁺ Т-лимфоцитов или NETs, pDC и CD8⁺ Т-лимфоцитов вызывало пролиферацию и продукцию IFN γ Т-клетками [221].

Активационные стимулы нейтрофилов по отношению к Т-лимфоцитам — это «одна сторона медали». Нейтрофильные гранулоциты также могут оказывать супрессорное действие в отношении функциональной активности и пролиферации Т-клеток и даже вызывать их гибель, что реализуется через несколько механизмов.

Первый механизм связан с истощением в микросреде незаменимой аминокислоты L-аргинина. В желатиназных гранулах нейтрофилов человека хранится эксклюзивный запас фермента аргиназы 1 (Arg1) в неактивной форме [133, 152]. Превращение данного фермента в активную форму происходит при одновременном экзоцитозе желатиназных и азуро-

фильных гранул (то есть в условиях активации нейтрофилов) под действием сериновых протеаз последних [186]. Внеклеточная аргиназа 1 метаболизирует L-аргинин (в L-орнитин и мочевины), вызывая его дефицит. Недостаток L-аргинина приводит к супрессии пролиферации активированных Т-клеток, не нарушая при этом их жизнеспособность [93, 153, 183, 186]. Также дефицит L-аргинина потенцирует «биохимическое перепрограммирование» активированных Т-лимфоцитов [69, 84], подавляя синтез и секрецию ими IFN γ , IL-10, TNF α , практически не влияя при этом на продукцию IL-2, IL-6, IL-8 [69, 153]. В условиях истощения L-аргинина в среде происходит снижение экспрессии CD3-дзета-цепи Т-клеточного рецептора (TCR ζ , CD247) и, как следствие, нарушение передачи активационных сигналов внутрь клетки [107, 153, 167, 184]. Также дефицит L-аргинина ингибирует дефосфорилирование белка кофилина в активированных Т-клетках, что приводит к изменению полимеризации F-актина и, таким образом, к нарушению организации иммунологического синапса между Т-лимфоцитом и антигенпрезентирующей клеткой [69].

Также было установлено, что сериновые протеазы, выделяющиеся при дегрануляции активированных нейтрофилов человека (эластаза, протеиназа 3) в условиях посттравматического воспаления, могут вызывать расщепление и солюбилизацию эктодоменов рецепторов к IL-2 (CD25) в условиях *in vitro*, нарушая, таким образом, активацию и запуск пролиферации Т-лимфоцитов [19].

Интересным является тот факт, что у женщин с нормально протекающей беременностью нейтрофилы периферической крови демонстрировали более высокий уровень активности и экспрессии аргиназы 1, чем нейтрофилы небеременных женщин. Кроме того, в биоптатах плаценты были обнаружены аргиназа 1-экспрессирующие нейтрофилы. При этом уровень экспрессии фермента нейтрофилами плаценты и периферической крови беременных женщин практически не отличался. Авторами был сделан вывод, что аргиназа 1 нейтрофилов представляет собой новый иммунорегуляторный механизм, который ограничивает неадекватную или чрезмерную иммунную активацию и формирует гипореактивность Т-лимфоцитов матери, способствуя сохранению беременности [116].

Другим важным механизмом супрессорного влияния нейтрофилов на Т-клетки являются активные формы кислорода (reactive oxygen species — ROS), в частности H₂O₂. Они могут ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов путем подавления активации транскрипцион-

ного фактора NF-κB, а также уменьшать экспрессию TCRζ (CD3-дзета-цепи) и вызывать окисление кофилина [111, 139, 193]. Однако некоторыми авторами было отмечено, что для реализации супрессорного и антипролиферативного эффекта необходима высокая концентрация H₂O₂, что, возможно, достигается большим скоплением нейтрофилов [111, 167, 193]. Кроме того H₂O₂ нестабильна и может разрушаться эндогенными антиоксидантами, поэтому для ее влияния на Т-лимфоциты необходим тесный контакт между нейтрофилом и Т-клеткой [93, 163]. В этой связи необходимо отметить, что в периферической крови людей с острым системным воспалением, индуцированным введением эндотоксина *E. coli* здоровым добровольцам или тяжелыми травмами, была идентифицирована субпопуляция зрелых нейтрофилов с фенотипом CD11c^{bright}CD62L^{dim}CD11b^{bright}CD16^{bright}, способных подавлять пролиферацию Т-клеток *in vitro*. Эти нейтрофилы проявляли свой супрессорный эффект через локальное выделение перекиси водорода в иммунологический синапс с Т-клеткой, образуемый при участии интегрина Mac-1 (CD11b/CD18) [166].

Кроме антипролиферативного эффекта H₂O₂ также способна индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов, вызывая, в конечном итоге, их гибель [93].

Интересно, что CD4⁺CD25^{bright}FOXP3⁺CD127^{dim/low} регуляторные Т-клетки (Treg) менее чувствительны к ROS-индуцированной клеточной гибели, чем другие субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов [151]. При этом они способны продуцировать хемокин CXCL8 (IL-8) и вызывать, тем самым, рекрутирование нейтрофилов [92]. Таким образом, нейтрофилы и Treg совместно способствуют созданию иммуносупрессорной среды, что, с одной стороны, предотвращает развитие аутоиммунных процессов, с другой стороны, может способствовать прогрессии злокачественных опухолей [28, 92].

В то же время было установлено, что нейтрофильный катионный пептид кателицидин LL-37, выделяющийся при дегрануляции и входящий в состав NETs, способен вызывать гибель стимулированных и нестимулированных CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg, а также стимулированных CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, запуская в этих клетках гранзим- и каспаза-зависимые пути апоптоза, не влияя при этом на CD4⁺CD25⁻ Т-клетки [134, 135].

Еще один механизм, опосредующий супрессорное влияние нейтрофилов на функциональную активность и пролиферацию Т-лимфоцитов, реализуется посредством прямого контакта между этими клетками через PD-L1-PD1 путь [163]. Рецептор PD1 (programmed cell death)

экспрессируется в основном активированными Т-клетками. Когда этот рецептор связывается с одним из его лигандов, происходит ингибирование пролиферации Т-клеток, продукции ими цитокинов и индукция апоптоза [200]. Лиганд 1 PD1 (PD-L1, B7-H1, CD274) сначала был идентифицирован как коингибирующая молекула на дендритных клетках и моноцитах (то есть на профессиональных антигенпрезентирующих клетках), а затем и на нейтрофилах человека, стимулированных липополисахаридом, IFNγ и GM-CSF [20, 137]. Как было отмечено ранее, IFNγ также индуцирует экспрессию на нейтрофилах MHC-II (HLA-DR) и костимулирующих молекул (CD86), необходимых для презентации антигена. Таким образом, вероятно, действие одних и тех же цитокинов одновременно вызывает появление на мембране нейтрофилов и костимулирующих, и коингибирующих по отношению к Т-лимфоцитам молекул [20].

В клиническом исследовании на добровольцах с острым системным эндотоксин-индуцированным воспалением через 4 ч после внутривенного введения липополисахарида в периферической крови были выявлены 3 субпопуляции нейтрофилов: CD16^{bright}/CD62L^{bright} (нормальные циркулирующие) (62%), CD16^{dim}/CD62L^{bright} (незрелые) (19%) и CD16^{bright}/CD62L^{dim} (19%) [53]. Как было установлено в более ранних исследованиях, нейтрофилы с фенотипом CD16^{bright}/CD62L^{dim} являются супрессорными и способны подавлять пролиферацию Т-клеток *in vitro* [166]. Транскриптомный анализ выявил у данной супрессорной субпопуляции нейтрофилов IFN-индуцированный транскриптомный профиль, то есть усиление экспрессии IFN-индуцированных генов. В том числе у клеток CD16^{bright}/CD62L^{dim} была значительно увеличена экспрессия гена CD274, кодирующего PD-L1, по сравнению с нейтрофилами CD16^{bright}/CD62L^{bright} и CD16^{dim}/CD62L^{bright} [53]. При дальнейшем исследовании *in vitro* было установлено, что особенно IFNγ и в меньшей степени IFNα или IFNβ, но не G-CSF, GM-CSF, TNFα или LPS, увеличивали экспрессию PD-L1 на нейтрофилах, а IFNγ-стимулированные нейтрофилы демонстрировали наибольшую супрессорную активность в отношении фитогемагглютинин-индуцированной пролиферации Т-лимфоцитов, реализуемую через прямой контакт при участии PD-L1 нейтрофилов [53].

Недавние исследования показали, что в крови пациентов с тяжелым сепсисом, также как и у септических мышей, были обнаружены PD-L1⁺ нейтрофилы, вызывающие *in vitro* апоптоз лимфоцитов контакт-зависимым путем; их количество было значительно увеличено и положительно коррелировало с тяжестью сепсиса,

на основании чего уровень PD-L1+ нейтрофилов было предложено использовать как потенциальный биомаркер для диагностики сепсис-индуцированной иммуносупрессии [232].

Нейтрофилы и В-лимфоциты

Влияние нейтрофилов на В-лимфоциты также имеет две стороны. Было установлено, что в определенных сайтах около маргинальной зоны (marginal zone — MZ) селезенки человека присутствуют нейтрофилы, которые в отличие от циркулирующих в крови нейтрофилов, способны активировать MZ В-лимфоциты, индуцировать соматическую гипермутацию, переключение классов иммуноглобулинов (с IgM на IgG и IgA) и продукцию антител, в связи с чем такие нейтрофилы были названы «В-хелперные» ($N_{ВН}$) [173]. MZ В-лимфоциты экспрессируют полиреактивные В-клеточные рецепторы (BCR), которые могут связываться с различными микробными молекулярными паттернами, и TLR. Роль MZ В-клеток до конца не изучена, но известно, что они осуществляют преимущественно тимуснезависимый гуморальный иммунный ответ на циркулирующие в крови антигены, в первую очередь на бактериальные полисахариды, в том числе капсульные. Также имеются свидетельства, указывающие на способность человеческих MZ В-клеток участвовать в ответе и на тимусзависимые пептидные антигены [35].

Было определено, что активирующее действие $N_{ВН}$ на MZ В-клетки реализуется преимущественно через продукцию BAFF (фактор, активирующий В-клетки; B-cell activating factor), APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию; a proliferation-inducing ligand) и IL-21 [173]. Кроме того, $N_{ВН}$, экспрессирующие эластазу, CD15 и молекулу адгезии SEACAM-1, способны формировать ДНК-содержащие NET-подобные структуры, которые образуют тесный контакт с IgD-экспрессирующими В-клетками [173].

На основании фенотипических и функциональных отличий авторами были идентифицированы две субпопуляции $N_{ВН}$: $N_{ВН1}$ и $N_{ВН2}$ [173]. В отличие от обычных нейтрофилов (conventional neutrophils — N_C), экспрессирующих CD15 и CD16 в большом количестве, $N_{ВН1}$ демонстрировали промежуточный, а $N_{ВН2}$ — низкий уровень экспрессии данных маркеров; при этом обе субпопуляции $N_{ВН}$ не отличались от циркулирующих нейтрофилов по морфологии и ультраструктуре. По сравнению с N_C клетки $N_{ВН1}$ и $N_{ВН2}$ экспрессировали больше CD11b и CD24, молекул, которые ингибируют передачу сигналов с TLR, и CD27, CD40L, CD86 (B7-2), CD95 (Fas), HLA-I и HLA-II, маркеров иммунной активации. Кроме того,

клетки $N_{ВН1}$ и $N_{ВН2}$ экспрессировали меньше адгезионных молекул CD54 (ICAM-1), CD62L (L-селектин), CD62P (P-селектин) и CD102 (ICAM-2). При этом $N_{ВН1}$ были более активированы, чем $N_{ВН2}$, и экспрессировали больше CD27, CD40L, CD86, CD95 и HLA-II, но меньше CD24. В сравнении с N_C нейтрофилы $N_{ВН1}$ и $N_{ВН2}$ характеризовались большим количеством мРНК В-стимулирующих молекул BAFF, APRIL, IL-21, В-клеточных хемоаттрактантов CXCL12 и CXCL13, рецепторов TLR7 и TLR8, цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF, иммунорегуляторных молекул IL-10, аргиназы 1, ретинальдегиддегидрогеназы 1 (RALDH1), индуцибельной NO-синтазы (iNOS), индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), програнулина, секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов (SLPI), супрессора цитокиновых сигналов 1 (SOCS1). При этом $N_{ВН1}$ экспрессировали более высокие количества многих вышеуказанных мРНК, чем клетки $N_{ВН2}$, и имели больше мРНК антиапоптотических белков bcl-2, bcl-xL и mcl-1, но меньше мРНК проапоптотических белков bak1. Экспрессия вышеперечисленных иммунорегуляторных молекул коррелировала со способностью $N_{ВН}$ индуцировать супрессию пролиферации CD4⁺ Т-клеток, активированных через CD3 и IL-2. Таким образом, популяция $N_{ВН}$ демонстрировала двойственность функций: В-хелперы — Т-супрессоры [173].

Также авторы установили, что в условиях *in vivo* В-хелперные нейтрофилы могут генерироваться из циркулирующих нейтрофилов вследствие действия регуляторного цитокина IL-10, продуцируемого синусоидальными эндотелиальными клетками и макрофагами селезенки [173]. Действительно, при инкубации N_C в присутствии IL-10 *in vitro* клетки приобретали $N_{ВН}$ -подобный фенотип (индуцибельные $N_{ВН}$ клетки — $iN_{ВН}$), демонстрируя снижение экспрессии CD15 и CD16, увеличение уровня мРНК BAFF и APRIL и способность активировать В-лимфоциты. Также в индукции $iN_{ВН}$ участвовали GM-CSF и микробные продукты — липополисахарид и зимозан. Было установлено, что $N_{ВН}$ заселяют селезенку постнатально, когда слизистая оболочка кишечника колонизируется комменсальной микробиотой. При этом микробные продукты (LPS, пептидогликан и др.) транслоцируются в кровь, праймируя через TLR различные клетки селезенки и способствуя рекрутированию нейтрофилов и перепрограммированию их в $N_{ВН}$. $N_{ВН}$, активируя MZ В-лимфоциты, усиливают антигенный иммунный ответ на консервативные микробные тимус-независимые антигены [173]. NET-подобные структуры $N_{ВН}$, захватывая комменсальные антигены, могут усиливать их контакт с TLR и В-клеточным рецептором.

Кроме того, они могут дополнительно стимулировать MZ В-клетки через TLR за счет собственной ДНК [35].

В то же время активация В-лимфоцитов нейтрофилами может иметь и патологические последствия. Так, в недавней публикации был описан механизм прямого влияния нейтрофилов на генерацию аутоантител у пациентов с системной красной волчанкой [80]. Авторы показали, что комплекс ДНК с кателицидином LL-37, содержащийся в NETs, обладает уникальной способностью проникать в эндосомальные компартменты В-клеток и инициировать стимуляцию TLR9. В результате через TLR9 запускается поликлональная активация В-лимфоцитов, а также специфическая экспансия аутореактивных В-клеток памяти, продуцирующих анти-LL-37-антитела [80].

Наряду со стимулирующим влиянием нейтрофилов на В-лимфоциты на модели мышей был выявлен и противоположный супрессорный эффект. При иммунизации и экспериментальной инфекции, вызванной *S. aureus*, с помощью прижизненной микроскопии было обнаружено рекрутирование *S. aureus*⁺ нейтрофилов в дренирующие лимфоузлы, где наблюдалось их взаимодействие с В-лимфоцитами. При этом мигрировавшие нейтрофилы образовывали межклеточные синапсоподобные контакты с В-клетками и секретировали TGF- β 1, оказывая супрессорный эффект и ингибируя продукцию антител [108].

Нейтрофилы и рак

Рак — хроническое заболевание, развитие которого зависит от взаимодействия опухолевых клеток с их микроокружением. При этом рак представляет собой воспаление, «незаживающую рану» [58], и воспалительный ответ является важным фактором развития опухолей [34, 170]. По сравнению с другими иммунными клетками, нейтрофилам уделяли мало внимания при этой патологии. Однако экспериментальные данные и клинические наблюдения, проведенные за последние годы, демонстрируют двойственную роль нейтрофилов в инициации, росте, прогрессии и метастатическом распространении опухолей [155, 170, 201]. При этом ряд ученых отмечает, что многие данные о значении нейтрофилов при раке были получены при исследовании опухолей у мышей, и поэтому не могут быть абсолютно релевантными в отношении организма человека, а значит, требуют дальнейшего изучения [63]. Кроме того, необходимо учитывать, что роль нейтрофилов также может быть неодинаковой при разных типах рака [170]. Влияние нейтрофилов на развитие злокачественных опухолей

может реализовываться как через прямое воздействие на опухолевые клетки, так и опосредованно через регуляцию механизмов противоопухолевого иммунного ответа.

За счет продукции различных хемокинов и факторов роста клетками опухолевого микроокружения нейтрофилы одними из первых мигрируют к опухоли на ранних стадиях ее формирования, усиленно инфильтрируют очаги опухолевого роста и становятся активными компонентами стромы [63, 71, 201]. Такие нейтрофилы, инфильтрирующие опухоль, получили название «тумор-ассоциированные нейтрофилы» (tumor-associated neutrophils — TANs). На мышинной модели опухолей было установлено, что TANs могут обладать как проопухолевой активностью, так и противоопухолевым действием, в связи с чем они были классифицированы на два фенотипа: TANs N1 (с противоопухолевой и провоспалительной активностью) и TANs N2 (с проопухолевым действием). При этом было установлено, что поляризация TANs из одного фенотипа в другой во многом определяется сигналами, генерируемыми самой опухолью и ее микроокружением. Например, TGF- β , продуцируемый опухолью, способствует трансформации TAN-N1 в TAN-N2, а IFN β , наоборот, индуцирует фенотип N1 [17, 71, 72, 101, 165]. У мышей клетки N1 имеют зрелую морфологию и гиперсегментированное ядро, в то время как N2 характеризуются палочковидным или кольцеобразным ядром подобно незрелым нейтрофилам [72]. В связи с этим остается до конца нерешенным вопрос, являются ли TANs N1 и N2 двумя отдельными самостоятельными субпопуляциями, либо представляют собой различные стадии созревания или активации тумор-ассоциированных нейтрофилов [63].

Выделяемые активированными нейтрофилами миелопероксидаза (MPO), активные формы кислорода (ROS) и азота (reactive nitrogen species — RNS) могут вызывать прямое повреждение ДНК (генотоксичность), способствуя инициации опухолевого роста, а также трансформировать различные химические вещества в метаболиты с канцерогенными и мутагенными свойствами [16, 112, 155].

Нейтрофильная матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) способствует раннему ангиогенезу опухоли, высвобождая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) из экстрацеллюлярного матрикса, и может предотвращать апоптоз опухолевых клеток [24, 55, 126, 165]. Кроме того, тумор-ассоциированные нейтрофилы содержат внутриклеточный пул VEGF, мощного ангиогенного фактора, который могут выделять при стимуляции, а также образовывать этот белок *de novo* [77, 126, 235]. Также опухоль-ассоции-

рованные нейтрофилы могут синтезировать и затем секретировать при прямом контакте с опухолевыми клетками белок онкостатин М, принадлежащий к семейству IL-6. Связываясь с рецепторами на опухолевых клетках, онкостатин М усиливает их пролиферацию, повышает неоваскуляризацию опухоли и ее инвазивность [3, 174, 206]. Эластаза нейтрофилов (NE) также может быть вовлечена в начальные этапы развития опухоли, непосредственно стимулируя опухолевую пролиферацию [96, 126, 155, 156]. Кроме того высокие уровни NE способствуют инвазии и метастазированию опухоли на более поздних этапах, а повышение ее количества в опухолевой ткани коррелирует с плохим прогнозом заболевания, например, при раке молочной железы и легких [190]. Металлопротеиназы, высвобождаемые при активации нейтрофилов, также могут усиливать миграцию опухолевых клеток и инвазивность опухоли, влияя на внеклеточный матрикс [126].

Установлено, что некоторые факторы, продуцируемые нейтрофилами, в частности TGF- β и эластаза, могут способствовать эпителиально-мезенхимальному переходу (epithelial-mesenchymal transition — EMT) опухолевых клеток, например, при аденокарциноме легких и поджелудочной железы, в результате которого эпителиоциты изменяют свой фенотип, теряют плотные межклеточные соединения, приобретают способность изменять базальную мембрану и мигрировать. В конечном итоге EMT приводит к повышению инвазивности и метастазированию опухоли, помогая экстравазации опухолевых клеток во вторичных очагах [85, 97, 106, 126].

Метастазированию опухолей могут способствовать не только тумор-ассоциированные нейтрофилы, но и нейтрофилы, циркулирующие в крови. Например, клетки меланомы, попадая в кровоток, секретируют IL-8 и усиливают экспрессию $\beta 2$ интегрина (Mac-1) на нейтрофилах. Нейтрофильный $\beta 2$ интегрин взаимодействует с ICAM-1 клеток меланомы, что приводит к их прикреплению к эндотелиоцитам с последующей экстравазацией и, таким образом, к метастазированию, например, в легкие [99, 165].

Метастазированию опухоли, вероятно, могут способствовать и нейтрофильные внеклеточные ловушки, захватывая циркулирующие опухолевые клетки, гематогенно транспортируя их в отдаленные органы и способствуя их экстравазации [46, 47, 61, 126].

Также в моделях на мышах было показано, что опухолевые клетки в условиях гипоксии (особенно в центре опухолевого узла) способны индуцировать образование NETs [222]. NETs, в свою очередь, промотируют

TLR9-опосредованную активацию опухолевых клеток, что усиливает пролиферацию, адгезию, миграцию и инвазивность последних. Ключевым фактором в этом процессе является NET-ассоциированный HMGB1 (high mobility box protein 1), образующий комплекс с ДНК, хотя и такие компоненты NETs, как MMP-9, кателицидины, катепсин G, эластаза, вносят свой вклад в прогрессию опухоли. NETs также способны активировать клетки микроокружения опухоли и вызывать продукцию ими провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-6, TNF α , CXCL10, которые также способствуют опухолевой прогрессии. При этом протуморогенные эффекты NETs ингибируются DNКазой и факторами, подавляющими активность PAD4 [222].

Кроме того, была обнаружена уникальная способность опухолей в некоторых случаях модифицировать микроокружение в отдаленных от первичного очага сайтах с целью последующей ориентации опухолевых клеток и метастазированию в эти участки. Таким образом, опухоль «подготавливает почву» или формирует предмета статическую нишу [172]. При этом основную роль в подготовке этой ниши, как было установлено, играют клетки из костного мозга (bone marrow-derived cells — BMDCs), которые рекрутируются в предмета статические сайты за счет различных факторов, продуцируемых в первичном очаге опухоли [60, 105, 109, 176, 236]. На модели рака молочной железы у мышей было установлено, что одним из ключевых факторов, регулирующих эту подготовку, является G-CSF, продуцируемый опухолью, а основным клеточным компонентом микроокружения предмета статической ниши в отдаленном органе (в данном случае — в легких) являются LybG⁺LybC⁺ нейтрофилы [115]. Данные клетки под действием G-CSF мобилизуются из костного мозга и демонстрируют высокий уровень экспрессии белка V α 8, который в свою очередь способствует хоумингу LybG⁺LybC⁺ нейтрофилов в легкие. В легких LybG⁺LybC⁺ нейтрофилы продуцируют V α 8, MMP-9, S100A8, S100A9, которые способствуют последующей миграции, инвазии и выживанию метастазирующих опухолевых клеток в этом органе [115, 126].

В недавней публикации было отмечено, что CD11b⁺/LybG⁺ нейтрофилы мышей с раком молочной железы усиливают образование метастазов через два разных механизма. Во-первых, они ингибируют функцию NK-клеток, что приводит к значительному увеличению времени выживания опухолевых клеток в циркуляторном русле. Во-вторых, посредством секреции IL-1 β и матриксных металлопротеиназ нейтрофилы облегчают экстравазацию опухолевых клеток [212].

Опосредованное протуморогенное действие TANs связано с супрессией противоопухолевого иммунного ответа. TANs N2 обладают повышенной активностью аргиназы 1, которая ответственна за истощение L-аргинина и, как следствие, за ингибирование пролиферации цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов и, значит, противоопухолевого иммунного ответа [70, 71]. Как было сказано в разделе «Нейтрофилы и Т-лимфоциты», ROS активированных нейтрофилов могут ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов путем подавления активации транскрипционного фактора NF-κB, уменьшать экспрессию TCRζ (CD3-дзета-цепи), вызывать окисление кофилина [111, 139, 193] и индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов, приводя, в конечном итоге, к их гибели [93]. При этом TANs, особенно фенотипа N2, могут выделять хемокины CCL17 и CCL5, которые способствуют привлечению в опухоль регуляторных Т-клеток (Treg), обладающих иммуносупрессорным действием [15, 126, 150], и, как было отмечено, менее чувствительных к ROS [151]. Хемокины CCL2 и CCL20, которые выделяют нейтрофилы, вызывают рекрутирование Th17, которые, в свою очередь, секретируют IL-17 и усиливают приток нейтрофилов в сайт опухоли [126, 162].

Несмотря на множественные проопухолевые влияния нейтрофилов, были также зарегистрированы и противоопухолевые эффекты этих клеток, характерные для N1 TANs, которые могут реализоваться разными механизмами: прямыми и опосредованными через воздействие на другие клетки иммунной системы.

Прямое цитолитическое действие на клетки различных типов опухолей могут оказывать, например, ROS (H₂O₂, HOCl, O₂⁻) активированных нейтрофилов [50, 127, 246, 247]. В недавней публикации авторами было отмечено, что H₂O₂-обусловленная цитотоксичность нейтрофилов опосредуется TRPM2 [79]. TRPM2 является катионным каналом, чувствительным к окислительно-восстановительному стрессу, экспрессируемым на многих типах клеток, включая опухолевые. Через этот канал происходит вход Ca²⁺, индуцируемый перекисью водорода в ходе клеточной смерти [147].

Тумор-ассоциированные нейтрофилы способны непосредственно ингибировать пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток через продукцию и последующее связывание с рецепторами на опухолевых клетках TRAIL, апоптоз-индуцирующего лиганда суперсемейства TNF (TNF-related apoptosis-inducing ligand) [113, 126]. Кроме того, нейтрофилы способны вызывать гибель опухолевых клеток через механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности [42, 110].

Некоторые авторы отмечают возможный противоопухолевый эффект нейтрофильных внеклеточных ловушек, образуемых TANs, за счет прямого киллинга клеток опухоли NET-ассоциированными компонентами, а также вследствие активации дендритных клеток и праймирования Т-лимфоцитов [27].

Как было отмечено выше, опухоли в некоторых случаях способствуют формированию предметастатической ниши в отделенных участках [172], и некоторыми исследователями было установлено, что нейтрофилы могут быть ведущим клеточным компонентом этой ниши, способствуя метастазированию опухоли [115, 126]. Однако в другой работе было показано, что истощение циркулирующих нейтрофилов у мышей с раком молочной железы приводит к увеличению количества очагов метастатического отсева в легких [82]. CD11b⁺Ly-6G⁺ нейтрофилы, направляемые опухолью (tumor-entrained neutrophils — TENs), аккумулируются в легких первыми и, благодаря секретируемому опухолью CCL2, ингибируют метастатические отсева путем прямого цитотоксического действия H₂O₂, независимо от Т-клеток. При этом тот же CCL2 усиливает рост опухоли в первичном очаге, из чего авторами был сделан вывод, что факторы, продуцируемые опухолью, способствуют ее прогрессии в первичном очаге, одновременно подавляя метастазирование «руками нейтрофилов» [82]. При изучении механизмов метастазирования почечной карциномы человека в легкие на химерных мышах было показано, что предварительное рекрутирование и инфильтрация нейтрофилами легких оказывает антиметастатическое действие [131].

Нейтрофилы могут способствовать усилению противоопухолевого иммунного ответа. Так, TANs N1 способствуют рекрутированию и активации цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, продуцируя хемокины CCL3, CXCL9 и CXCL10 и провоспалительные цитокины IL-12, TNFα, GM-CSF. Также они могут активировать дендритные клетки через прямой клеточный контакт и через секрецию TNFα [71, 72].

Таким образом, нейтрофилы могут оказывать противоположное влияние на течение опухолевого процесса. Вектор активности TANs, про- или противоопухолевой, вероятно, диктуется комплексом факторов: генетическими особенностями, гистологическим типом опухоли, ее локализацией, стадией процесса, свойствами микроокружения и др.

В недавних работах отмечена двойная роль в развитии рака не только нейтрофилов, ассоциированных с опухолью, но и нейтрофилов, циркулирующих в крови [201]. Было установлено, что при ряде солидных опухолей у че-

ловека в периферической крови повышается количество нейтрофилов и отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio — NLR). Так, метаанализ данных, полученных при обследовании 40 559 пациентов с различными типами солидных опухолей, выявил значительную корреляцию между повышенным NLR и плохим прогнозом заболевания [219]. В недавних исследованиях аналогичные результаты были получены при определении NLR у пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию. Было показано, что более низкий уровень NLR ассоциируется с лучшей выживаемостью пациентов [123].

Ряд исследований показал, что меняется не только количество, но также активность и продолжительность жизни нейтрофилов у больных с различными типами рака [201, 224, 237].

Было установлено, что в периферической крови мышей и, что очень важно, людей со злокачественными опухолями наряду с обычными нейтрофилами, которые традиционно характеризуются высокой плотностью при выделении центрифугированием на градиенте плотностей фикола (high-density neutrophils — HDNs), увеличивается количество нейтрофилов во фракции мононуклеарных клеток (peripheral blood mononuclear cells — PBMC) с низкой плотностью. Такие нейтрофилы были обозначены как нейтрофилы (гранулоциты) низкой плотности (low-density neutrophils — LDNs). LDNs пациентов с раком демонстрировали более высокую экспрессию маркеров CD11b и CD66b в сравнении с HDNs [187]. При функциональной оценке LDNs и HDNs, выделенных от пациентов с опухолями, *in vitro* было установлено, что LDNs обладают меньшей хемотаксической и фагоцитарной активностью, характеризуются нарушением кислородного взрыва и меньшей продукцией H_2O_2 в ответ на форбол-миристал-ацетат (PMA). LDNs также демонстрировали низкую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток по сравнению с высокоцитотоксичными HDNs, которые значительно тормозили рост опухоли. Кроме того LDNs характеризовались низкой провоспалительной активностью, включая пониженную экспрессию различных хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL10, CCL2 и CCL3), хемокиновых рецепторов (CXCR2 и CCR5) и провоспалительных молекул, но повышенной экспрессией CCR7, который экспрессируется на мембране при стимуляции. При этом LDNs демонстрировали супрессорную активность и заметно ограничивали пролиферацию CD3-стимулированных CD8⁺ Т-клеток *in vitro* [187]. Из полученных данных авторами был сделан вывод, что «нормальные» нейтрофилы с высокой плотностью явля-

ются антиопухолевыми, а LDNs ассоциируются с проопухолевой активностью [187]. Кроме того, авторы предположили, что именно соотношение этих функционально противоположных подтипов диктует общее про- или противоопухолевое действие нейтрофилов: на ранних стадиях развития опухоли преобладают HDNs, что приводит к общему противоопухолевому ответу; по мере же прогрессирования опухоли происходит превращение HDNs в LDNs, последние становятся доминирующими, сдвигая ответ в сторону проопухолевого [187]. Авторами была проведена важная параллель: если рак — это хроническое воспаление, то организм пытается постепенно переключать провоспалительные механизмы (в виде HDNs) на те, которые приведут к его разрешению (на LDNs), но драматичность ситуации заключается в том, что опухоль-ассоциированное воспаление никогда не разрешится, а значит продолжающийся рост количества иммуносупрессорных LDNs в итоге будет способствовать росту и прогрессии опухоли. Важно отметить, что популяция LDNs является неоднородной: кроме иммуносупрессорных клеток, количество которых увеличивается при злокачественных новообразованиях, а также при ВИЧ-инфекции и при сепсисе, среди LDNs выявляются клетки с провоспалительным активированным фенотипом, количество которых растет при некоторых аутоиммунных заболеваниях [95].

В более ранних публикациях было показано, что у мышей и людей со злокачественными опухолями в периферической крови появляется гетерогенная популяция незрелых клеток миелоидного происхождения с иммуносупрессорной активностью, которые были названы миелоидными супрессорными клетками (myeloid derived suppressor cells — MDSC) [8, 73, 74, 158, 197, 245]. Изменение физиологического миелопоэза при неопластическом процессе связано с продукцией многочисленных цитокинов, факторов роста, хемокинов клетками опухолевого микроокружения, которые попадают в кровь и лимфу. Среди них ключевыми являются GM-CSF, M-CSF, IL-4, IL-6, IL-18, IL-13, IL-10, TGF- β , простагландины [121, 245]. Было установлено, что у мышей MDSC одновременно экспрессируют CD11b и Gr-1, но состоят из двух основных субпопуляций клеток: моноцитарных (M-MDSC) с фенотипом, близким к фенотипу воспалительных моноцитов (CD11b⁺/Gr-1^{int}/Ly6G⁻/Ly6C^{high}), и гранулоцитарных (или полиморфноядерных) (G-MDSC или PMN-MDSC) с фенотипом, напоминающим нейтрофильный (CD11b⁺/Gr-1^{high}/Ly6G^{high}/Ly6C⁻) [64]. Несмотря на определенную схожесть в поверхностных маркерах с клетками, присутствующими вне опухоле-

вого (патологического) процесса, у MDSC есть очень важное функциональное отличие — это мощная супрессорная активность по отношению к иммунным клеткам, особенно к активированным Т-лимфоцитам [228]. Ингибиторное влияние MDSC на предварительно активированные Т-клетки реализуется через истощение незаменимых аминокислот типа L-аргинина и L-триптофана, продукцию супрессорных цитокинов TGF- β или IL-10, экспрессию молекул типа PD-L1, образование активных форм кислорода (ROS) и азота (RNS) и некоторые другие механизмы [64]. При этом MDSC представляют собой незрелые клетки. М-MDSC и PMN-MDSC у мышей различаются не только по фенотипу, но и по морфологии, экспрессии генов, спектру ингибирующих факторов. Однако было показано, что в условиях *in vitro* и *in vivo* у мышей с опухолями М-MDSC могут дифференцироваться в клетки с фенотипом CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low}, то есть в PMN-MDSC [244].

В последние годы уделяется большое внимание изучению значению MDSC при злокачественных опухолях у человека. Было установлено, что высокий уровень MDSC коррелирует с плохим прогнозом и низкой выживаемостью пациентов с разными видами рака, а аккумуляция этих клеток способствует прогрессии опухоли [98, 140, 210, 211, 230, 233]. У пациентов с разными локализациями раковых опухолей PMN-MDSC являлась доминирующей популяцией MDSC, и соотношение PMN-MDSC/М-MDSC составляло более 5:1. Кроме того, PMN-MDSC могли также генерироваться *in vitro* из М-MDSC раковых больных [244].

Предпринимались многочисленные попытки для идентификации и фенотипической характеристики MDSC при злокачественных опухолях у человека. Согласно последним данным, MDSC выделяются центрифугированием на градиенте плотности фикола и входят во фракцию клеток с низкой плотностью (PBMC). При этом моноцитарные MDSC человека имеют маркеры CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{-/low}CD15⁻, что делает их похожими на воспалительные моноциты, а гранулоцитарные MDSC обладают фенотипом, очень близким нейтрофильному (CD11b⁺CD14⁻CD15⁺CD66⁺) [32, 45, 64, 140]. Так как G-MDSC (PMN-MDSC) выделяются во фракции клеток с низкой плотностью, схожи с нейтрофилами и обладают иммуносупрессорными свойствами, то, вероятно, их можно отнести к супрессорной субпопуляции LDNs, хотя поставить знак абсолютного равенства между LDNs и G-MDSC нельзя, поскольку среди LDNs встречаются активированные нейтрофилы без супрессорной активности [95]. Кроме того на сегодняшний день нет единого

мнения и продолжают обсуждения взаимоотношений «обычных» нейтрофилов (HDNs), PMN-MDSC и TANs [63].

При этом поиск высоко специфических маркеров и способов идентификации PMN-MDSC человека не останавливается. Так, в недавней публикации было выявлено, что PMN-MDSC и «обычные» нейтрофилы (HDNs) пациентов с разными видами раковых опухолей отличаются профилем экспрессии генов [45]. Наиболее значимые изменения наблюдались в экспрессии генов, ассоциированных со стрессом эндоплазматического ретикулула (ER). При этом было установлено, что человеческие PMN-MDSC экспрессируют лектиноподобный рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 — LOX-1), в то время как «обычные» нейтрофилы пациентов с раком, также как и здоровых доноров, не экспрессируют LOX-1. LOX-1⁺ PMN-MDSC демонстрировали высокую экспрессию аргиназы 1 и продукцию ROS, проявляя супрессорную активность и подавляя пролиферацию Т-лимфоцитов. Поэтому LOX-1 был обозначен как маркер человеческих PMN-MDSC, причем не только в периферической крови, но и непосредственно в опухолевых тканях [45].

Еще раз стоит напомнить, что развитие злокачественных опухолей в организме человека значительно отличается от мышиных моделей. Неопластический процесс проходит много стадий, на каждой из которых взаимодействие TANs с клетками самой опухоли и ее микроокружения меняется, что создает сложности в изучении активности TANs. Кроме того, для исследования TANs человека важную роль играет техника получения клеточных суспензий из опухолевых тканей [63]. В связи с этим число работ, посвященных исследованию TANs человека, относительно немногочисленно.

В ряде публикаций было отмечено, что увеличение количества нейтрофилов, инфильтрирующих опухоль, коррелирует с плохим прогнозом заболевания и низким показателем выживаемости при таких видах опухолей, как плоскоклеточная карцинома головы и шеи [223], карцинома почек [103], колоректальная карцинома [179], гепатоцеллюлярная карцинома [124], меланома [104]. Первые исследования функциональной роли TANs в прогрессии рака были изучены на примере плоскоклеточного рака и аденокарциномы легких человека I–II стадии [62]. TANs были идентифицированы как CD11b⁺CD15^{hi}CD66b⁺MPO⁺Arg1⁺CD16^{int} клетки и составляли 5–25% клеточного состава опухолей. По сравнению с нейтрофилами крови TANs демонстрировали активированный фенотип

(CD62L^{lo}CD54^{hi}) с репертуаром хемокиновых рецепторов, который включал CCR5, CCR7, CXCR3 и CXCR4. TANKs продуцировали значительные количества провоспалительных факторов MCP-1, IL-8, MIP-1 α и IL-6, а также противовоспалительный антагонист IL-1R. TANKs обладали способностью к фагоцитозу *E. coli* и генерации ROS при стимуляции PMA *in vitro*. Функционально TANKs были способны стимулировать пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, активировать CD8⁺ Т-клетки с высвобождением цитотоксического содержимого их гранул, индуцировать продукцию IFN γ . При этом способность TANKs стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов зависела от прямого контакта между этими клетками, и TANKs демонстрировали поверхностную экспрессию костимулирующих молекул CD54, CD86, OX40L и 4-1BBL (но не CD80 и CD40). В свою очередь активированные Т-клетки при совместном культивировании с TANKs *in vitro* увеличивали срок жизни последних и значительно усиливали экспрессию костимулирующих молекул CD54, CD86, OX40L и 4-1BBL на их поверхности. Интересно, что стимулирующий эффект в отношении пролиферации Т-лимфоцитов был значительно выше у TANKs из опухолей с размером < 3 см, чем у TANKs из более крупных опухолевых узлов. Из всех полученных результатов авторами был сделан вывод, что на ранних стадиях рака легких TANKs являются скорее не иммуносупрессорными, а стимулирующими противоопухолевой Т-клеточный ответ [62].

В более поздних работах этими же авторами было установлено, что при немелкоклеточном раке легких человека I-II стадии кроме «классических TANKs», экспрессирующих маркеры нейтрофилов CD11b⁺CD15^{hi}CD66b⁺, в опухоли встречаются TANKs с одновременной дополнительной поверхностной экспрессией HLA-DR, CD14, CD206, CD86 и CCR7, которые характерны для антигенпрезентирующих клеток (APC). Такая разновидность TANKs была обозначена как «APC-подобные гибридные TANKs» [204]. Гибридные TANKs совмещали в себе функции нейтрофилов и профессиональных APC и значительно усиливали активность эффекторных противоопухолевых Т-клеток. При этом процент гибридных TANKs был значительно меньше в крупных опухолевых узлах (> 3 см), чем в мелких (< 3 см), полностью исчезая при размере опухоли более 5–7 см. Основными (но не единственными) опухоль-продуцируемыми цитокинами, индуцирующими образование гибридных TANKs, авторы определили GM-CSF и IFN γ : в опухолях с большой долей гибридных TANKs (> 10% от всех TANKs) уровень этих цитокинов

был достоверно выше. Из всех полученных данных авторами опять-таки был сделан вывод, что микроокружение на ранних стадиях развития опухоли способствует дифференциации TANKs с антитуморогенной активностью. Кроме того, авторы предложили модель дифференцировки TANKs на ранних стадиях рака легких человека, согласно которой зрелые нейтрофилы, рекрутируемые в опухоль из крови, приобретают фенотип высокоактивных нейтрофилов и образуют популяцию «классических TANKs»; незрелые нейтрофилы, которые в разном количестве циркулируют в крови больных раком, более пластичны. Когда незрелые нейтрофилы попадают в опухоль, продуцирующие соответствующие уровни IFN γ и GM-CSF, они меняют свою программу дифференцировки и образуют популяцию «APC-подобных гибридных TANKs». Однако если уровень IFN γ и GM-CSF не является достаточным или в опухоли присутствуют какие-либо ингибирующие факторы (например, гипоксия), незрелые нейтрофилы используют канонический путь и дифференцируются в «классические TANKs» [204]. Для более детального изучения и понимания роли TANKs требуется продолжение исследования опухолей III и IV стадии. Однако при таком распространенном процессе редко проводится хирургическое вмешательство, что создает соответствующие трудности в получении материала для исследования [63].

Недавно были опубликованы результаты исследования роли опухоль-инфильтрирующих нейтрофилов человека при раке желудка [234]. Было показано, что увеличение количества нейтрофилов, инфильтрирующих опухоль, коррелирует с прогрессированием опухоли и плохим прогнозом. При этом опухолевые нейтрофилы демонстрировали высокую экспрессию маркера активации CD54 и иммуносупрессорной молекулы PD-L1, чему способствовали факторы, выделяемые микроокружением опухоли, и в первую очередь GM-CSF. При совместном культивировании *in vitro* опухоль-инфильтрирующие нейтрофилы подавляли пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию ими IFN γ PD-L1-PD-1-зависимым способом, а повышенное количество PD-L1⁺ нейтрофилов в опухоли коррелировало с ее прогрессией и плохим прогнозом. При этом способность активированных PD-L1⁺ нейтрофилов супрессировать Т-клеточный иммунитет и вызывать прогрессию опухоли была проверена на мышах, которым вводились клетки аденокарциномы желудка линии SGC-7901. Основываясь на полученных данных, авторы предложили модель прогрессии рака желудка, согласно которой опухоль-продуцируемый GM-CSF индуцирует активацию внутриопу-

холовых нейтрофилов, что сопровождается индукцией экспрессии PD-L1 на этих клетках посредством активации сигнального пути JAK-STAT3; затем эти активированные иммуносупрессорные нейтрофилы оказывают проопухоловое действие путем подавления функции Т-клеток опухолевого микроокружения PD-L1-PD-1-зависимым образом [234].

Подводя итог, нужно сказать, что, безусловно, все полученные за последние 2–3 декады сведения о функциональных возможностях нейтрофильных гранулоцитов и молекулярных механизмах их реализации в условиях гомеостаза и при различных видах патологии заметно углубляют наше понимание функционирования иммунной системы в целом

и открывают колоссальные перспективы для разработки новых препаратов для таргетной иммунотерапии. Нейтрофилы демонстрируют способность проявлять разнообразные, порой даже антагонистические варианты воздействия на другие иммунные клетки, что свидетельствует об их пластичности и, вероятно, гетерогенности. И хотя многие данные получены в условиях *in vitro* или в моделях на животных и поэтому требуют дополнительного изучения и подтверждения, однозначно можно констатировать, что влияние нейтрофилов не ограничивается рамками врожденного иммунитета. Эти многофункциональные клетки активно участвуют в формировании антигенспецифического иммунного ответа.

Список литературы/References

1. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Издательство РАМН. 2009. 208 с. [Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina A.Yu. Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. *Moscow: Publishing house of RAMS, 2009. 208 p. (In Russ.)*]
2. Куликов В.А., Гребенников И.Н. Резольвины, протектины и мазезины: новые медиаторы воспаления // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012. Т. 11, № 1. С. 25–30. [Kulikov V.A., Grebennikov I.N. Resolvins, protectis and maresins as new medicators of an inflammation. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Herald of Vitebsk State Medical University, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 25–30. (In Russ.)*]
3. Кунц Т.А., Михайлова Е.С., Маринкин И.О., Вараксин Н.А., Аутеншлюс А.И. Сравнительная оценка продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками крови и опухоли в различных возрастных группах больных инвазивным протоковым раком молочной железы // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 5. С. 567–576. [Kunts T.A., Mikhaylova E.S., Marinkin I.O., Varaksin N.A., Autenshlyus A.I. Comparative analysis of cytokine production by blood immunocompetent cells and tumor in different age groups of patients with invasive ductal carcinoma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2017, vol. 19, no. 5, pp. 567–576. (In Russ.)*]
4. Недоспасов С.А. Врожденный иммунитет и его значение для биологии и медицины // Вестник Российской академии наук. 2013. Т. 83, № 9. С. 771–783. [Nedospasov S.A. Innate immunity and its importance for biology and medicine. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences, 2013, vol. 83, no. 9, pp. 771–783. (In Russ.)*]
5. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле // Иммунология. 2015. Т. 36, № 4. С. 257–265. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A. Neutrophilic granulocytes: a new look at “old players” on the immunological field. *Immunologiya = Immunology, 2015, vol. 36, no. 4, pp. 257–265. (In Russ.)*]
6. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 3. С. 219–230. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 219–230. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230 (In Russ.)*]
7. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 7–18. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 7–18. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18 (In Russ.)*]
8. Пономарев А.В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика // Иммунология. 2016. Т. 37, № 1. С. 47–50. [Ponomarev A.V. Myeloid suppressors cells: general characteristics. *Immunologiya = Immunology, 2016, vol. 37, no. 1, pp. 47–50. (In Russ.)*]
9. Потапнев М.П. Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе // Здравоохранение (Минск). 2014. № 5. С. 18–27. [Potapnev M.P. Molecular aspects of recognizing in immune and inflammatory responses. *Zdravookhraneniye (Minsk) = Public Health (Minsk), 2014, no. 5, pp. 18–27. (In Russ.)*]
10. Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70, № 1. С. 26–31. [Sakharov V.N., Litvitsky P.F. Roles of different macrophage phenotypes in the pathogenesis of some human diseases. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences, 2015, vol. 70, no. 1, pp. 26–31. (In Russ.)*]

11. Сенников С.В., Куликова Е.В., Кнауэр Н.Ю., Хантакова Ю.Н. Молекулярно-клеточные механизмы, опосредуемые дендритными клетками, участвующие в индукции толерантности // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 4. С. 359–374. [Sennikov S.V., Kulikova E.V., Knauer N.Yu., Khantakova Yu.N. Molecular and cellular mechanisms mediated by dendritic cells involved in the induction of tolerance. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, vol. 19, no. 4, pp. 359–374. (In Russ.)]
12. Талаев В.Ю., Плеханова М.В., Матвейчев А.В. Экспериментальные модели, пригодные для оценки влияния компонентом новых разрабатываемых вакцин на дифференцировку дендритных клеток // Журнал МедиАль. 2014. № 2 (12). С. 135–153. [Talayev V.Yu., Plechanova M.V., Matveichev A.V. In vitro models for investigation of vaccine component action upon dendritic cell maturation. *Zhurnal Medial' = Magazine Medial*, 2014, no. 2 (12), pp. 135–153. (In Russ.)]
13. Хаитов Р.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // Иммунология. 2009. Т. 30, № 1. С. 66–76. [Khaitov R.M., Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. The role of pattern-recognizing receptors in congenital and adaptive immunity. *Immunologiya = Immunology*, 2009, vol. 30, no.1, pp. 66–76. (In Russ.)]
14. Abadie V., Badell E., Douillard P., Ensergueix D., Leenen P.J., Tanguy M., Fiette L., Saeland S., Gicquel B., Winter N. Neutrophils rapidly migrate via lymphatics after Mycobacterium bovis BCG intradermal vaccination and shuttle live bacilli to the draining lymph nodes. *Blood*, 2005, vol. 106, no. 5, pp. 1843–1850.
15. Aldinucci D., Colombatti A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression. *Mediators Inflamm.*, 2014, vol. 2014: 292376, 12 p. doi: 10.1155/2014/292376
16. Anderson R., Tintinger G.R., Feldman C. Inflammation and cancer: the role of the human neutrophil. *South Africa J. Science*, 2014, vol. 110, no. 1/2, 6 p.
17. Andzinski L., Kasnitz N., Stahnke S., Wu C.F., Gereke M., von Kockritz-Blickwede M., Schilling B., Brandau S., Weiss S., Jablonska J. Type I IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. *Int. J. Cancer*, 2016, vol. 138, no. 8, pp. 1982–1993. doi: 10.1002/ijc.29945
18. Avondt K.V., Hartl D. Mechanisms and disease relevance of neutrophil extracellular trap formation. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2018, e12919. doi: 10.1111/eci.12919
19. Bank U., Reinhold D., Schneemilch C., Kunz D., Synowitz H.J., Ansorge S. Selective proteolytic cleavage of IL-2 receptor and IL-6 receptor ligand binding chains by neutrophil-derived serine proteases at foci of inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1999, vol. 19, no. 11, pp. 1277–1287.
20. Bankey P.E., Banerjee S., Zucchiatti A., De M., Sleem R.W., Lin C.F., Miller-Graziano C.L., De A.K. Cytokine induced expression of programmed death ligands in human neutrophils. *Immunol. Lett.*, 2010, vol. 129, no. 2, pp. 100–107. doi: 10.1016/j.imlet.2010.01.006
21. Barrientos L., Bignon A., Gueguen C., de Chaisemartin L., Gorges R., Sandré C., Mascarell L., Balabanian K., Kerdine-Römer S., Pallardy M., Marin-Esteban V., Chollet-Martin S. Neutrophil extracellular traps downregulate lipopolysaccharide-induced activation of monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.*, 2014, vol. 193, no. 11, pp. 5689–5698. doi: 10.4049/jimmunol.1400586
22. Basil M.C., Levy B.D. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 51–67. doi: 10.1038/nri.2015.4
23. Beauvillain C., Cunin P., Doni A., Scotet M., Jaillon S., Loiry M.L., Magistrelli G., Masternak K., Chevailler A., Delneste Y., Jeannin P. CCR7 is involved in the migration of neutrophils to lymph nodes. *Blood*, 2011, vol. 117, no. 4, pp. 1196–1204. doi: 10.1182/blood-2009-11-254490
24. Bekes E.M., Schweighofer B., Kupriyanova T.A., Zajac E., Ardi V.C., Quigley J.P., Deryugina E.I. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *Am. J. Pathol.*, 2011, vol. 179, no. 3, pp. 1455–1470. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.05.031
25. Bennouna S., Bliss S.K., Curiel T.J., Denkers E.Y. Cross-talk in the innate immune system: neutrophils instruct recruitment and activation of dendritic cells during microbial infection. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 11, pp. 6052–6058.
26. Bennouna S., Denkers E.Y. Microbial antigen triggers rapid mobilization of TNF- α to the surface of mouse neutrophils transforming them into inducers of high-level dendritic cell TNF- α production. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, no. 8, pp. 4845–4851.
27. Berger-Achituv S., Brinkmann V., Abu Abed U., Kühn L.I., Ben-Ezra J., Elhasid R., Zychlinsky A. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 4: 48. doi: 10.3389/fimmu.2013.00048
28. Beyer M., Schultze J.L. Regulatory T cells: major players in the tumor microenvironment. *Curr. Pharm. Des.*, 2009, vol. 15, no. 16, pp. 1879–1892.
29. Blomgran R., Desvignes L., Briken V., Ernst J.D. Mycobacterium tuberculosis inhibits neutrophil apoptosis, leading to delayed activation of naive CD4 T cells. *Cell Host Microbe*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 81–90. doi: 10.1016/j.chom.2011.11.012
30. Blomgran R., Ernst J.D. Lung neutrophils facilitate activation of naive antigen-specific CD4+ T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 12, pp. 7110–7119. doi: 10.4049/jimmunol.1100001
31. Bosurgi L., Cao Y.G., Cabeza-Cabrerizo M., Tucci A., Hughes L.D., Kong Y., Weinstein J.S., Licona-Limon P., Schmid E.T., Pelorosso F., Gagliani N., Craft J.E., Flavell R.A., Ghosh S., Rothlin C.V. Macrophage function in tissue repair and remodeling requires IL-4 or IL-13 with apoptotic cells. *Science*, 2017, vol. 356, no. 6342, pp. 1072–1076. doi:10.1126/science.aai8132.
32. Bronte V., Brandau S., Chen S.H., Colombo M.P., Frey A.B., Greten T.F., Mandruzzato S., Murray P.J., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., Rodriguez P.C., Sica A., Umansky V., Vonderheide R.H., Gabrilovich D.I. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7: 12150. doi: 10.1038/ncomms12150
33. Buckley C.D., Ross E.A., McGettrick H.M., Osborne C.E., Haworth O., Schmutz C., Stone P.C., Salmon M., Matharu N.M., Vohra R.K., Nash G.B., Rainger G.E. Identification of a phenotypically and functionally distinct population of longlived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, vol. 79, no. 2, pp. 303–311.

34. Candido J., Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J. Clin. Immunol.*, 2013, vol. 33, suppl. 1, pp. 79–84. doi: 10.1007/s10875-012-9847-0
35. Cerutti A., Cols M., Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody producing lymphocytes. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 2, pp. 118–132. doi: 10.1038/nri3383
36. Charmoy M., Brunner-Agten S., Aebischer D., Auderset F., Launois P., Milon G., Proudfoot A.E., Tacchini-Cottier F. Neutrophil derived CCL3 is essential for the rapid recruitment of dendritic cells to the site of Leishmania major inoculation in resistant mice. *PLoS Pathog.*, 2010, vol. 6, no. 2:e1000755. doi: 10.1371/journal.ppat.1000755
37. Chertov O., Ueda H., Xu L.L., Tani K., Murphy W.J., Wang J.M., Howard O.M.Z., Sayers T.J., Oppenheim J.J. Identification of human neutrophil-derived cathepsin G and azurocidin/CAP37 as chemoattractants for mononuclear cells and neutrophils. *J. Exp. Med.*, 1997, vol. 186, no. 5, pp. 739–747.
38. Chopin M., Allan R.S., Belz G.T. Transcriptional regulation of dendritic cell diversity. *Front. Immunol.*, 2012, vol. 3: 26. doi: 10.3389/fimmu.2012.00026
39. Christofferson G., Phillipson M. The neutrophil: one cell on many missions or many cells with different agendas? *Cell Tissue Res.*, 2018, vol. 371, no. 3, pp. 415–423.
40. Chtanova T., Schaeffer M., Han S.J., van Dooren G.G., Nollmann M., Herzmark P., Chan S.W., Satija H., Camfield K., Aaron H., Striepen B., Robey E.A. Dynamics of neutrophil migration in lymph nodes during infection. *Immunity*, 2008, vol. 29, no. 3, pp. 487–496. doi: 10.1016/j.immuni.2008.07.012
41. Clayton A.R., Prue R.L., Harper L., Drayson M.T., Savage C.O. Dendritic cell uptake of human apoptotic and necrotic neutrophils inhibits CD40, CD80, and CD86 expression and reduces allogeneic T cell responses: relevance to systemic vasculitis. *Arthritis Rheumatol.*, 2003, vol. 48, no. 8, pp. 2362–2374.
42. Clynes R.A., Towers T.L., Presta L.G., Ravetch J.V. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat. Med.*, 2000, vol. 6, no. 4, pp. 443–446.
43. Collin M., McGovern N., Haniffa M. Human dendritic cell subsets. *Immunology*, 2013, vol. 140, no. 1, pp. 22–30. doi: 10.1111/imm.12117
44. Colom B., Bodkin J.V., Beyrau M., Woodfin A., Ody C., Rourke C., Chavakis T., Brohi K., Imhof B.A., Nourshargh S. Leukotriene B4-neutrophil elastase axis drives neutrophil reverse transendothelial cell migration in vivo. *Immunity*, 2015, vol. 42, no. 6, pp. 1075–1086. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.010
45. Condamine T., Dominguez G.A., Youn J.I., Kossenkov A.V., Mony S., Alicea-Torres K., Tcyganov E., Hashimoto A., Nefedova Y., Lin C., Partlova S., Garfall A., Vogl D.T., Xu X., Knight S.C., Malietzis G., Lee G.H., Eruslanov E., Albelda S.M., Wang X., Mehta J.L., Bewtra M., Rustgi A., Hockstein N., Witt R., Masters G., Nam B., Smirnov D., Sepulveda M.A., Gabrilovich D.I. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Sci. Immunol.*, 2016, vol. 1, no. 2, pp. aaf8943. doi: 10.1126/sciimmunol.aaf8943
46. Cools-Lartigue J., Spicer J., Najmeh S., Ferri L. Neutrophil extracellular traps in cancer progression. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2014, vol. 71, no. 21, pp. 4179–4194. doi: 10.1007/s00018-014-1683-3
47. Cools-Lartigue J., Spicer J., McDonald B., Gowing S., Chow S., Giannias B., Bourdeau F., Kubes P., Ferri L. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J. Clin. Invest.*, 2013, vol. 123, no. 8, pp. 3446–3458. doi: 10.1172/JCI67484
48. Cross A., Bucknall R.C., Cassatella M.A., Edwards S.W., Moots R.J. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2003, vol. 48, no. 10, pp. 2796–2806.
49. Culter C.W., Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J. Dent. Res.*, 2006, vol. 85, no. 8, pp. 678–689.
50. Dallegri F., Ottonello L., Ballestrero A., Dapino P., Ferrando F., Patrone F., Sacchetti C. Tumor cell lysis by activated human neutrophils: analysis of neutrophil-delivered oxidative attack and role of leukocyte function-associated antigen 1. *Inflammation*, 1991, vol. 15, no. 1, pp. 15–30.
51. Dalli J., Serhan C.N. Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood*, 2012, vol. 120, no. 15, pp. e60–e72. doi: 10.1182/blood-2012-04-423525
52. De Filippo K., Henderson R.B., Laschinger M., Hogg N. Neutrophil chemokines KC and macrophage-inflammatory protein-2 are newly synthesized by tissue macrophages using distinct TLR signaling pathways. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 6, pp. 4308–4315.
53. De Kleijn S., Langereis J.D., Leentjens J., Kox M., Netea M.G., Koenderman L., Ferwerda G., Pickkers P., Hermans P.W. IFN γ -stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through expression of PD-L1. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 8: e72249. doi: 10.1371/journal.pone.0072249
54. De Lorenzo B.H., Godoy L.C., Novaes e Brito R.R., Pagano R.L., Amorim-Dias M.A., Grosso D.M., Lopes J.D., Mariano M. Macrophage suppression following phagocytosis of apoptotic neutrophils is mediated by the S100A9 calcium-binding protein. *Immunobiology*, 2010, vol. 215, no. 5, pp. 341–347. doi: 10.1016/j.imbio.2009.05.013
55. Deryugina E.I., Zajac E., Juncker-Jensen A., Kupriyanova T.A., Welter L., Quigley J.P. Tissue-infiltrating neutrophils constitute the major in vivo source of angiogenesis-inducing MMP-9 in the tumor microenvironment. *Neoplasia*, 2014, vol. 16, no. 10, pp. 771–788. doi: 10.1016/j.neo.2014.08.013
56. Doherty T.M., Kastelein R., Menon S., Andrade S., Coffman R.L. Modulation of murine macrophage function by IL-13. *J. Immunol.*, 1993, vol. 151, no. 12, pp. 7151–7160.
57. Doyle A.G., Herbein G., Montaner L.J., Minty A.J., Caput D., Ferrara P., Gordon S. Interleukin-13 alters the activation state of murine macrophages in vitro: comparison with interleukin-4 and interferon-gamma. *Eur. J. Immunol.*, 1994, vol. 24, no. 6, pp. 1441–1445.
58. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *New Engl. J. Med.*, 1986, vol. 315, pp. 1650–1659.
59. Eken C., Gasser O., Zenhausern G., Oehri I., Hess C., Schifferli J.A. Polymorphonuclear neutrophil-derived ectosomes interfere with the maturation of monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 2, pp. 817–824.

60. Erler J.T., Bennewith K.L., Cox T.R., Lang G., Bird D., Koong A., Le Q.T., Giaccia A.J. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell*, 2009, vol. 15, no. 1, pp. 35–44. doi: 10.1016/j.ccr.2008.11.012
61. Erpenbeck L., Schön M.P. Neutrophil extracellular traps: protagonists of cancer progression? *Oncogene*, 2017, vol. 36, no. 18, pp. 2483–2490. doi: 10.1038/onc.2016.406
62. Eruslanov E.B., Bhojnagarwala P.S., Quatromoni J.G., Stephen T.L., Ranganathan A., Deshpande C., Akimova T., Vachani A., Litzky L., Hancock W.W., Conejo-Garcia J.R., Feldman M., Albelda S.M., Singhal S. Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer. *J. Clin. Invest.*, 2014, vol. 124, no. 12, pp. 5466–5480. doi: 10.1172/JCI77053
63. Eruslanov E.B., Singhal S., Albelda S.M. Mouse versus human neutrophils in cancer: a major knowledge gap. *Trends Cancer*, 2017, vol. 3, no. 2, pp. 149–160. doi: 10.1016/j.trecan.2016.12.006
64. Escors D., Kochan G. Myeloid-derived suppressor cells and their “inconvenient” plasticity. *J. Immunol. Sci.*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. 42–47.
65. Ethuin F., Gerard B., Benna J.E., Boutten A., Gougereot-Pocidallo M.A., Jacob L., Chollet-Martin S. Human neutrophils produce interferon gamma upon stimulation by interleukin-12. *Lab. Invest.*, 2004, vol. 84, no. 10, pp. 1363–1371.
66. Fadok V.A., Bratton D.L., Konowal A., Freed P.W., Westcott J.Y., Henson P.M. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J. Clin. Invest.*, 1998, vol. 101, no. 4, pp. 890–898.
67. Fanger N.A., Liu C., Guyre P.M., Wardwell K., O’Neil J., Guo T.L., Christian T.P., Mudzinski S.P., Gosselin E.J. Activation of human T cells by major histocompatibility complex class II expressing neutrophils: proliferation in the presence of superantigen, but not tetanus toxoid. *Blood*, 1997, vol. 89, no. 11, pp. 4128–4135.
68. Farrera C., Fadeel B. Macrophage clearance of neutrophil extracellular traps is a silent process. *J. Immunol.*, 2013, vol. 191, no. 5, pp. 2647–2656. doi: 10.4049/jimmunol.1300436
69. Feldmeyer N., Wabnitz G., Leicht S., Luckner-Minden C., Schiller M., Franz T., Conradi R., Kropf P., Müller I., Ho A.D., Samstag Y., Munder M. Arginine deficiency leads to impaired cofilin dephosphorylation in activated human T lymphocytes. *Int. Immun.*, 2012, vol. 24, no. 5, pp. 303–313. doi: 10.1093/intimm/dxs004
70. Fletcher M., Ramirez M.E., Sierra R.A., Raber P., Thevenot P., Al-Khami A.A., Sanchez-Pino D., Hernandez C., Wyczechowska D.D., Ochoa A.C., Rodriguez P.C. L-arginine depletion blunts antitumor T-cell responses by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.*, 2015, vol. 75, no. 2, pp. 275–283. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1491
71. Fridlender Z.G., Albelda S.M. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*, 2012, vol. 33, no. 5, pp. 949–955. doi: 10.1093/carcin/bgs123
72. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S., Kapoor V., Cheng G., Ling L., Worthen G.S., Albelda S.M. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN. *Cancer Cell*, 2009, vol. 16, no. 3, pp. 183–194. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017
73. Gabrilovich D. I., Bronte V., Chen S.H., Colombo M. P., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., Schreiber H. The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.*, 2007, vol. 67, no. 1, pp. 425–426.
74. Gabrilovich D. I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 9, no. 3, pp. 162–174. doi: 10.1038/nri2506
75. Garcia-Romo G.S., Caielli S., Vega B., Connolly J., Allantaz F., Xu Z., Punaro M., Baisch J., Guiducci C., Coffman R.L., Barrat F.J., Banchereau J., Pascual V. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2011, vol. 3, no. 73, pp. 73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
76. Gasser O., Schifferli J.A. Activated polymorphonuclear neutrophils disseminate anti-inflammatory microparticles by ectocytosis. *Blood*, 2004, vol. 104, no. 8, pp. 2543–2548.
77. Gaudry M., Brégerie O., Andrieu V., El Benna J., Pocidallo M.A., Hakim J. Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils. *Blood*, 1997, vol. 90, no. 10, pp. 4153–4161.
78. Gautam N., Olofsson A.M., Herwald H., Iversen L.F., Lundgren-Akerlund E., Hedqvist P., Arfors K.E., Flodgaard H., Lindbom L. Heparin-binding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat. Med.*, 2001, vol. 7, pp. 1123–1127.
79. Gershkovitz M., Caspi Y., Fainsod-Levi T., Katz B., Michaeli J., Khawaled S., Lev S., Polyansky L., Shaul M.E., Sionov R.V., Cohen-Daniel L., Aqeilan R.I., Shaul Y.D., Mori Y., Karni R., Fridlender Z.G., Binshtok A.M., Granot Z. TRPM2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells. *Cancer Res.*, 2018, vol. 78, no. 10, pp. 2680–2690. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3614
80. Gestermann N., Di Domizio J., Lande R., Demaria O., Frasca L., Feldmeyer L., Di Lucca J., Gilliet M. Netting neutrophils activate autoreactive B cells in lupus. *J. Immunol.*, 2018, vol. 200, no. 10, pp. 3364–3371. doi: 10.4049/jimmunol.1700778
81. Gosselin E.J., Wardwell K., Rigby W.F., Guyre P.M. Induction of MHC class II on human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, IFN-gamma, and IL-3. *J. Immunol.*, 1993, vol. 151, no. 3, pp. 1482–1490.
82. Granot Z., Henke E., Comen E.A., King T.A., Norton L., Benezra R. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung. *Cancer Cell*, 2011, vol. 20, no. 3, pp. 300–314. doi: 10.1016/j.ccr.2011.08.012
83. Grigg J.M., Savill J.S., Sarraf C., Haslett C., Silverman M. Neutrophil apoptosis and clearance from neonatal lungs. *Lancet*, 1991, vol. 338, no. 8769, pp. 720–722.
84. Grohmann U., Bronte V. Control of immune response by amino acid metabolism. *Immunol. Rev.*, 2010, vol. 236, no. 1, pp. 236–243. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00915.x
85. Grosse-Steffen T., Giese T., Giese N., Longerich T., Schirmacher P., Hänsch G.M., Gaida M.M. Epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma and pancreatic tumor cell lines: the role of neutrophils and neutrophil-derived elastase. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, vol. 2012: 720768, 12 p. doi: 10.1155/2012/720768
86. Halverson T.W., Wilton M., Poon K.K., Petri B., Lewenza S. DNA is an antimicrobial component of neutrophil extracellular traps. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 1: e1004593. doi: 10.1371/journal.ppat.1004593

87. Hamilton T.A., Zhao C., Pavicic P.G. Jr, Datta S. Myeloid colony-stimulating factors as regulators of macrophage polarization. *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5:554. doi: 10.3389/fimmu.2014.00554
88. Hampton H.R., Chtanova T. The lymph node neutrophil. *Semin. Immunol.*, 2016, vol. 28, no. 2, pp. 129–136. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.008
89. Hampton H.R., Bailey J., Tomura M., Brink R., Chtanova T. Microbe-dependent lymphatic migration of neutrophils modulates lymphocyte proliferation in lymph nodes. *Nat. Commun.*, 2015, vol. 6: 7139. doi: 10.1038/ncomms8139
90. Hamza B., Wong E., Patel S., Cho H., Martel J., Irimia D. Retrotaxis of human neutrophils during mechanical confinement inside microfluidic channels. *Integr. Biol.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 175–183. doi: 10.1039/c3ib40175h
91. Hänsch G.M., Radsak M., Wagner C., Reis B., Koch A., Breitbart A., Andrassy K. Expression of major histocompatibility class II antigens on polymorphonuclear neutrophils in patients with Wegener's granulomatosis. *Kidney Int.*, 1999, vol. 55, no. 5, pp. 1811–1818.
92. Himmel M.E., Crome S.Q., Ivison S., Piccirillo C., Steiner T.S., Levings M.K. Human CD4+FOXP3+ regulatory T cells produce CXCL8 and recruit neutrophils. *Eur. J. Immunol.*, 2011, vol. 41, no. 2, pp. 306–312. doi: 10.1002/eji.201040459
93. Hock B.D., Taylor K.G., Cross N.B., Kettle A.J., Hampton M.B., McKenzie J.L. Effect of activated human polymorphonuclear leucocytes on T lymphocyte proliferation and viability. *Immunology*, 2012, vol. 137, no. 3, pp. 249–258. doi: 10.1111/imm.12004
94. Honda M., Takeichi T., Hashimoto S., Yoshii D., Isono K., Hayashida S., Ohya Y., Yamamoto H., Sugawara Y., Inomata Y. Intravital imaging of neutrophil recruitment reveals the efficacy of FPR1 blockade in hepatic ischemia-reperfusion injury. *J. Immunol.*, 2017, vol. 198, no. 4, pp. 1718–1728. doi: 10.4049/jimmunol.1601773
95. Hong C.W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. *Immune Netw.*, 2017, vol. 17, no. 5, pp. 298–306. doi: 10.4110/in.2017.17.5.298
96. Houghton A.M., Rzymkiewicz D.M., Ji H., Gregory A.D., Egea E.E., Metz H.E., Stolz D.B., Land S.R., Marconcini L.A., Kliment C.R., Jenkins K.M., Beaulieu K.A., Mouded M., Frank S.J., Wong K.K., Shapiro S.D. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, no. 2, pp. 219–223. doi: 10.1038/nm.2084
97. Hu P., Shen M., Zhang P., Zheng C., Pang Z., Zhu L., Du J. Intratumoral neutrophil granulocytes contribute to epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Tumor Biology*, 2015, vol. 36, no. 10, pp. 7789–7796. doi: 10.1007/s13277-015-3484-1
98. Huang A., Zhang B., Wang B., Zhang F., Fan K.X., Guo Y.J. Increased CD14(+)/HLA-DR (-/low) myeloid-derived suppressor cells correlate with extrathoracic metastasis and poor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2013, vol. 62, no. 9, pp. 1439–1451. doi: 10.1007/s00262-013-1450-6
99. Huh S.J., Liang S., Sharma A., Dong C., Robertson G.P. Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. *Cancer Res.*, 2010, vol. 70, no. 14, pp. 6071–6082. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4442
100. Iking-Konert C., Vogt S., Radsak M., Wagner C., Hänsch G.M., Andrassy K. Polymorphonuclear neutrophils in Wegener's granulomatosis acquire characteristics of antigen presenting cells. *Kidney Int.*, 2001, vol. 60, no. 6, pp. 2247–2262.
101. Jablonska J., Leschner S., Westphal K., Lienenklaus S., Weiss S. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. *J. Clin. Invest.*, 2010, vol. 120, no. 4, pp. 1151–1164. doi: 10.1172/JCI37223
102. Jenne C.N., Liao S., Singh B. Neutrophils: multitasking first responders of immunity and tissue homeostasis. *Cell Tissue Res.*, 2018, vol. 371, no. 3, pp. 395–397. doi: 10.1007/s00441-018-2802-5
103. Jensen H.K., Donskov F., Marcussen N., Nordmark M., Lundbeck F., von der Maase H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27, no. 28, pp. 4709–4717. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9498
104. Jensen T.O., Schmidt H., Møller H.J., Donskov F., Høyer M., Sjoegren P., Christensen I.J., Steiniche T. 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, no. 9, pp. 2476–2485. doi: 10.1002/cncr.26511
105. Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, vol. 9, no. 4, pp. 239–252. doi: 10.1038/nrc2618
106. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.*, 2009, vol. 119, no. 6, pp. 1420–1428. doi: 10.1172/JCI39104
107. Kalyan S., Kabelitz D. When neutrophils meet T cells: beginnings of a tumultuous relationship with underappreciated potential. *Eur. J. Immunol.*, 2014, vol. 44, no. 3, pp. 627–633. doi: 10.1002/eji.201344195
108. Kamenyeva O., Boularan C., Kabat J., Cheung G.Y., Cicala C., Yeh A.J., Chan J.L., Periasamy S., Otto M., Kehrl J.H. Neutrophil recruitment to lymph nodes limits local humoral response to Staphylococcus aureus. *PLoS pathogens*, 2015, vol. 11, no. 4: e1004827. doi: 10.1371/journal.ppat.1004827
109. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggiero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the premetastatic niche. *Nature*, 2005, vol. 438, no. 7069, pp. 820–827.
110. Kindzelskii A.L., Petty H.R. Early membrane rupture events during neutrophil-mediated antibody-dependent tumor cell cytotoxicity. *J. Immunol.*, 1999, vol. 162, no. 6, pp. 3188–3192.
111. Klemke M., Wabnitz G.H., Funke F., Funk B., Kirchgessner H., Samstag Y. Oxidation of cofilin mediates T cell hyporesponsiveness under oxidative stress conditions. *Immunity*, 2008, vol. 29, no. 3, pp. 404–413. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.016
112. Knaapen A.M., Güngör N., Schins R.P., Borm P.J., Van Schooten F.J. Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review. *Mutagenesis*, 2006, vol. 21, no. 4, pp. 225–236.
113. Koga Y., Matsuzaki A., Suminoe A., Hattori H., Hara T. Neutrophil-derived related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): a novel mechanism of antitumor effect by neutrophils. *Cancer Res.*, 2004, vol. 64, no. 3, pp. 1037–1043.

114. Kolaczowska E., Jenne C.N., Surewaard B.G., Thanabalasuriar A., Lee W.Y., Sanz M.J., Mowen K., Opendakker G., Kubes P. Molecular mechanisms of NET formation and degradation revealed by intravital imaging in the liver vasculature. *Nat. Commun.*, 2015, vol. 6: 6673. doi: 10.1038/ncomms7673
115. Kowanetz M., Wu X., Lee J., Tan M., Hagenbeek T., Qu X., Yu L., Ross J., Korsisaari N., Cao T., Bou-Reslan H., Kallop D., Weimer R., Ludlam M.J., Kaminker J.S., Modrusan Z., van Bruggen N., Peale F.V., Carano R., Meng Y.G., Ferrara N. Granulocyte-colony stimulating factor promotes lung metastasis through mobilization of Ly6G+Ly6C+ granulocytes. *PNAS*, 2010, vol. 107, no. 50, pp. 21248–21255. doi: 10.1073/pnas.1015855107
116. Kropf P., Baud D., Marshall S.E., Munder M., Mosley A., Fuentes J.M., Bangham C.R., Taylor G.P., Herath S., Choi B.S., Soler G., Teoh T., Modolell M., Müller I. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy. *Eur. J. Immunol.*, 2007, vol. 37, iss 4, pp. 935–945.
117. Kruger P., Saffarzadeh M., Weber A.N., Rieber N., Radsak M., von Bernuth H., Benarafa C., Roos D., Skokowa J., Hartl D. Neutrophils: Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 3: e1004651. doi: 10.1371/journal.ppat.1004651
118. Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know. *Cell Tissue Res.*, 2018, vol. 371, no. 3, pp. 399–406.
119. Lande R., Ganguly D., Facchinetti V., Frasca L., Conrad C., Gregorio J., Meller S., Chamilos G., Sebasigari R., Riccieri V., Bassett R., Amuro H., Fukuhara S., Ito T., Liu Y.J., Gilliet M. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2011, vol. 3, no. 73, pp. 73ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3001180
120. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.H., Homey B., Cao W., Wang Y.H., Su B., Nestle F.O., Zal T., Mellman I., Schröder J.M., Liu Y.J., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007, vol. 449, no. 7162, pp. 564–569. <https://www.nature.com/articles/nature06116>
121. Lechner M.G., Liebertz D.J., Epstein A.L. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 4, pp. 2273–2284. doi: 10.4049/jimmunol.1000901
122. Levy B.D., Clish C.B., Schmidt B., Gronert K., Serhan C.N. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat. Immunol.*, 2001, vol. 2, pp. 612–619.
123. Li X., Dai D., Chen B., Tang H., Xie X., Wei W. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J. Cancer*, 2018, vol. 9, no. 5, pp. 861–871. doi: 10.7150/jca.23367
124. Li Y.W., Qiu S.J., Fan J., Zhou J., Gao Q., Xiao Y.S., Xu Y.F. Intratumoral neutrophils: a poor prognostic factor for hepatocellular carcinoma following resection. *J. Hepatol.*, 2011, vol. 54, no. 3, pp. 497–505. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.044
125. Liang F., Lindgren G., Sandgren K.J., Thompson E.A., Francica J.R., Seubert A., De Gregorio E., Barnett S., O'Hagan D.T., Sullivan N.J., Koup R.A., Seder R.A., Loré K. Vaccine priming is restricted to draining lymph nodes and controlled by adjuvant-mediated antigen uptake. *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 9, no. 393: eaal2094. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2094
126. Liang W., Ferrara N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Immunol. Res.*, 2016, vol. 4, no. 2, pp. 83–91. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0313
127. Lichtenstein A., Seelig M., Berek J., Zigelboim J. Human neutrophil-mediated lysis of ovarian cancer cells. *Blood*, 1989, vol. 74, no. 2, pp. 805–809.
128. Lin A., Loré K. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8: 1781. doi: 10.3389/fimmu.2017.01781
129. Liu C., Li Y., Yu J., Feng L., Hou S., Liu Y., Guo M., Xie Y., Meng J., Zhang H., Xiao B., Ma C. Targeting the shift from M1 to M2 macrophages in experimental autoimmune encephalomyelitis mice treated with fasudil. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 2: e54841. doi: 10.1371/journal.pone.0054841
130. Liu Y.J. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, vol. 23, pp. 275–306.
131. Lopez-Lago M.A., Posner S., Thodima V.J., Molina A.M., Motzer R.J., Chaganti R.S. Neutrophil chemokines secreted by tumor cells mount a lung antimetastatic response during renal cell carcinoma progression. *Oncogene*, 2013, vol. 32, no. 14, pp. 1752–1760. doi: 10.1038/onc.2012.201
132. Loynes C.A., Lee J.A., Robertson A.L., Steel M.J.G., Ellett F., Feng Y., Levy B.D., Whyte M.K., Renshaw S.A. PGE2 production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo. *BioRxiv*, 2017.
133. Luckner-Minden C., Fischer I., Langhans C.D., Schiller M., Kropf P., Müller I., Hohlfeld J.M., Ho A.D., Munder M. Human eosinophil granulocytes do not express the enzyme arginase. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, vol. 87, no. 6, pp. 1125–1132. doi: 10.1189/jlb.1109741
134. Mader J.S., Ewen C., Hancock R.E., Bleackley R.C. The human cathelicidin, LL-37, induces granzyme-mediated apoptosis in regulatory T cells. *J. Immunother.*, 2011, vol. 34, no. 3, pp. 229–235. doi: 10.1097/CJI.0b013e318207ecdf
135. Mader J.S., Marcet-Palacios M., Hancock R.E., Bleackley R.C. The human cathelicidin, LL-37, induces granzyme-mediated apoptosis in cytotoxic T lymphocytes. *Exp. Cell Res.*, 2011, vol. 317, no. 4, pp. 531–538. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.11.015
136. Maffia P.C., Zittermann S.E., Scimone M.L., Tateosian N., Amiano N., Guerrieri D., Lutzky V., Rosso D., Romeo H.E., Garcia V.E., Issekutz A.C., Chuluyan H.E. Neutrophil elastase converts human immature dendritic cells into transforming growth factor- β 1-secreting cells and reduces allostimulatory ability. *Am. J. Pathol.*, 2007, vol. 171, no. 3, pp. 928–937.
137. Malcolm K.C., Arndt P.G., Manos E.J., Jones D.A., Worthen G.S. Microarray analysis of lipopolysaccharide-treated human neutrophils. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2003, vol. 284, no. 4, pp. L663–L670.
138. Maletto B.A., Ropolo A.S., Alignani D.O., Liscovsky M.V., Ranocchia R.P., Moron V.G., Pistoiresi-Palencia M.C. Presence of neutrophil-bearing antigen in lymphoid organs of immune mice. *Blood*, 2006, vol. 108, no. 9, pp. 3094–3102.

139. Malmberg K.J., Arulampalam V., Ichihara F., Petersson M., Seki K., Andersson T., Lenkei R., Masucci G., Pettersson S., Kiessling R. Inhibition of activated/memory (CD45RO(+)) T cells by oxidative stress associated with block of NF-kappaB activation. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, no. 5, pp. 2595–2601.
140. Mandruzzato S., Brandau S., Britten C.M., Bronte V., Damuzzo V., Gouttefangeas C., Maurer D., Ottensmeier C., van der Burg S.H., Welters M.J., Walter S. Toward harmonized phenotyping of human myeloid-derived suppressor cells by flow cytometry: results from an interim study. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2016, vol. 65, no. 2, pp. 161–169. doi: 10.1007/s00262-015-1782-5
141. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, no. 8, pp. 519–531. doi: 10.1038/nri3024
142. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *FI000Prime Rep.*, 2014, vol. 6: 13. doi: 10.12703/P6-13
143. Masedunskas A., Milberg O., Porat-Shliom N., Sramkova M., Wigand T., Amornphimoltham P., Weigert R. Intravital microscopy: a practical guide on imaging intracellular structures in live animals. *BioArchitecture*, 2012, vol. 2, no. 5, pp. 143–157. doi: 10.4161/bioa.21758
144. Mathias J.R., Perrin B.J., Liu T.X., Kanki J., Look A.T., Huttenlocher A. Resolution of inflammation by retrograde chemotaxis of neutrophils in transgenic zebrafish. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, vol. 80, no. 6, pp. 1281–1288.
145. Matsushima H., Geng S., Lu R., Okamoto T., Yao Y., Mayuzumi N., Kotol P.F., Chojnacki B.J., Miyazaki T., Gallo R.L., Takashima A. Neutrophil differentiation into a unique hybrid population exhibiting dual phenotype and functionality of neutrophils and dendritic cells. *Blood*, 2013, vol. 121, no. 10, pp. 1677–1689. doi: 10.1182/blood-2012-07-445189
146. McDonald B., Pittman K., Menezes G.B., Hirota S.A., Slaba I., Waterhouse C.C., Beck P.L., Muruve D.A., Kubers P. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science*, 2010, vol. 330, no. 6002, pp. 362–366. doi: 10.1126/science.1195491
147. McNulty S., Fonfria E. The role of TRPM channels in cell death. *Pflügers Arch.*, 2005, vol. 451, no. 1, pp. 235–242. doi: 10.1007/s00424-005-1440-4
148. Means T.K., Latz E., Hayashi F., Murali M.R., Golenbock D.T., Luster A.D. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, no. 2, pp. 407–417.
149. Merad M., Manz M.G. Dendritic cell homeostasis. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 15, pp. 3418–3427. doi: 10.1182/blood-2008-12-180646
150. Mishalian I., Bayuh R., Eruslanov E., Michaeli J., Levy L., Zolotarov L., Singhal S., Albelda S.M., Granot Z., Fridlender Z.G. Neutrophils recruit regulatory T-cells into tumors via secretion of CCL17 – a new mechanism of impaired antitumor immunity. *Int. J. Cancer*, 2014, vol. 135, no. 5, pp. 1178–1186. doi: 10.1002/ijc.28770
151. Mougiakakos D., Johansson C.C., Kiessling R. Naturally occurring regulatory T cells show reduced sensitivity toward oxidative stress-induced cell death. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 15, pp. 3542–3545. doi: 10.1182/blood-2008-09-181040
152. Munder M., Mollinedo F., Calafat J., Canchado J., Gil-Lamaignere C., Fuentes J.M., Luckner C., Doschko G., Soler G., Eichmann K., Muller F.M., Ho A.D., Goerner M., Modolell M. Arginase I is constitutively expressed in human granulocytes and participates in fungicidal activity. *Blood*, 2005, vol. 105, no. 6, pp. 2549–2556.
153. Munder M., Schneider H., Luckner C., Giese T., Langhans C.D., Fuentes J.M., Kropf P., Mueller I., Kolb A., Modolell M., Ho A.D. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. *Blood*, 2006, vol. 108, no. 5, pp. 1627–1634.
154. Nakazawa D., Shida H., Kusunoki Y., Miyoshi A., Nishio S., Tomaru U., Atsumi T., Ishizu A. The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis. *J. Autoimmun.*, 2016, vol. 67, pp. 19–28. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.018
155. Nicolás-Ávila J.Á., Adrover J.M., Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*, 2017, vol. 46, no. 1, pp. 15–28. doi: 10.1016/j.immuni.2016.12.012
156. Ocana A., Nieto-Jiménez C., Pandiella A., Templeton A.J. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol. Cancer.*, 2017, vol. 16, no. 1: 137. doi: 10.1186/s12943-017-0707-7
157. Odobasic D., Kitching A.R., Yang Y., O'Sullivan K.M., Muljadi R.C., Edgton K.L., Tan D.S., Summers S.A., Morand E.F., Holdsworth S.R. Neutrophil myeloperoxidase regulates T-cell-driven tissue inflammation in mice by inhibiting dendritic cell function. *Blood*, 2013 vol. 121, no. 20, pp. 4195–4204. doi: 10.1182/blood-2012-09-456483
158. Ostrand-Rosenberg S., Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, no. 8, pp. 4499–4506. doi: 10.4049/jimmunol.0802740
159. Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 2008, vol. 28, no. 4, pp. 454–467. doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.004
160. Pählman L.I., Mörgelin M., Eckert J., Johansson L., Russell W., Riesbeck K., Soehnlein O., Lindbom L., Norrby-Teglund A., Schumann R.R., Björck L., Herwald H. Streptococcal M-protein: a multipotent and powerful inducer of inflammation. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 2, pp. 1221–1228.
161. Park S.A., Hyun Y.M. Neutrophil extravasation cascade: what can we learn from two-photon intravital imaging? *Immune Netw.*, 2016, vol. 16, no. 6, pp. 317–321. doi: 10.4110/in.2016.16.6.317
162. Pelletier M., Maggi L., Micheletti A., Lazzeri E., Tamassia N., Costantini C., Cosmi L., Lunardi C., Annunziato F., Romagnani S., Cassatella M.A. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood*, 2010, vol. 115, no. 2, pp. 335–343. doi: 10.1182/blood-2009-04-216085
163. Perobelli S.M., Silva T.G., Bonomo A. Neutrophils plasticity: the regulatory interface in various pathological conditions. In: Role of neutrophils in disease pathogenesis. Ed. Maitham Khajah. Chapter 7. Published by InTechOpen, 2017, 178 p.
164. Perobelli S.M., Galvani R.G., Gonçalves-Silva T., Xavier C.R., Nóbrega A., Bonomo A. Plasticity of neutrophils reveals modulatory capacity. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2015, vol. 48, no. 8, pp. 665–675. doi: 10.1590/1414-431X20154524
165. Piccard H., Muschel R.J., Opendakker G. On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2012, vol. 82, no. 3, pp. 296–309. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.06.004
166. Pillay J., Kamp V.M., van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, no. 1, pp. 327–336. doi: 10.1172/JCI57990

167. 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, no. 20, pp. 3813–3827. doi: 10.1007/s00018-013-1286-4
168. Pittman K., Kubes P. Damage-associated molecular patterns control neutrophil recruitment. *J. Innate. Immun.*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 315–323. doi: 10.1159/000347132
169. Poon I.K., Lucas C.D., Rossi A.G., Ravichandran K.S. Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, vol. 14, no. 3, pp. 166–180. doi: 10.1038/nri3607
170. Powell D.R., Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment. *Trends Immunol.*, 2016, vol. 37, no. 1, pp. 41–52. doi: 10.1016/j.it.2015.11.008
171. Prame Kumar K., Nicholls A.J., Wong C.H.Y. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.*, 2018, vol. 371, no. 3, pp. 551–565. doi: 10.1007/s00441-017-2753-2
172. Psaila B., Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, vol. 9, no. 4, pp. 285–293. doi: 10.1038/nrc2621
173. Puga I., Cols M., Barra C.M., He B., Cassis L., Gentile M., Comerma L., Chorny A., Shan M., Xu W., Magri G., Knowles D.M., Tam W., Chiu A., Bussel J.B., Serrano S., Lorente J.A., Bellosillo B., Lloreta J., Juanpere N., Alameda F., Baró T., de Heredia C.D., Torán N., Català A., Torreadell M., Fortuny C., Cusi V., Carreras C., Diaz G.A., Blander J.M., Farber C.M., Silvestri G., Cunningham-Rundles C., Calvillo M., Dufour C., Notarangelo L.D., Lougaris V., Plebani A., Casanova J.L., Ganal S.C., Diefenbach A., Aróstegui J.I., Juan M., Yagüe J., Mahlaoui N., Donadieu J., Chen K., Cerutti A. B cell-helper neutrophils stimulate immunoglobulin diversification and production in the marginal zone of the spleen. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 13, no. 2, pp. 170–180. doi: 10.1038/ni.2194
174. Queen M.M., Ryan R.E., Holzer R.G., Keller-Peck C.R., Jorcyk C.L. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression. *Cancer Res.*, 2005, vol. 65, no. 19, pp. 8896–8904.
175. Radsak M., Iking-Konert C., Stegmaier S., Andrassy K., Hänsch G.M. Polymorphonuclear neutrophils as accessory cells for T-cell activation: major histocompatibility complex class II restricted antigen-dependent induction of T-cell proliferation. *Immunology*, 2000, vol. 101, no. 4, pp. 521–530.
176. Rafii S., Lyden D. S100 chemokines mediate bookmarking of premetastatic niches. *Nat. Cell Biol.*, 2006, vol. 8, no. 12, pp. 1321–1323.
177. Rahman A.H., Taylor D.K., Turka L.A. The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. *Immunol. Res.*, 2009, vol. 45, no. 1, pp. 25–36. doi: 10.1007/s12026-009-8113-x
178. Randolph G.J., Ochando J., Prida-Sanchez S. Migration of dendritic cell subsets and their precursors. *Annu. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 26, pp. 293–316.
179. Rao H.L., Chen J.W., Li M., Xiao Y.B., Fu J., Zeng Y.X., Cai M.Y., Xie D. Increased intratumoral neutrophil in colorectal carcinomas correlates closely with malignant phenotype and predicts patients' adverse prognosis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 1: e30806. doi: 10.1371/journal.pone.0030806
180. Ribeiro-Gomes F.L., Peters N.C., Debrabant A., Sacks D.L. Efficient capture of infected neutrophils by dendritic cells in the skin inhibits the early anti-leishmania response. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 2:e1002536. doi: 10.1371/journal.ppat.1002536
181. Ribeiro-Gomes F.L., Romano A., Lee S., Roffé E., Peters N.C., Debrabant A., Sacks D. Apoptotic cell clearance of Leishmania major-infected neutrophils by dendritic cells inhibits CD8+ T-cell priming in vitro by Mer tyrosine kinase-dependent signaling. *Cell Death Dis.*, 2015, vol. 6: e2018. doi: 10.1038/cddis.2015.351
182. Rodriguez F.M., Novak I.T.C. Costimulatory molecules CD80 and CD86 colocalized in neutrophil extracellular traps (NETs). *J. Immunol. Inf. Dis.*, 2016, vol. 3, no. 1: 103.
183. Rodriguez P.C., Quiceno D.G., Ochoa A.C. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood*, 2007, vol. 109, no. 4, pp. 1568–1573.
184. Rodriguez P.C., Zea A.H., Culotta K.S., Zabaleta J., Ochoa J.B., Ochoa A.C. Regulation of T cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, no. 24, pp. 21123–21129.
185. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front. Physiol.*, 2018, vol. 9: 113. doi: 10.3389/fphys.2018.00113
186. Rotondo R., Bertolotto M., Barisione G., Astigiano S., Mandruzzato S., Ottonello L., Dallegrì F., Bronte V., Ferrini S., Barbieri O. Exocytosis of azurophil and arginase 1-containing granules by activated polymorphonuclear neutrophils is required to inhibit T lymphocyte proliferation. *J. Leukoc. Biol.*, 2011, vol. 89, no. 5, pp. 721–727. doi: 10.1189/jlb.1109737
187. Sagiv J.Y., Michaeli J., Assi S., Mishalian I., Kisos H., Levy L., Damti P., Lumbroso D., Polyansky L., Sionov R.V., Ariel A., Hovav A.H., Henke E., Fridlender Z.G., Granot Z. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Rep.*, 2015, vol. 10, no. 4, pp. 562–573. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.039
188. Sandilands G.P., Ahmed Z., Perry N., Davison M., Lupton A., Young B. Cross-linking of neutrophil CD11b results in rapid cell surface expression of molecules required for antigen presentation and T-cell activation. *Immunology*, 2005, vol. 114, no. 3, pp. 354–368.
189. Sandilands G.P., McCrae J., Hill K., Perry M., Baxter D. Major histocompatibility complex class II (DR) antigen and costimulatory molecules on in vitro and in vivo activated human polymorphonuclear neutrophils. *Immunology*, 2006, vol. 119, no. 4, pp. 562–571.
190. Sato T., Takahashi S., Mizumoto T., Harao M., Akizuki M., Takasugi M., Fukutomi T., Yamashita J. Neutrophil elastase and cancer. *Surg. Oncol.*, 2006, vol. 15, no. 4, pp. 217–222.
191. Scannell M., Flanagan M.B., deStefani A., Wynne K.J., Cagney G., Godson C., Maderna P. Annexin-1 and peptide derivatives are released by apoptotic cells and stimulate phagocytosis of apoptotic neutrophils by macrophages. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 7, pp. 4595–4605.
192. Scapini P., Cassatella M.A. Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood*, 2014, vol. 124, no. 5, pp. 710–719. doi: 10.1182/blood-2014-03-453217

193. Schmielau J., Finn O.J. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T-cell function in advanced cancer patients. *Cancer Res.*, 2001, vol. 61, no. 12, pp. 4756–4760.
194. Schuster S., Hurrell B., Tacchini-Cottier F. Crosstalk between neutrophils and dendritic cells: a context-dependent process. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, vol. 94, no. 4, pp. 671–675. doi: 10.1189/jlb.1012540
195. Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Serhan C.N. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes. *Nature*, 2007, vol. 447, no. 7146, pp. 869–874.
196. Secklehner J., Lo Celso C., Carlin L.M. Intravital microscopy in historic and contemporary immunology. *Immunol. Cell Biol.*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 506–513. doi: 10.1038/icb.2017.25
197. Serafini P., Borrello I., Bronte V. Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. *Semin. Cancer Biol.*, 2006, vol. 16, no. 1, pp. 53–65.
198. Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, no. 5, pp. 349–361. doi: 10.1038/nri2294
199. Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Chiang N., Gronert K. Novel functional sets of lipid derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 192, no. 8, pp. 1197–1204.
200. Sharpe A.H., Freeman G.J. The B7-CD28 superfamily. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 2, no. 2, pp. 116–126.
201. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer related circulating and tumor-associated neutrophils — subtypes, sources and function. *FEBS J.*, 2018.
202. Silva M.T. Macrophage phagocytosis of neutrophils at inflammatory/infectious foci: a cooperative mechanism in the control of infection and infectious inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2011, vol. 89, no. 5, pp. 675–683. doi: 10.1189/jlb.0910536
203. Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood*, 2016, vol. 127, no. 18, pp. 2173–81. doi: 10.1182/blood-2016-01-688887
204. Singhal S., Bhojnarwala P.S., O'Brien S., Moon E.K., Garfall A.L., Rao A.S., Quatromoni J.G., Stephen T.L., Litzky L., Deshpande C., Feldman M.D., Hancock W.W., Conejo-Garcia J.R., Albelda S.M., Eruslanov E.B. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung cancer. *Cancer Cell*, 2016, vol. 30, no. 1, pp. 120–135. doi: 10.1016/j.ccell.2016.06.001
205. Skrzeczynska-Moncznik J., Wlodarczyk A., Banas M., Kwitniewski M., Zabieglo K., Kapinska-Mrowiecka M., Dubin A., Cichy J. DNA structures decorated with cathepsin G/secretory leukocyte proteinase inhibitor stimulate IFN γ production by plasmacytoid dendritic cells. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.*, 2013, vol. 2, no. 2, pp. 186–194.
206. Smith D.A., Kiba A., Zong Y., Witte O.N. Interleukin-6 and oncostatin-M synergize with the PI3K/AKT pathway to promote aggressive prostate malignancy in mouse and human tissues. *Mol. Cancer Res.*, 2013, vol. 11, no. 10, pp. 1159–1165. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0238
207. Soehnlein O., Kai-Larsen Y., Frithiof R., Sorensen O.E., Kenne E., Scharffetter-Kochanek K., Eriksson E.E., Herwald H., Agerberth B., Lindbom L. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1–3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 10, pp. 3491–3502. doi: 10.1172/JCI35740
208. Soehnlein O., Lindbom L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, no. 6, pp. 427–439. doi: 10.1038/nri2779
209. Solito E., Kamal A., Russo-Marie F., Buckingham J.C., Marullo S., Perretti M. A novel calcium-dependent proapoptotic effect of annexin 1 on human neutrophils. *FASEB J.*, 2003, vol. 17, no. 11, pp. 1544–1546.
210. Solito S., Falisi E., Diaz-Montero C.M., Doni A., Pinton L., Rosato A., Francescato S., Basso G., Zanovello P., Onicescu G., Garrett-Mayer E., Montero A.J., Bronte V., Mandruzzato S. A human promyelocytic-like population is responsible for the immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 8, pp. 2254–2265. doi: 10.1182/blood-2010-12-325753
211. Solito S., Marigo I., Pinton L., Damuzzo V., Mandruzzato S., Bronte V. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2014, vol. 1319, no. 1, pp. 47–65. doi: 10.1111/nyas.12469
212. Spiegel A., Brooks M.W., Houshyar S., Reinhardt F., Ardolino M., Fessler E., Chen M.B., Krall J.A., DeCock J., Zervantonakis I.K., Iannello A., Iwamoto Y., Cortez-Retamozo V., Kamm R.D., Pittet M.J., Rautel D.H., Weinberg R.A. Neutrophils suppress intraluminal NK cell-mediated tumor cell clearance and enhance extravasation of disseminated carcinoma cells. *Cancer Discov.*, 2016, vol. 6, no. 6, pp. 630–649. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1157
213. Stagg A.J., Hart A.L., Knight C.S., Kamm M.A. The dendritic cell: its role in intestinal inflammation and relationship with gut bacteria. *Gut*, 2003, vol. 52, pp. 1522–1529.
214. Stark M.A., Huo Y., Burcin T.L., Morris M.A., Olson T.S., Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*, 2005, vol. 22, no. 3, pp. 285–294.
215. Stein M., Keshav S., Harris N., Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J. Exp. Med.*, 1992, vol. 176, no. 1, pp. 287–292.
216. Steinman, R.M. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 30, pp. 1–22. doi: 10.1146/annurev-immunol-100311-102839
217. Takano T., Azuma N., Satoh M., Toda A., Hashida Y., Satoh R., Hohdatsu T. Neutrophil survival factors (TNF- α , GM-CSF, and G-CSF) produced by macrophages in cats infected with feline infectious peritonitis virus contribute to the pathogenesis of granulomatous lesions. *Arch. Virol.*, 2009, vol. 154, no. 5, pp. 775–781. doi: 10.1007/s00705-009-0371-3
218. Tateosian N.L., Reiteri R.M., Amiano N.O., Costa M.J., Villalonga X., Guerrieri D., Maffia P.C. Neutrophil elastase treated dendritic cells promote the generation of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T cells in vitro. *Cell. Immunol.*, 2011, vol. 269, no. 2, pp. 128–134. doi: 10.1016/j.cellimm.2011.03.013
219. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B., Vera-Badillo F.E., Aneja P., Ocaña A., Leibowitz-Amit R., Sonpavde G., Knox J.J., Tran B., Tannock I.F., Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2014, vol. 106, no. 6: dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124

220. Tesmer L.A., Lundy S.K., Sarkar S., Fox D.A. Th17 cells in human disease. *Immunol. Rev.*, 2008, vol. 223, no. 1, pp. 87–113. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x
221. Tillack K., Breiden P., Martin R., Sospedra M. T lymphocyte priming by neutrophil extracellular traps links innate and adaptive immune responses. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, no. 7, pp. 3150–3159. doi: 10.4049/jimmunol.1103414
222. Tohme S., Yazdani H.O., Al-Khafaji A.B., Chidi A.P., Loughran P., Mowen K., Wang Y., Simmons R.L., Huang H., Tsung A. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress. *Cancer Res.*, 2016, vol. 76, no. 6, pp. 1367–1380. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1591
223. Trellakis S., Bruderek K., Dumitru C.A., Gholaman H., Gu X., Bankfalvi A., Scherag A., Hütte J., Dominas N., Lehnerdt G.F., Hoffmann T.K., Lang S., Brandau S. 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, no. 9, pp. 2183–2193. doi: 10.1002/ijc.25892
224. Trellakis S., Farjah H., Bruderek K., Dumitru C.A., Hoffmann T.K., Lang S., Brandau S. 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, no. 3, pp. 683–693.
225. Valladeau J., Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Semin. Immunol.*, 2005, vol. 17, no. 4, pp. 273–283.
226. Van Dyken S.J., Locksley R.M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 31, pp. 317–343. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095906
227. Van Gisbergen K.P., Sanchez-Hernandez M., Geijtenbeek T.B., van Kooyk Y. Neutrophils mediate immune modulation of dendritic cells through glycosylation-dependent interactions between Mac-1 and DC-SIGN. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, no. 8, pp. 1281–1292.
228. Veglia F., Perego M., Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat. Immunol.*, 2018, vol. 19, no. 2, pp. 108–119. doi: 10.1038/s41590-017-0022-x
229. Vono M., Lin A., Norrby-Teglund A., Koup R.A., Liang F., Loré K. Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4+ T cells in vitro and ex vivo. *Blood*, 2017, vol. 129, no. 14, pp. 1991–2001. doi: 10.1182/blood-2016-10-744441
230. Walter S., Weinschenk T., Stenzl A., Zdrojowy R., Pluzanska A., Szczylik C., Staehler M., Brugger W., Dietrich P.Y., Mendrzyk R., Hilf N., Schoor O., Fritsche J., Mahr A., Maurer D., Vass V., Trautwein C., Lewandrowski P., Flohr C., Pohla H., Stanczak J.J., Bronte V., Mandruzzato S., Biedermann T., Pawelec G., Derhovanessian E., Yamagishi H., Miki T., Hongo F., Takaha N., Hirakawa K., Tanaka H., Stevanovic S., Frisch J., Mayer-Mokler A., Kirner A., Rammensee H.G., Reinhardt C., Singh-Jasuja H. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat. Med.*, 2012, vol. 18, no. 8, pp. 1254–1261. doi: 10.1038/nm.2883
231. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell Tissue Res.*, 2018, vol. 371, no. 3, pp. 531–539.
232. Wang J.F., Li J.B., Zhao Y.J., Yi W.J., Bian J.J., Wan X.J., Zhu K.M., Deng X.M. Up-regulation of programmed cell death 1 ligand 1 on neutrophils may be involved in sepsis-induced immunosuppression: an animal study and a prospective case-control study. *Anesthesiology*, 2015, vol. 122, no. 4, pp. 852–863. doi: 10.1097/ALN.0000000000000525
233. Wang L., Chang E.W., Wong S.C., Ong S.M., Chong D.Q., Ling K.L. Increased myeloid-derived suppressor cells in gastric cancer correlate with cancer stage and plasma S100A8/A9 proinflammatory proteins. *J. Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 2, pp. 794–804. doi: 10.4049/jimmunol.1202088
234. Wang T.T., Zhao Y.L., Peng L.S., Chen N., Chen W., Lv Y.P., Mao F.Y., Zhang J.Y., Cheng P., Teng Y.S., Fu X.L., Yu P.W., Guo G., Luo P., Zhuang Y., Zou Q.M. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway. *Gut*, 2017, vol. 66, no. 11, pp. 1900–1911. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313075
235. Webb N.J., Myers C.R., Watson C.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E. Activated human neutrophils express vascular endothelial growth factor (VEGF). *Cytokine*, 1998, vol. 10, no. 4, pp. 254–257.
236. Wels J., Kaplan R.N., Rafii S., Lyden D. Migratory neighbors and distant invaders: tumor-associated niche cells. *Genes Dev.*, 2008, vol. 22, no. 5, pp. 559–574. doi: 10.1101/gad.1636908
237. Wislez M., Fleury-Feith J., Rabbe N., Moreau J., Cesari D., Milleron B., Mayaud C., Antoine M., Soler P., Cadranel J. Tumor-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor prolong the survival of neutrophils infiltrating bronchoalveolar subtype pulmonary adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.*, 2001, vol. 159, no. 4, pp. 1423–1433.
238. Wittamer V., Bondue B., Guillaubert A., Vassart G., Parmentier M., Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 1, pp. 487–493.
239. Woodfin A., Voisin M.B., Beyrau M., Colom B., Caille D., Diapouli F.M., Nash G.B., Chavakis T., Albelda S.M., Rainger G.E., Meda P., Imhof B.A., Nourshargh S. The junctional adhesion molecule (JAM-C) regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, no. 8, pp. 761–769. doi: 10.1038/ni.2062
240. Wu D., Zeng Y., Fan Y., Wu J., Mulatibieke T., Ni J., Yu G., Wan R., Wang X., Hu G. Reverse-migrated neutrophils regulated by JAM-C are involved in acute pancreatitis-associated lung injury. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, article number: 20545. doi: 10.1038/srep20545
241. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, 2016, vol. 44, no. 3, pp. 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015
242. Xu N., Lei X., Liu L. Tracking neutrophil intraluminal crawling, transendothelial migration and chemotaxis in tissue by intravital video microscopy. *J. Vis. Exp.*, 2011, vol. 55: e3296. doi: 10.3791/3296
243. Yang C.W., Strong B.S., Miller M.J., Unanue E.R. Neutrophils influence the level of antigen presentation during the immune response to protein antigens in adjuvants. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 5, pp. 2927–2934. doi: 10.4049/jimmunol.1001289
244. Youn J.I., Kumar V., Collazo M., Nefedova Y., Condamine T., Cheng P., Villagra A., Antonia S., McCaffrey J.C., Fishman M., Sarnaik A., Horna P., Sotomayor E., Gabrilovich D.I. Epigenetic silencing of retinoblastoma gene regulates pathologic differentiation of myeloid cells in cancer. *Nat. Immunol.*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 211–220. doi:10.1038/ni.2526.

245. Youn J.I., Nagaraj S., Collazo M., Gabrilovich D.I. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.*, 2008, vol. 181, no. 8, pp. 5791–5802.
246. Zivkovic M., Poljak-Blazi M., Egger G., Sunjic S.B., Schaur R.J., Zarkovic N. Oxidative burst and anticancer activities of rat neutrophils. *BioFactors*, 2005, vol. 24, no. 1–4, pp. 305–312.
247. Zivkovic M., Poljak-Blazi M., Zarkovic K., Mihaljevic D., Schaur R.J., Zarkovic N. Oxidative burst of neutrophils against melanoma B16-F10. *Cancer Lett.*, 2007, vol. 246, no. 1–2, pp. 100–108.

Авторы:

Долгушин И.И., д.м.н., профессор, Президент ФГБОУ Южно-Уральский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО ЮУГМУ) Минздрава России, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, г. Челябинск, Россия;

Мезенцева Е.А., к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Россия;

Савочкина А.Ю., д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Россия;

Кузнецова Е.К., к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Оренбург, Россия.

Authors:

Dolgushin I.I., PhD, MD (Medicine), Professor, President of South-Ural State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Mezentseva E.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Savochkina A.Yu., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Kuznetsova E.K., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 03.07.2018
Отправлена на доработку 04.03.2019
Принята к печати 22.03.2019

Received 03.07.2018
Revision received 04.03.2019
Accepted 22.03.2019