



Нейтрофилы при раке и сепсисе: перекрестные механизмы иммунной дисрегуляции

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, В. А. Бандовкина✉,
Ю. А. Фоменко, А. М. Скопинцев



Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Аннотация

Нейтрофилы, преобладающие лейкоциты врожденной иммунной системы, все чаще рассматриваются как потенциальные участники процессов, способствующих развитию опухоли или подавляющих его, в зависимости от биологических особенностей опухоли.

Цель исследования. Анализ и обобщение современных данных о функциональной пластичности и гетерогенности нейтрофилов, их двойственной роли в патогенезе онкологических заболеваний и сепсиса. Особое внимание уделено перекрестным механизмам нейтрофильной дисрегуляции при этих патологиях и перспективам разработки таргетных терапевтических стратегий.

Материалы и методы. При подготовке обзора проведен выборочный поиск публикаций в базах данных PubMed, Elibrary.ru и Scopus за последние 15 лет по ключевым словам: «нейтрофилы», «рак», «нейтрофилы при раке и сепсисе», «иммунная дисрегуляция при раке и сепсисе», «пластичность нейтрофилов при опухолях и инфекциях», «иммуноterapia и сепсис у онкологических больных», «окислительный стресс в нейтрофилах», «нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение», «опухолевый рост индуцированный сепсисом». Критериями отбора публикаций были их научная значимость, релевантность тематике исследования и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Результаты. Результаты анализа выявили двойственную роль нейтрофилов при раке, и их сложные взаимодействия, происходящие в микроокружении опухоли. Представлен анализ двух подтипов нейтрофилов N1 и N2, оказывающих противоположное влияние на биологию опухоли. Рассматривается участие нейтрофилов в формировании и функционировании внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), играющих ключевую роль в прогрессировании рака через участие в процессах воспаления, ангиогенеза и метастазирования. В обзоре рассматриваются общие механизмы участия нейтрофилов в прогрессировании рака и сепсиса у онкологических больных, в частности, это касается активированных нейтрофилов и внеклеточных ловушек нейтрофилов.

Заключение. Систематизация данных об участии нейтрофилов в прогрессировании рака и сепсиса у онкологических больных направит будущие исследования в этой области на разработку точных и эффективных терапевтических стратегий при раке, осложненном сепсисом, улучшая прогноз для пациента.

Ключевые слова:

нейтрофилы, рак, сепсис, внеклеточные ловушки нейтрофилов, опухоль-ассоциированные нейтрофилы

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Ушакова Н. Д., Бандовкина В. А., Фоменко Ю. А., Скопинцев А. М. Нейтрофилы при раке и сепсисе: перекрестные механизмы иммунной дисрегуляции. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 55–73. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-5> EDN: FUKHLS

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 24.09.2025; одобрена после рецензирования 04.03.2026; принята к публикации 10.03.2026.

Neutrophils in cancer and sepsis: shared mechanisms of immune dysregulation

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, N. D. Ushakova, V. A. Bandovkina✉, Yu. A. Fomenko, A. M. Skopintsev

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Neutrophils, the predominant leukocytes of the innate immune system, are increasingly recognized as potential participants in processes that either promote or suppress tumor development, depending on the tumor's biological characteristics.

Purpose of the study. This narrative review aims to analyze and summarize current knowledge on the functional plasticity and heterogeneity of neutrophils, as well as their dual role in the pathogenesis of cancer and sepsis. Particular attention is given to shared mechanisms of neutrophil dysregulation in these conditions and to the prospects for developing targeted therapeutic strategies.

Materials and methods. A selective literature search was conducted in the PubMed, eLibrary.ru, and Scopus databases covering the past 15 years using the following keywords: "neutrophils", "cancer", "sepsis", "neutrophils in cancer and sepsis", "immune dysregulation in cancer and sepsis", "neutrophil plasticity in tumor and infection", "immunotherapy and sepsis in cancer patients", "oxidative stress in neutrophils", "neutrophil-lymphocyte ratio", and "sepsis-induced tumor growth". Publications were selected based on their scientific significance, relevance to the topic, and compliance with contemporary evidence-based medicine standards.

Results. The analysis revealed the dual role of neutrophils in cancer and their complex interactions within the tumor microenvironment. The review discusses two neutrophil subtypes, N1 and N2, which exert opposing effects on tumor biology. It also examines the role of neutrophils in the formation and function of neutrophil extracellular traps (NETs), which contribute to cancer progression through their involvement in inflammation, angiogenesis, and metastasis. In addition, the review highlights shared mechanisms of neutrophil involvement in cancer progression and sepsis in oncology patients, with particular emphasis on activated neutrophils and NET formation.

Conclusion. Integrating current knowledge on neutrophil involvement in cancer progression and sepsis in oncology patients may guide future research toward the development of more precise and effective therapeutic strategies for cancer complicated by sepsis, ultimately improving patient outcomes.

Keywords:

neutrophils, cancer, sepsis, neutrophil extracellular traps, tumor-associated neutrophils

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Ushakova N. D., Bandovkina V. A., Fomenko Yu. A., Skopintsev A. M. Neutrophils in cancer and sepsis: shared mechanisms of immune dysregulation. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(1): 55-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-5> EDN: FUKHLS

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 24.09.2025; approved after reviewing 04.03.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейтрофилы – самая многочисленная популяция лейкоцитов (50–70 % от всех циркулирующих в кровотоке человека), которые являются важнейшими эффекторными клетками врожденного иммунитета. Эти терминально дифференцированные миелоидные клетки долгое время рассматривались исключительно как «первая линия защиты» против бактериальных и грибковых инфекций, благодаря их способности к фагоцитозу, дегрануляции и образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [1].

Исследования последнего десятилетия кардинально изменили понимание биологической роли нейтрофилов. Современные данные свидетельствуют, что они обладают удивительной функциональной пластичностью и участвуют не только в антимикробной защите, но и в патогенезе различных заболеваний, включая онкологические [2, 3].

Нейтрофилы считаются важной частью врожденного иммунного ответа, но до сих пор ведутся активные споры о жизненном цикле этих клеток [4]. Нейтрофилы сначала дифференцируются в костном мозге из клеток-предшественников, а затем попадают в кровь. Этот процесс позволяет оценить размер внекостномозгового пула. Раньше считалось, что нейтрофилы напрямую уничтожаются в костном мозге, печени и селезенке, но теперь известно, что после циркуляции в крови в течение менее чем 1 дня они перераспределяются с плохо изученной кинетикой в различных тканях [5].

Микроокружение опухоли, состоящее из незлокачественной стромы, окружающей опухолевые клетки, формируется под воздействием многочисленных сигналов, исходящих как от опухолевых, так и от стромальных клеток, которые поддерживают растущую опухоль. Различные иммунные клетки, в том числе нейтрофилы, составляют значительную часть стромы опухоли. Иммунные клетки существуют для защиты организма от различных угроз, а также для обнаружения и уничтожения раковых клеток. Однако при раке иммунные клетки часто принимают фенотип, способствующий развитию опухоли. Это относится и к нейтрофилам, которые, как часто описывают, обладают свойствами, способствующими развитию опухоли, и связаны с неблагоприятным прогнозом [4].

В настоящее время исследователи признали ключевую роль опухоль-ассоциированных нейтрофилов (ОАН) в микроокружении опухоли, и значительные усилия были направлены на изучение их потенциала в качестве терапевтических мишеней [6]. По мере углубления знаний о внеклеточном матриксе акцент в исследованиях сместился с адаптивного иммунитета на врожденный.

ОАН становятся важным компонентом микроокружения опухоли, выполняя двойную функцию. ОАН могут участвовать в воспалении, способствующем развитию опухоли, стимулируя ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, метастазирование и иммуносупрессию. С другой стороны, нейтрофилы могут участвовать в противоопухолевой реакции, напрямую убивая опухолевые клетки и участвуя в клеточных сетях, которые обеспечивают противоопухолевую резистентность. Разнообразие и пластичность нейтрофилов лежат в основе двойного потенциала ОАН в микроокружении опухоли.

Миелоидные контрольные точки представляют собой ключевые регуляторные механизмы, которые определяют поляризацию функции нейтрофилов в опухолевом микроокружении – либо в сторону проопухолевой активности (поддержка ангиогенеза, метастазирования и иммуносупрессии), либо противоопухолевого ответа (прямая цитотоксичность и усиление противоопухолевого иммунитета). Их влияние зависит от молекулярных особенностей опухоли, состояния окружающих тканей и применяемых методов лечения. Нейтрофилы могут стать инструментом для адаптации существующих стратегий иммунотерапии и проложить путь к терапевтическим стратегиям, основанным на миелоидных клетках, которые дополняют существующие подходы [7].

Нейтрофилы при раке демонстрируют биологическую гетерогенность в отношении продолжительности времени жизни (короткоживущие или с увеличенным сроком жизни), что указывает на необходимость нового подхода к изучению этого вопроса. Приводит ли гетерогенность, присутствующая в предшественниках нейтрофилов, к появлению в кровотоке соответствующих костномозговых популяций нейтрофилов и способствует ли она тканевой гетерогенности? Учитывая различные функции субпопуляций нейтрофилов в микроокружении опухоли, является ли воздействие на все субпопуляции ОАН жизнеспособной терапевтической стратегией? Хотя исследования, в основном, сосредоточены на воздействии на иммуносупрессивные или другие проопухолевые субпопуляции ОАН, возможно ли контролировать и использовать их противоопухолевые функции? Стоит отметить, что ответы на эти вопросы могут различаться в зависимости от типа опухоли и стадии прогрессирования заболевания [2].

Учитывая ключевую роль нейтрофилов во врожденном иммунитете, принципиальное значение приобретает понимание их онтогенеза и функциональной гетерогенности, которые определяют двойственную природу этих клеток в патологических процессах.

Цель исследования: анализ и обобщение современных данных о функциональной пластичности и гетерогенности нейтрофилов, а также их двойственной

роли в патогенезе онкологических заболеваний и сепсиса. Особое внимание уделено перекрестным механизмам нейтрофильной дисрегуляции при этих патологиях и перспективам разработки таргетных терапевтических стратегий.

Для подготовки данного обзора был проведен выборочный поиск научной литературы в базах данных PubMed, Elibrary.ru и Scopus за последние 10–15 лет с использованием ключевых слов: нейтрофилы/«neutrophils», рак/«cancer», сепсис/«sepsis», нейтрофилы при раке и сепсисе/«neutrophils in cancer and sepsis», иммунная дисрегуляция при раке и сепсисе/«immune dysregulation in cancer and sepsis», пластичность нейтрофилов при опухолях и инфекциях/«neutrophil plasticity in tumor and infection», иммунотерапия и сепсис у онкологических больных/«immunotherapy and sepsis in cancer patients», окислительный стресс в нейтрофилах/«oxidative stress in neutrophils», нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение/«neutrophil-lymphocyte ratio», опухолевый рост индуцированный сепсисом/«sepsis-induced tumor growth». При отборе публикаций приоритет отдавался оригинальным исследованиям, высокоцитируемым обзорам и статьям, опубликованным в авторитетных рецензируемых журналах. Отбор источников проводился автором на основе их научной значимости и релевантности рассматриваемой теме.

Жизненный цикл и гетерогенность нейтрофилов

Согласно классической модели гемопоэза, первым идентифицируемым предшественником нейтрофилов является промиелоцит, который характеризуется округлым ядром с рыхлым хроматином, базофильной цитоплазмой, обусловленной высокой плотностью рибосом и сохраненной пролиферативной активностью в рамках митотического пула. Промиелоциты могут либо пролиферировать, либо дифференцироваться в миелоциты – последнюю пролиферирующую стадию с начальной инвагинацией ядра [8].

Традиционно считалось, что дифференцировка нейтрофилов и моноцитов происходит из общего бипотентного предшественника. Нейтрофилы образуются из мультипотентных гранулоцитарно-моноцитарных предшественников (GMP), локализованных преимущественно в костном мозге и экстрамедуллярных тканях, в том числе в селезенке, и проходят ряд стадий дифференцировки, включая миелобласты, промиелоциты, палочкоядерные и, наконец, сегментоядерные нейтрофилы – перед достижением полной зрелости. На ранних стадиях дифференцировки миелоидные предшественники (миелобласты) сохраняют полипотентность, имея потенциал к развитию в различные клеточные линии:

моноциты/макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и базофилы. Вследствие короткого периода полужизни (менее 24 часов в периферической крови), популяция нейтрофилов требует постоянного пополнения за счет пролиферации предшественников в костномозговых нишах [5, 9].

Однако исследование Zhu Y. P. и соавт. [10] кардинально изменило это представление. Применяя современные методы масс-цитометрии (CyTOF) и секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq), авторы идентифицировали ранее неизвестную стадию дифференцировки – унипотентный предшественник нейтрофилов (NeP) в костном мозге взрослых мышей. Важно отметить, что авторы обнаружили аналогичный унипотентный NeP (hNeP) в костном мозге человека. Экспериментальные исследования выявили значительное влияние NeP и hNeP на прогрессию опухолевого роста. При трансплантации в различные мышинные модели, включая гуманизированные системы, эти предшественники демонстрировали выраженное проонкогенное действие, существенно ускоряя развитие новообразований. Клинические наблюдения подтвердили патогенетическую роль hNeP: они присутствуют в крови пациентов с меланомой, не получавших лечения, но отсутствуют у здоровых людей. Благодаря характерному поверхностному фенотипу, hNeP может быть надежно идентифицирован стандартными методами проточной цитометрии и использоваться в качестве биомаркера для раннего выявления рака.

Дальнейшие исследования с применением масс-цитометрии и анализа клеточного цикла позволили идентифицировать три последовательные стадии нейтрофильного созревания в костном мозге: пролиферативный коммитированный предшественник нейтрофилов (preNeu); незрелые постмитотические нейтрофилы; зрелые функциональные нейтрофилы. Транскриптомное профилирование и функциональный анализ показали, что для образования preNeu из GMP необходим фактор транскрипции C/EBP ϵ , а их пролиферативная программа по мере созревания заменяется усилением миграционной и эффекторной функций. preNeus увеличивается в размерах при микробном и опухолевом стрессе, а незрелые нейтрофилы перемещаются на периферию у мышей с опухолями [11].

Несмотря на значительный прогресс в исследованиях, полная картина гетерогенности нейтрофилов остается не до конца изученной. Новаторской оказалась работа Xie S. и соавт. [12], в которой с помощью single-cell RNA секвенирования проанализировали более 25 000 дифференцирующихся и зрелых нейтрофилов мыши как в норме, так и при бактериальной инфекции. Исследователи выделили 8 молекулярно-различных

субпопуляций нейтрофилов и установили происхождение 3 зрелых подтипов нейтрофилов периферической крови, имеющих различных предшественников в костном мозге. Учеными была описана поэтапная активация микробицидных свойств через изменения транскрипционного профиля. Оказалось, что бактериальная инфекция перепрограммирует генетическую архитектуру популяций нейтрофилов, изменяет динамические переходы между субпопуляциями и подготавливает нейтрофилы к усилению функциональности без ущерба для общей гетерогенности.

Исследования Grieshaber-Boyer R. и соавт. показали, что наблюдаемая гетерогенность нейтрофилов при воспалении отражает единый непрерывный процесс клеточного развития, выявляемый при транскриптомном анализе [13]. Для анализа нейтрофильной гетерогенности авторы использовали секвенирование РНК единичных клеток (single-cell RNA-seq), выделенных из нормальных и воспаленных тканей мышей. В то время как традиционная кластеризация выявляет дискретные клеточные популяции, комбинированный подход (диффузионное картирование в сочетании со скоростью РНК RNA velocity) демонстрирует непрерывный процесс развития, который называется нейтротайм, начинается от незрелых преднейтрофилов костного мозга и заканчивается зрелыми нейтрофилами, преимущественно находящимися в крови и селезенке.

Также было обнаружено, что активированные нейтрофилы могут увеличить продолжительность своей жизни после дегрануляции. Благодаря своим неферментативным свойствам высвобожденная миелопероксидаза может активировать пути MAPK-ERK и PI3K-Akt, что приводит к сохранению экспрессии антиапоптотического белка Mcl1 [14]. Таким образом, процесс быстрой дегрануляции после активации может мгновенно изменить фенотип, характеристики и функции нейтрофилов и ошибочно привести к тому, что их будут описывать как новые подтипы нейтрофилов.

Обладая выраженной пластичностью, нейтрофилы активно вовлекаются в формирование опухолевого микроокружения, где их функциональный потенциал реализуется через сложные механизмы межклеточного взаимодействия.

Взаимодействие между нейтрофилами

и опухолевыми клетками

Гетерогенность опухоль-ассоциированных нейтрофилов

Учитывая сходство между нейтрофилами и макрофагами как миелоидными клетками, которые играют важную роль в поддержании иммунологического гомеостаза при воспалении и раке, было предложено

разделить ОАН на группы N1 и N2 [15]. Исследования Chen Q. и соавт. подтвердили значимость такого разделения [16]. Ученые обнаружили значительное увеличение количества нейтрофилов N2, ассоциированных с опухолью, по сравнению с количеством нейтрофилов N1, ассоциированных с опухолью. Низкое соотношение N1/N2 было связано с более низкой степенью дифференцировки опухолей, частым метастазированием в лимфатические узлы и более высокой стадией TNM. Медиана общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без рецидивов (ВБР) в группе с повышенным содержанием нейтрофилов N1, ассоциированных с опухолью, была значительно выше, чем в группе с низким содержанием, в то время как нейтрофилы N2, ассоциированные с опухолью, играли противоположную роль. Многофакторный анализ показал, что высокое соотношение N1/N2 является значимым прогностическим показателем для ОВ и выживаемости без прогрессирования. Кроме того, нейтрофилы N1/N2, ассоциированные с опухолью, демонстрируют обратную корреляцию с инфильтрирующими опухоль CD8+ Т-клетками и прямую с регуляторными Т-клетками. Пластичность ассоциированных с опухолью нейтрофилов N1/N2 была определена как важнейший прогностический показатель, который может отражать состояние микроокружения опухоли и иммунную недостаточность у пациентов.

По мере развития исследований ОАН эта гипотеза получила дальнейшее подтверждение, поскольку нейтрофилы выполняют двойную функцию, тесно связанную с прогнозом [16, 17].

Более детальные исследования транскриптома ОАН выявили четыре функционально различных субпопуляции: ОАН-1: терминально дифференцированные проопухолевые клетки (связаны с неблагоприятным прогнозом); ОАН-2 – воспалительные нейтрофилы; ОАН-3 – недавно мигрировавшие в опухоль клетки переходного состояния; ОАН-4 – клетки с активированными интерферон-стимулируемыми генами [18]. Было отмечено, что при смене функционального состояния ОАН – от менее зрелых (ОАН-3, ОАН-4) к терминально дифференцированным проопухолевым (ОАН-1) – происходит постепенное увеличение активности гликолиза. Так, ОАН-1 демонстрировал гиперактивированную гликолитическую активность, что было подтверждено с помощью комплексного мультиомного подхода, включающего анализ транскриптомики, протеомики и метаболомики. Увеличение гликолитической активности за счет сверхэкспрессии лактатдегидрогеназы А (LDHA) вызывала иммуносупрессию и проопухолевые функции в нейтрофилоподобных дифференцированных клетках HL-60 (dHL-60). Механистические исследования показали, что белок,

реагирующий на гипоксию и стресс эндоплазматического ретикулума – BHLHE40 (от англ. Basic Helix-Loop-Helix family member e40), является ключевым регулятором поляризации нейтрофилов в сторону фенотипа ОАН-1. Прямая регуляция транскрипции BHLHE40 в отношении генов-маркеров ОАН-1 была продемонстрирована с помощью иммунопреципитации хроматина. В клетках dHL-60, сверхэкспрессирующих BHLHE40, наблюдались проопухолевые и иммуносупрессивные функции [18]. Для систематизации современных данных о субпопуляциях ОАН и их функциях ниже представлена табл. 1.

Полученные данные демонстрируют двойственную роль нейтрофилов в опухолевом микроокружении. Нейтрофилы, которые традиционно считались терминально дифференцированными клетками иммунной системы, первыми реагирующими на патогены, теперь известны своей функциональной пластичностью и разнообразными ролями в биологии рака [19]. Помимо своей классической роли в противомикробной защите, нейтрофилы активно модулируют опухолевое микроокружение. Они проявляют прямую цитотоксичность в отношении раковых клеток, а также усиливают эффективность других компонентов противоопухолевого иммунитета. С другой стороны, нейтрофилы могут

оказывать проопухолевое действие за счет выработки факторов, которые способствуют росту злокачественной опухоли, ангиогенезу и образованию метастазов. На баланс противоопухолевой и проонкогенной активности влияет особенно тонкое взаимодействие между нейтрофилами и Т-лимфоцитами [20]. Эти гранулоциты привлекаются к месту опухоли различными хемокинами, где они динамически взаимодействуют с другими иммунными клетками, опухолевыми клетками и стромальными компонентами. Их фенотип и функции определяются микроокружением опухоли: нейтрофилы N1 оказывают противоопухолевое действие, например, проявляют цитотоксичность и активируют иммунную систему, а нейтрофилы N2 способствуют росту опухоли за счет иммуносупрессии и ангиогенеза, выделяя в среду различные цитокины, хемокины, факторы роста (онкостатин М, эпидермальный, тромбоцитарный, сосудисто-эпителиальный факторы роста, трансформирующий фактор роста β , фактор роста гепатоцитов, фактор некроза опухоли α), высвобождая матриксные металлопротеиназы, катепсины, плазминоген, урокиназу, привлекая в очаг роста опухоли различные иммунные клетки (например, Т-регуляторные лимфоциты). Эта двойственность подчеркивает важность баланса N1/N2

Таблица 1. Основные субпопуляции опухоль-ассоциированных нейтрофилов и их функции
Table 1. Major subpopulations of tumor-associated neutrophils and their functions

Субпопуляция нейтрофилов / Neutrophil subpopulation	Маркерные гены / Marker genes	Функции / Functions	Клиническое значение / Clinical significance
ОАН-1	<i>VEGFA, PLA1, LGALS3, LDHA</i>	Проангиогенез, иммуносупрессия, стимуляция пролиферации опухолевых клеток / Pro-angiogenesis, immunosuppression, stimulation of tumor cell proliferation	Ассоциированы с худшим прогнозом, поздней стадией опухолевого роста, низкой выживаемостью / Associated with poorer prognosis, advanced tumor stage, and reduced survival
ОАН-2	<i>NLRP3, PDE4B, IL1RN, ADM</i>	Воспалительный ответ, иммуносупрессия, поддержка опухолевого роста / Inflammatory response, immunosuppression, support of tumor growth	Участвуют в хроническом воспалении, связанном с аденокарциномой поджелудочной железы / Involved in chronic inflammation associated with pancreatic adenocarcinoma
ОАН-3	<i>VNN2, SELL</i>	Трансендотелиальная миграция, переходное состояние между полиморфоядерными нейтрофилами и ОАН / Transendothelial migration, transitional state between polymorphonuclear neutrophils and TANs	Отражают ранние этапы инфильтрации нейтрофилов в опухоль / Reflect early stages of neutrophil infiltration into the tumor
ОАН-4	<i>IFIT1, IFIT2, IFIT3, ISG15</i>	Активация интерферонового ответа, потенциально противоопухолевые свойства / Activation of the interferon response, potential antitumor properties	Предположительно могут ограничивать прогрессирование опухоли, требуется дальнейшее изучение / May potentially limit tumor progression; further study is required

Примечание: ОАН – опухоль-ассоциированные нейтрофилы.
 Note: OAN – tumor-associated neutrophils.

в развитии рака [21]. Прямое взаимодействие между нейтрофилами и опухолевыми клетками, включая как противоопухолевые, так и проопухолевые функции, уже давно находится в центре внимания исследователей, особенно в том, что касается противоопухолевого иммунитета с его разнообразными механизмами [2].

Многообразие функций ОАН находит отражение в сложной системе их механизмов, которые могут оказывать как противоопухолевое, так и проопухолевое действие.

Механизмы цитотоксичности нейтрофилов против опухолевых клеток

Известно, что многие типы опухолей в разной степени привлекают и активируют нейтрофилы, начиная с самых ранних стадий роста опухоли. Активированные нейтрофилы могут выделять противомикробные факторы (катионные пептиды с антимикробной активностью, активные формы кислорода (АФК)), которые одновременно оказывают как про-, так и противоопухолевое воздействие на развитие опухоли. Помимо бактерицидных белков в цитоплазматических гранулах и секреторных везикулах содержится широкий спектр белков и рецепторов (лактоферрин, лизоцим, α -дефензины, желатиназные гранулы, рецепторы комплемента 1, β 2-интегрины и пр.), которые могут регулировать функции нейтрофилов и их взаимодействие с тромбоцитами и стромальными клетками [22].

Было установлено, что субпопуляция противоопухолевых нейтрофилов способна уничтожать опухолевые клетки и ограничивать распространение метастазов, однако не все опухолевые клетки одинаково восприимчивы к цитотоксичности нейтрофилов. Поскольку клетки, избегающие воздействия нейтрофилов, с большей вероятностью образуют метастазы, Hershkovitz M. и соавт. [23] изучили механизм, с помощью которого нейтрофилы уничтожают опухолевые клетки. Ранее было показано, что цитотоксичность нейтрофилов опосредована секрецией H_2O_2 . В исследовании авторы обнаружили, что цитотоксичность нейтрофилов зависит от Ca^{2+} и опосредована кальциевым каналом, активируемым перекисью водорода – TRPM2 (от англ. Transient Receptor Potential Melastatin 2). Клетки с пониженным уровнем TRPM2 были защищены от цитотоксичности нейтрофилов и более эффективно распространялись в преметастатических участках легких.

Кроме того, нейтрофилы могут разрушать канцерогенные клетки посредством опосредованного антителами трогоцитоза – активного механического разрушения плазматической мембраны раковых клеток, приводящее к литическому (т.е. некротическому)

типу гибели неопластических клеток – трогоптозу. Этот способ уничтожения нейтрофилами раковых клеток, опсонизированных антителами, усиливается при блокировке контрольных точек CD47-SIRP α . В совокупности эти данные показывают, что антителозависимая цитотоксичность нейтрофилов в отношении раковых клеток происходит за счет механизма цитотоксичности, называемого трогоптозом, который можно усилить, воздействуя на взаимодействие белка CD47 (иммуносупрессивная молекула на поверхности клеток – маркер «своих» клеток) и его рецептора на антигенпрезентирующих иммунных клетках – SIRP α (от англ. signal-regulatory protein alpha) [24].

Особый интерес представляет роль NETs как универсального эффекторного механизма, участвующего как в антимикробной защите, так и в патогенезе опухолевого процесса.

Роль активных форм кислорода

Нейтрофилы, ключевые эффекторы врожденного иммунитета, способствуют онкогенезу не только через воспалительные механизмы, но и за счет прямого воздействия на геномную стабильность клеток. Одним из важных механизмов является высвобождение АФК, которые могут вызывать окислительное повреждение ДНК, тем самым усиливая мутагенез и способствуя опухолевой трансформации. В частности, нейтрофилы играют критическую роль в усилении генотоксического действия уретана – канцерогена, содержащегося в табачном дыме. Исследования показали, что при воздействии уретана нейтрофилы активируются и продуцируют АФК, что приводит к увеличению повреждений ДНК в эпителиальных клетках легких. При этом важно отметить, что данный процесс строго ограничен по времени и происходит преимущественно во время контакта ткани с канцерогеном, не сопровождаясь значительным повреждением тканей или хроническим воспалением. Эксперименты на мышах с нокаутом гена GCSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора), у которых наблюдается выраженная нейтропения, подтвердили ключевую роль нейтрофилов в онкогенезе. У таких животных после воздействия уретана развивалось значительно меньше опухолей легких по сравнению с контрольной группой. Однако временное восстановление популяции нейтрофилов с помощью рекомбинантного GCSF (rGCSF) исключительно в период воздействия уретана полностью восстанавливало частоту опухолеобразования. Это свидетельствует о том, что ранняя фаза взаимодействия нейтрофилов с канцерогеном критически важна для последующего развития рака, тогда как их роль на более поздних стадиях (например, в поддержании роста опухоли) может быть иной. Таким

образом было продемонстрировано, что даже кратковременная реакция нейтрофилов на канцерогены способна существенно влиять на долгосрочный риск развития рака [25].

Накопленные данные о двойственной роли нейтрофилов в канцерогенезе создают теоретическую основу для разработки таргетных терапевтических подходов, направленных на модуляцию их функций, например, через воздействие на метаболические пути нейтрофилов, на рецепторы семейства TNF, на опосредованный нейтрофилами ангиогенез.

Терапевтические стратегии, направленные на нейтрофилы

Благодаря высокой пластичности нейтрофилы способны проявлять как противоопухолевую, так и проопухолевую активность в зависимости от микроокружения опухоли. ОАН, которые накапливаются непосредственно в зоне опухоли или в ее ближайшем микроокружении, могут активироваться под воздействием внешних стимулов из опухолевого микроокружения (TME) и переключаться между анти- и проопухолевыми фенотипами. Современные подходы к терапии рака, нацеленные на ОАН, включают как утвержденные методы, так и перспективные экспериментальные стратегии. В частности, одна из наиболее изученных и клинически успешных мишеней для препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки, – это взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандом PD-L1, распространенное как среди иммунокомпетентных клеток, так и при их взаимодействии с опухолевыми клетками. Путь PD-1/PD-L1 играет значимую роль в иммуносупрессии, связанной с опухолью. В нейтрофилах повышение уровня PD-L1 происходит в условиях воспаления/инфекции. Показано, что высокий уровень экспрессии PD-L1 в нейтрофилах ингибирует пролиферацию Т-клеток и выработку интерферона- γ , оказывая иммуносупрессивное действие. Таким образом, анти-PD-1/PD-L1 терапия воздействует не только на опухолевые клетки, но и на PD-L1+ ОАН, которые способствуют иммуносупрессии. Клинические данные подтверждают экспрессию PD-L1 на нейтрофилах при различных типах рака [26]. Другие перспективные стратегии: антиангиогенная терапия препаратами против VEGF (бевацизумаб, рамуцизумаб) подавляет нейтрофил-зависимый ангиогенез через факторы Bv8 (Bombina variegata peptide 8), MMP9 (Matrix Metalloproteinase-9) и VEGFA (Vascular Endothelial Growth Factor-A); модуляция G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) – аналоги G-CSF (филграстим, пегфилграстим) применяются для коррекции нейтропении (NCT03252431), тогда как их антагонисты подавляют проопухолевые g-MDSC (granulocytic Myeloid Derived Suppressor Cells)

в доклинических моделях; агонисты TRAIL (Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand) – Тигатузумаб (CS-1008) показали ограниченную эффективность в монотерапии, что требует разработки комбинированных схем; антагонисты хемокиновых рецепторов 1 и 2 типов CXCR1/2 (репариксин, SX-682) блокируют рекрутирование ОАН и MDSC, усиливая иммунотерапию (NCT02370238, NCT03161431); ингибиторы JAK-STAT (Janus Kinase-signal Transducer And Activator Of Transcription) (напабуказин) подавляют проопухолевую поляризацию ОАН в исследованиях при колоректальном раке и гепатоцеллюлярной карциноме [27].

Современные исследования свидетельствуют, что ремоделирование иммуносупрессивного микроокружения опухоли способно индуцировать фенотипическую перестройку ОАН. Wang Y. и соавт. [28] разработали терапевтическую противораковую вакцину (TCV) на основе дендритных клеток, функционализированных мембраной (mD@cSMN), которая продемонстрировала двойной механизм действия: кислотно-зависимое высвобождение каптоприла в условиях TME с последующей реполяризацией проопухолевых нейтрофилов N2-фенотипа в противоопухолевый N1-фенотип за счет подавления ангиогенеза; индукция иммуногенной гибели клеток посредством фотодинамической терапии с генерацией синглетного кислорода, что способствовало переходу иммунологически «холодной» опухоли в «горячее» состояние.

У пациентов с опухолями высокое количество Т-клеток-предшественников и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) коррелируют с неблагоприятным прогнозом, и на данный момент количество Т-клеток-предшественников и NLR можно считать биомаркерами. Поскольку Т-активированные нейтрофилы играют ключевую роль в стимулировании прогрессирования опухоли, были предложены терапевтические стратегии, направленные на ОАН. Были разработаны два основных подхода: воздействие на ось хемокинов CXCL-8/CXCR-1/CXCR-2 с целью блокирования ОАН или воздействие на вещества, вырабатываемые полиморфноядерными клетками, которые способствуют росту опухоли. Многие эксперименты проводились *in vitro* и на животных моделях, в то время как клинические исследования в настоящее время ограничены из-за риска развития иммуносупрессии [29].

Нейтрофилы и их медиаторы (такие как VEGF, MMP-9, нейтрофильная эластаза, ряд хемокинов и их рецептор 4 типа CXCR4) могут оказывать проопухолевое действие при раке и способствовать метастазированию посредством различных механизмов. Ангиогенез играет ключевую роль в воспалении и ро-

сте опухоли. Активированные нейтрофилы человека выделяют несколько ангиогенных факторов – фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), ангиопоэтин-1 (ANGPT1), CXCL8, фактор роста гепатоцитов (HGF) и металлопротеиназу 9 (MMP-9) и образуют NETs. NETs способствуют росту опухоли и образованию метастазов посредством нескольких механизмов: они могут пробуждать дормантные опухолевые клетки, захватывать циркулирующие опухолевые клетки, покрывать и защищать раковые клетки, тем самым предотвращая цитотоксичность, опосредованную CD8+ и естественными киллерами (NK) клеток. ANGPTs, высвобождаемые эндотелиальными и периэндотелиальными муральными клетками, индуцируют синтез фактора, активирующего тромбоциты (PAF), и адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. ОАН могут непосредственно оказывать несколько проангиогенных активностей в эндотелиальных клетках человека, а NETs, индуцированные ANGPTs и PAF, усиливают несколько аспектов ангиогенеза *in vitro* и *in vivo*. Лучшее понимание патофизиологических функций NETs при раке и ангиогенезе могло бы иметь важное значение для ранней диагностики, профилактики и лечения опухолей [30]. Сравнительный анализ роли NETs при раке и сепсисе представлен в табл. 2.

Установлено, что NETs могут захватывать опухолевые клетки как в печени, так и в легких, усиливая их адгезию и метастазирование при послеоперацион-

ных осложнениях. Многочисленные исследования показали, что NETs играют роль в прогрессировании опухоли и метастазировании. NETs состоят из деконденсированной ядерной ДНК, гистонов и цитоплазматических белков. Однако неизвестно, какой из этих белков отвечает за индукцию метастатического фенотипа. Была определена ассоциированная с NETs молекула адгезии клеток карциноэмбрионального антигена 1 (CEACAM1) как важный элемент этого взаимодействия. Действительно, блокирование CEACAM1 в NET или его нокаут в мышинной модели приводит к значительному снижению адгезии, миграции и метастазирования клеток карциномы толстой кишки [31].

Кроме того, NETs, выделяемые нейтрофилами, способствуют патогенезу различных сосудистых заболеваний, приводящих к прогрессированию опухоли [2]. Современные терапевтические стратегии, направленные на модуляцию функций нейтрофилов, обобщены в табл. 3.

В исследовании Teijeira Á. и соавт. [32] установлено, что агонисты хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2 являются основными медиаторами NETs, вызванного онкологическими заболеваниями. NETs обволакивают и покрывают опухолевые клетки, защищая их от цитотоксичности, опосредованной CD8+ Т-клетками и естественными киллерами (NK-клетками), препятствуя контакту между иммунными клетка-

Таблица 2. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов при раке и сепсисе
Table 2. Role of extracellular neutrophil traps in cancer and sepsis

Процесс / Process	Роль NETs при раке / Role of NETs in cancer	Роль NETs при сепсисе / Role of NETs in sepsis
Влияние на опухоль / инфекцию / Effect on tumor/infection	Стимуляция метастазирования, защита опухолевых клеток от цитотоксического воздействия иммунных клеток, обеспечивая экранирование и уменьшая физический контакт между опухолевыми клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами и NK-клетками / Stimulation of metastasis, protection of tumor cells from the cytotoxic effects of immune cells, providing shielding and reducing physical contact between tumor cells and cytotoxic T-lymphocytes and NK cells	Захват патогенов, но также повреждение тканей и усиление воспаления / Pathogen trapping, but also tissue damage and amplification of inflammation
Иммунная регуляция / Immune regulation	Подавление активности NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов / Suppression of NK-cell and CD8+ T-lymphocyte activity	Активация системного воспаления, нарушение функции эндотелия / Activation of systemic inflammation and endothelial dysfunction
Клинические последствия / Clinical consequences	Ухудшение прогноза, резистентность к терапии / Poorer prognosis and therapy resistance	Полиорганная недостаточность, высокая летальность / Multiple organ failure and high mortality
Потенциальные мишени / Potential targets	Ингибирование PAD4 (Peptidyl Arginine Deiminase 4), разрушение NETs ДНКазой / PAD4 (peptidyl arginine deiminase 4) inhibition; degradation of NETs by DNase	Терапия, направленная на снижение образования NETs (антикоагулянты, антиоксиданты) / Therapies aimed at reducing NET formation (anticoagulants, antioxidants)

Примечание: NETs – внеклеточные ловушки нейтрофилов.
Note: NETs – neutrophil extracellular traps.

ми и окружающими их клетками-мишенями. Опухолевые клетки, защищенные от цитотоксичности NETs, способствуют успешному метастазированию рака у мышей и иммунотерапевтической синергии ингибиторов протеин аргинин деминазы 4 (PAD4), которые подавляют NETs с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек. Прижизненная микроскопия подтверждает, что нейтрофильные внеклеточные сети препятствуют контакту цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и НК-клеток с опухолевыми клетками.

В совокупности эти результаты указывают на то, что выявление и подавление образования NETs может иметь значение для диагностики рака, прогнозирования и предотвращения метастазирования. Однако роль нейтрофилов в развитии рака сложна и неоднозначна из-за их функциональной пластичности и высокой чувствительности к микроокружению. Согласно современным данным, функциональное разнообразие нейтрофилов можно объяснить двумя основными состояниями: классически активированными (PMN-CA) и патологически активированными иммуносупрессивными клетками (PMN-MDSC), которые различаются по механизмам активации, транскрипционным профилям и влиянию на опухоль [33]. Эти состояния играют противоположные роли в канцерогенезе, что требует дифференцированного подхода при выборе терапевтических мишеней.

Адоптивная клеточная терапия, такая как терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T-клеточная терапия), также может выиграть за счет перепрограммирования проопухолевых N2-нейтрофилов в противоопухолевый фенотип N1. Как по-

казано в исследованиях, N2-нейтрофилы создают иммуносупрессивное микроокружение, экспрессируя PD-L1 и секретируя TGF- β и IL-10, что подавляет активность Т-клеток. Напротив, N1-нейтрофилы усиливают противоопухолевый иммунитет за счет продукции ROS, TNF- α и IFN- γ . Ингибирование TGF- β или CXCR2-опосредованного рекрутинга N2-нейтрофилов может снизить их иммуносупрессивное влияние, улучшая инфильтрацию и функцию CAR-T-клеток при солидных опухолях, таких как рак молочной железы [34]. N1-нейтрофилы, обладающие свойствами иммунных активаторов, могут служить адьювантами, усиливая презентацию антигенов и стимулируя ответ цитотоксических Т-лимфоцитов. Это было показано при прогрессирующем раке молочной железы, где иммуносупрессивное микроокружение, обогащенное N2-нейтрофилами, ограничивает эффективность терапии. Комбинация вакцин с агентами, перепрограммирующими N2-нейтрофилы (например, ингибиторами HDAC или наночастицами, доставляющими IFN- β), может преодолеть эту супрессию и усилить противоопухолевый иммунитет [35].

Анализ патогенетической роли нейтрофилов был бы неполным без рассмотрения их участия в сепсисе – состоянии, где перекрестные механизмы иммунной дисрегуляции демонстрируют удивительные параллели с онкологическими процессами.

Нейтрофилы, рак, сепсис

Сепсис – это персистирующее системное воспалительное заболевание, включающее полиорганную недостаточность из-за нарушения регуляции им-

Таблица 3. Терапевтические стратегии, направленные на нейтрофилы
Table 3. Therapeutic strategies targeting neutrophils

Подход / Approach	Механизм действия / Mechanism of action	Применение / Application
Поляризация N2 \rightarrow N1 / N2 polarization \rightarrow N1	Использование IFN- γ , TNF- α для переключения фенотипа / Use of IFN- γ , TNF- α to switch phenotype	Усиление противоопухолевого иммунитета / Enhanced antitumor immunity
Блокада NETs / NETs blockade	Ингибирование фермента пептидиларгининдеминаза 4 (PAD4), ответственного за образование NETs или применение DNазы для разрушения NETs / Inhibition of the peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) enzyme responsible for the formation of NETs or the use of DNase to break down NETs	Снижение метастазирования при раке, уменьшение повреждения тканей при сепсисе / Reduced metastasis in cancer, reduced tissue damage in sepsis
Таргетная терапия / Targeted therapy	Блокада осей хемокинов и их рецепторов CXCL8/CXCR1/CXCR2 или ангиопоэтин/фактор активации тромбоцитов, способствующие ангиогенезу (ANGPT/PAF) / Blockade of the axes of chemokines and their receptors CXCL8/CXCR1/CXCR2 or angiopoietin/platelet activation factor promoting angiogenesis (ANGPT/PAF)	Подавление ангиогенеза и воспаления / Suppression of Angiogenesis and Inflammation
Комбинированная терапия / Combination therapy	Сочетание ингибиторов NETs с иммунотерапией (например, анти-PD-1/PD-L1) / Combination of NETs inhibitors with immunotherapy (e.g. anti-PD-1/PD-L1)	Улучшение эффективности лечения солидных опухолей / Improving the effectiveness of treatment of solid tumors

мунного ответа на инфекцию [36]. Заболеваемость сепсисом растет во всем мире и представляет собой одну из самых серьезных причин смертности среди пациентов в критическом состоянии. Хотя сепсис часто встречается у онкологических больных, исследований, посвященных сепсису и септическому шоку у таких пациентов, немного.

В крупном 20-летнем обсервационном исследовании, проведенном в Комплексном онкологическом центре им. М. Д. Андерсона, были проанализированы 387 306 случаев госпитализации взрослых онкологических пациентов. Среди них 40,4 % составили хирургические пациенты, 28,2 % – пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями (продемонстрировавшие наивысшую госпитальную летальность), 31,4 % – пациенты с солидными опухолями. Из них 12,9 % были переведены в отделение интенсивной терапии; у 38,4 % умерших при выписке основным диагнозом были инфекции (например, сепсис, пневмония) [37]. В течение первого года после постановки диагноза «рак» заболеваемость сепсисом достигает 3,7 %, при этом почти в трети случаев развивается септический шок, а смертность достигает 35,5 % [38, 39]. Несмотря на то, что количество онкологических больных в критическом состоянии с годами уменьшилось, исследования продолжают показывать более высокую смертность среди онкологических больных с сепсисом по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний [40].

Рак как фактор риска развития сепсиса

Больные раком подвержены повышенному риску развития тяжелых инфекций, в том числе сепсиса и септического шока, из-за множественных иммунологических нарушений, таких как нейтропения, лимфопения, а также нарушения в работе Т- и В-лимфоцитов. Разнообразие и сложность этих иммунологических профилей в сочетании с одновременным применением иммуносупрессивной терапии (кортикостероидов, цитотоксических препаратов и иммунотерапии), а также нарушением естественных защитных барьеров (повреждением слизистой оболочки, наличием хронических катетеров и изменениями анатомических структур) повышают риск развития различных инфекций. Пожилой возраст, сопутствующие заболевания, ослабленное состояние, тип рака, степень иммуносупрессии, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, грамотрицательная бактериемия, а также тип и время реакции на первоначальное лечение являются факторами, повышающими риск развития септического шока у онкологических пациентов [41].

Онкологические больные, течение основного заболевания которых осложнилось сепсисом, сталкиваются с трудностями из-за ослабления иммунитета как

в результате злокачественного новообразования, так и из-за схем лечения. Сочетание сепсиса с активным онкологическим заболеванием еще больше ослабляет иммунную систему, что приводит к повышенному риску полиорганной недостаточности [42]. Механизмы, лежащие в основе повышенной смертности среди пациентов с раком и сепсисом, многофакторны. Лечение рака изменяет иммунный ответ организма и может повышать восприимчивость к инфекциям.

Доклинические исследования подтверждают, что наличие злокачественного новообразования значительно увеличивает смертность при сепсисе, что связано с нарушением регуляции адаптивного иммунитета, включая повышенный апоптоз CD4+ Т-лимфоцитов и снижение их функциональной активности. При этом сепсис может влиять на последующий рост опухоли, модулируя противоопухолевый иммунный ответ. Ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как анти-PD-1/PD-L1, доказали свою эффективность при лечении рака, а их применение при сепсисе демонстрирует потенциал для улучшения исходов. Однако доклинические данные показывают, что комбинация рака и сепсиса приводит к неожиданным эффектам: например, блокада PD-1 теряет эффективность, тогда как ингибирование альтернативных контрольных точек (2B4, TIGIT) может улучшать выживаемость. Эти различия подчеркивают необходимость персонализированного подхода к лечению сепсиса у онкологических пациентов, учитывающего как тип опухоли, так и особенности иммунного ответа при инфекции [43]. Кроме того, уровень смертности зависит от типа рака: у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями риск выше, чем у пациентов с солидными опухолями [44].

Роль нейтрофилов при сепсисе и раке

Показатели периферической крови получили признание в качестве ценных инструментов для оценки прогноза при сепсисе благодаря их доступности, экономической эффективности и способности отражать системное воспаление и иммунный ответ [45]. Значительное повышение уровня нейтрофилов часто указывает на сильную воспалительную реакцию, которая обычно свидетельствует об активной борьбе иммунной системы с инфекциями. Однако чрезмерная реакция нейтрофилов может привести к повреждению тканей и дисфункции нескольких органов, что в конечном итоге повышает риск смерти [46].

Нейтрофилы играют особую роль в развитии инфекционного процесса. Защитная роль нейтрофилов связана с наличием большого количества протеолитических ферментов, быстрой продукцией медиаторов воспаления и АФК при их активации в очаге

воспаления. Активация нейтрофилов в системном кровотоке инициирует развитие системной воспалительной реакции. Это сопровождается секвестрацией нейтрофилов в микроциркуляторном ложе, связыванием со стенкой кровеносных сосудов, высвобождением протеолитических ферментов, продукцией медиаторов воспаления с последующим повреждением эндотелиальных клеток, повышением проницаемости сосудов, активизацией диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, развитием тканевой гипоперфузии и гипоксии, нарушением тканевого метаболизма путем ингибирования митохондриальных ферментов [47]. Неблагоприятная чрезмерная активность нейтрофилов в системном кровотоке, несоответствующая активация и размещение их в пределах микроциркуляторного русла может быть ключевой стадией в инициации полиорганных нарушений, формировании полиорганной недостаточности.

Пример клинического применения оценки нейтрофильной дисрегуляции демонстрирует исследование больных немелкоклеточным раком легкого, где интегральные показатели нейтрофильных индексов и уровни IL-6/прокальцитонина позволили стратифицировать риск послеоперационного сепсиса. Полученные результаты подтверждают перекрестные механизмы нейтрофильной активации при раке и сепсисе, подчеркивают необходимость включения экстракорпоральной детоксикации (например, терапевтического плазмообмена) в предоперационную подготовку для снижения нейтрофил-опосредованного повреждения тканей и системного воспалительного ответа, а также обосновывают таргетные вмешательства, направленные на коррекцию эндотоксикоза [48].

В исследовании Adrover J. M. и соавт. [49] выявлена внутренняя клеточная программа, которая

изменяет протеом нейтрофилов в кровотоке и приводит к постепенной потере содержимого гранул и снижению способности к образованию NETs. Эта программа управляется рецептором CXCR2 и регуляторами циркадных циклов. В результате легкие были защищены от воспалительных повреждений в определенное время суток или у мышей-мутантов с низким содержанием гранул. Изменения в протеоме, содержании гранул и формировании внеклеточных ловушек также наблюдались в нейтрофилах человека и коррелировали с частотой и тяжестью дыхательной недостаточности у пациентов с пневмонией.

При сепсисе у нейтрофилов наблюдается не только увеличенная продолжительность жизни, но и выраженное нарушение миграционной способности. В отличие от физиологических условий, при которых эти клетки эффективно рекрутируются в очаг инфекции, при тяжелом сепсисе системная активация нейтрофилов приводит к интернализации хемокинового рецептора CXCR2, который блокирует их хемотаксис в ответ на локальные хемоаттрактанты. В результате нейтрофилы задерживаются в сосудистом русле, где они способствуют развитию системного воспаления. Активированные нейтрофилы высвобождают провоспалительные цитокины (такие как TNF- α), АФК и NETs, что приводит к повреждению эндотелия и микроциркуляторным нарушениям. NETs, не только усугубляют эндотелиальную дисфункцию, но и способствуют тромбозу и ишемии тканей. Кроме того, при сепсисе нейтрофилы экспрессируют атипичные хемокиновые рецепторы, такие как CCR2, что способствует их миграции в отдаленные органы (легкие, почки, сердце) и дальнейшему повреждению тканей. Таким образом, при сепсисе нейтрофилы теряют свою защитную роль и становятся ключевыми медиаторами

Таблица 4. Сравнение роли нейтрофилов при раке и сепсисе
Table 4. Comparison of the role of neutrophils in cancer and sepsis

Характеристика / Characteristics	При раке / In case of cancer	При сепсисе / In sepsis
Функциональная пластичность / Functional plasticity	Двойственная роль (N1/N2), зависимость от микроокружения опухоли / Dual role (N1/N2), reliance on tumor microenvironment	Гиперактивация с преобладанием провоспалительного фенотипа / Hyperactivation with predominance of pro-inflammatory phenotype
NETs / NETs	Способствуют метастазированию, защита опухоли / Contribute to metastasis, tumor protection	Повреждение эндотелия, нарушение микроциркуляции / Endothelial damage, microcirculation disorder
Иммуносупрессия / Immunosuppression	Подавление Т-клеточного ответа / Inhibition of T-cell response	Истощение иммунных ресурсов, вторичные инфекции / Depletion of immune resources, secondary infections
Прогностические маркеры / Predictive markers	Соотношение N1/N2, NLR (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) / Ratio N1/N2, NLR (Neutrophil Lymphocyte Index)	Уровень NETs, маркеры эндотелиальной дисфункции / NETs level, markers of endothelial dysfunction

эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений и полиорганной недостаточности [50, 51].

Важно отметить, что патологическое воздействие нейтрофилов на сосудистую систему реализуется преимущественно через их взаимодействие с эндотелиальными клетками. Эндотелиальные клетки – это сосудистые, нетрадиционные иммунные клетки, которые играют важную роль в системной реакции на бактериальную инфекцию, ограничивая ее распространение. Реакция эндотелиальных клеток на воздействие патогенов, микробных токсинов или эндогенных сигналов опасности является полиморфной, гетерогенной и многогранной. При сепсисе эндотелиальные клетки переходят в проапоптотический, провоспалительный, проадгезивный и прокоагулянтный фенотип. Кроме того, повреждение гликокаликса и дисфункция сосудистого тонуса нарушают микроциркуляторный кровоток, что приводит к повреждению органов и потенциально опасной для жизни органной недостаточности [47, 52]. Нейтрофилам в организме необходимо мигрировать через плотные участки тканей, чтобы уничтожить патогены, но их передвижению часто препятствуют крупные и жесткие ядра. У пациентов с сепсисом нарушена миграция нейтрофилов, но неясно, связан ли этот дефект с деформируемостью их ядер. Qi Y. и соавт. [53] разработали микрофлюидные устройства с узкими щелями микронного размера для имитации биологических барьеров. Эта установка позволила наблюдать и фиксировать движение нейтрофилов и деформацию их ядер в режиме реального времени. Авторы также разработали метод морфологического анализа для количественной оценки деформации ядер в большом количестве отдельных клеток. Эти исследования показали, что нейтрофилы у здоровых людей могут менять форму ядра, чтобы пройти через сужения, в то время как нейтрофилы у пациентов с сепсисом менее гибкие. Нейтрофилы с жесткими ядрами с трудом проходят через узкие отверстия и чаще разрываются под давлением. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что нарушения миграции нейтрофилов, наблюдаемые при сепсисе, могут быть связаны с неспособностью нейтрофилов деформировать свои ядра.

Компоненты NETs оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, которое в условиях провоспалительного микроокружения и окислительного стресса приводит к деградации эндотелиального гликокаликса. Этот процесс сопровождается повышением сосудистой проницаемости вследствие: протеолитического расщепления межклеточных соединений, индукции экспрессии молекул адгезии и активации апоптотических механизмов в эндотелиальных клетках [54]. Кроме того, нейтро-

филы и NETs индуцируют фенотип прокоагулянтных эндотелиальных клеток посредством деградации антикоагулянтной системы и усиления регуляции тканевого фактора – TF [55]. Сопоставление данных о роли нейтрофилов при раке и сепсисе (табл. 4) выявляет общие патогенетические закономерности, что открывает новые перспективы для разработки комбинированных терапевтических стратегий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ современных данных демонстрирует ключевую роль нейтрофилов в патогенезе как онкологических заболеваний, так и сепсиса, раскрывая параллели в механизмах иммунной дисрегуляции при этих патологиях. Нейтрофилы, традиционно рассматривавшиеся как простые эффекторы врожденного иммунитета, являются высокопластичными клетками с выраженной функциональной гетерогенностью, способными оказывать диаметрально противоположные эффекты в зависимости от микроокружения. Современные исследования кардинально изменили понимание биологии нейтрофилов, показав чрезвычайную сложность данной системы. Двойственная роль нейтрофилов в опухолевом микроокружении, а также их значение в патогенезе сепсиса представляют интерес для клинических и экспериментальных исследований. Анализ представленных современных исследований выявил перекрестные механизмы нейтрофильной дисрегуляции при раке и сепсисе, так как в обоих случаях установлено нарушение баланса между про- и противовоспалительными популяциями нейтрофилов, патологическая активация синтеза NETs с повреждением окружающих тканей, дисфункция эндотелия и микроциркуляторные нарушения, а также иммуносупрессивное воздействие на адаптивный иммунитет. Обнаружение общих патогенетических моментов открывает новые перспективы для разработки комбинированных терапевтических стратегий направленных на таргетную модуляцию субпопуляционного состава нейтрофилов, ингибирование патологического образования NETs. Кроме того, особое значение приобретает персонализированный подход к терапии с учетом типа опухоли, характера нейтрофильного ответа, стадии септического процесса и генетических особенностей пациента. Несмотря на значительный прогресс многие вопросы остаются без ответа и требуют дальнейшие исследования. Сопоставление роли нейтрофилов при раке и сепсисе не только углубляет понимание патогенеза этих состояний, но и открывает новые возможности для трансляционных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Maier-Begandt D, Alonso-Gonzalez N, Klotz L, Erpenbeck L, Jablonska J, Immler R, Hasenberg A, Mueller TT, Herrero-Cervera A, Aranda-Pardos I, Flora K, Zarbock A, Brandau S, Schulz C, Soehnlein O, Steiger S. Neutrophils-biology and diversity. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Sep 27;39(10):1551–1564. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad266>
2. Liu S, Wu W, Du Y, Yin H, Chen Q, Yu W, et al. The evolution and heterogeneity of neutrophils in cancers: origins, subsets, functions, orchestrations and clinical applications. *Mol Cancer*. 2023 Sep 7;22(1):148. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01843-6>
3. Herro R, Grimes HL. The diverse roles of neutrophils from protection to pathogenesis. *Nat Immunol*. 2024 Dec;25(12):2209–2219. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-02006-5>
4. Granot Z. Neutrophils as a Therapeutic Target in Cancer. *Front Immunol*. 2019 Jul 19;10:1710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01710>
5. Hidalgo A, Chilvers ER, Summers C, Koenderman L. The Neutrophil Life Cycle. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):584–597. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.04.013>
6. Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov*. 2021 Apr;11(4):933–959. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1808>
7. Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonecchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Sep;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
8. Ramírez C, Mendoza L. Phenotypic stability and plasticity in GMP-derived cells as determined by their underlying regulatory network. *Bioinformatics*. 2018 Apr 1;34(7):1174–1182. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx736>
9. Sheervalilou M, Ghanei M, Arabfard M. Tumor-associated neutrophils and neutrophil extracellular traps in lung cancer: antitumor/protumor insights and therapeutic implications. *Med Oncol*. 2025 Jun 16;42(7):266. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02831-0>
10. Zhu YP, Padgett L, Dinh HQ, Marcovecchio P, Blatchley A, Wu R, et al. Identification of an early unipotent neutrophil precursor with protumor activity in mouse and human bone marrow. *Cell Rep*. 2018 Aug 28;24(9):2329–2341.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.097>
11. Evrard M, Kwok YW, Cheong SZ, Teng KW, Becht E, Chen J, et al. Analysis of bone marrow neutrophil development reveals populations specialized in expansion, trafficking, and effector functions. *Immunity*. 2018. Feb 20;48(2):364–379.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.02.002>
12. Xie S, Shi Q, Wu P, Zhang S, Kambara H, Su J, et al. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity under homeostasis and infection. *Nat Immunol*. 2020 Sep;21(9):1119–1133. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0736-z>
13. Grieshaber-Boyer R, Radke FA, Kunin P, Stifano G, Levescott A, Vijaykumar B, et al. ImmGen Consortium. A neutrophil transcriptional signature defines a single neutrophil continuum across diverse biological compartments. *Nat Commun*. 2021 May 17;12(1):2856. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22973-9>
14. Othman A, Seheri M, Filep JG. Role of neutrophil granule proteins in the regulation of inflammation and immunity. *FEBS J*. 2022 Jul;289(14):3932–3953. <https://doi.org/10.1111/febs.15803>
15. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 28;10(1):58. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0430-2>
16. Chen Q, Yin H, Liu S, Shukeir S, Ding N, Ji Y, et al. Prognostic value of tumor-associated neutrophil N1/N2 plasticity in patients after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022 Dec;10(12):e005798. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005798>
17. Yin H, Gao S, Chen Q, Liu S, Shukeir S, Ji Y, et al. Tumor-associated neutrophils N1 and N2 predict outcome in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a preliminary study. *MedComm (2020)*. 2022 Nov 3;3(4):e183. <https://doi.org/10.1002/mco2.183>
18. Wang L, Liu Y, Dai Y, Tang X, Yin T, Wang C, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals BHLHE40-driven pro-tumour neutrophils with hyperactivated glycolysis in pancreatic tumour microenvironment. *Gut*. 2023 May;72(5):958–971. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326070>
19. Gion S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonecchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity during tumor progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Sep;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
20. Oberg HH, Wesch D, Kaljan S, Kabelitz D. Regulatory interactions between neutrophils, tumor cells, and T cells. *Front Immunol*. 2019. Jul 18;10:1690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01690>
21. Obeagu EI. The balance between N1 and N2 neutrophils implications for breast cancer immunotherapy: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025 May 12;87(6):3682–3690. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000003361>
22. Cassatella MA, Ostberg NK, Tamassia N, Zenlein O. Biological roles of neutrophil-derived proteins and cytokines. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):648–664. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.003>
23. Hershkovitz M, Caspi Y, Fainod-Levy T, Katz B, Michaeli J, Hawaled S, et al. TRPM2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells. *Cancer Res*. 2018 May 15;78(10):2680–2690. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3614>

24. Matlung HL, Babes L, Zhao XW, van Houdt M, Treffers LW, van Rees DJ, et al. Neutrophils Kill Antibody-Opsonized Cancer Cells by Trogoptosis. *Cell Rep.* 2018 Jun 26;23(13):3946–3959.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.082>
25. Vkulek SK, Bridgman VL, Pickman F, Malanchi I. Early neutrophil responses to chemical carcinogenesis determine long-term susceptibility to lung cancer. *iScience.* 2020. Jul 24. 23(7):101277. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101277>
26. Cheng Y, Li H, Deng Y, Tai Y, Zeng K, Zhang Y, Liu W, Zhang Q, Yang Y. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1+ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2018 Apr 1;9(4):422. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0458-4>
27. Que H, Fu Q, Lan T, Tian X, Wei S. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022 Sep;1877(5):188762. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188762>
28. Wang Y, Zhao Q, Zhao B, Zheng Y, Zhuang Q, Liao N, Wang P, Cai Z, Zhang D, Zeng Y, Liu S. Remodeling of tumor-associated neutrophils to enhance the efficacy of a nanovaccine based on HCC and dendritic cell neoantigens. *Adv Sci (Weinheim).* 2022 Apr;9(11):e2105631. <https://doi.org/10.1002/advs.202105631>
29. Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor-associated neutrophils: their role in oncogenesis, metastasis, prognosis and therapy. *Front Oncol.* 2019 Nov 15;9:1146. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01146>
30. Poto R, Cristinziano L, Modestino L, de Paulis A, Marone G, Loffredo S, Galdero MR, Varricchi G. Neutrophil extracellular traps, angiogenesis, and cancer. *Biomedicine.* 2022. Feb 12;10(2):431. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020431>
31. Reyes RF, Vourtzoumis P, Bou Rzejli M, Seth R, Bourdeau F, Jannias B, et al. The neutrophil extracellular trap CEACAM1 as a potential therapeutic target to prevent metastatic progression in colon carcinoma. *J Immunol.* 2020 Apr 15;204(8):2285–2294. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900240>
32. Teixeira Á, Garasa S, Gato M, Alfaro C, Migueliz I, Cirella A, et al. CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity. *Immunity.* 2020 May 19;52(5):856–871.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.001>
33. Eruslanov E, Nefedova Yu, Gabrilovich DI. Neutrophil heterogeneity in cancer and its significance for therapeutic targeting. *Nat Immunol.* 2025 Jan;26(1):17–28. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-02029-y>
34. Zhang S, Sun L, Zuo J, Feng D. Tumor-associated neutrophils drive tumor progression via the IL-10/STAT3/PD-L1 feedback signaling loop in lung cancer. *Transl Oncol.* 2024 Feb;40:101866. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101866>
35. Obeagu EI, Obeagu GU. Neutrophil function in breast cancer progression: a review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Mar 29;103(13):e37654. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037654>
36. Singer M, Deutschman SC, Seymour KW, Shankar-Hari M, Annan D, Bauer M, et al. Third international consensus definitions of sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23; 315(8):801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
37. Wallace SC, Rathee NK, Waller DC, Ensor JE Jr, Hack SA, Price KJ, et al. Two decades of intensive care unit utilization and outcomes in a cancer center. *Crit Care Med.* 2016 May;44(5):926–933. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001568>
38. Sadaqa F, Ethman Abou El Maali S, Citron MA, Fowler K, Javo VM, O'Brien J. Predicting mortality in patients with sepsis: a comparison of the APACHE II and APACHE III scoring systems. *J Clin Med Res.* 2017 Nov;9(11):907–910. <https://doi.org/10.14740/jocmr3083w>
39. Awad WB, Nazer L, Elfarr S, Abdullah M, Hawari F. A 12-year follow-up study to evaluate outcomes and factors influencing mortality in critically ill cancer patients admitted with septic shock. *BMC Cancer.* 2021. Jun 16;21(1):709. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08452-w>
40. Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, Prescott HS. Epidemiology and outcomes of hospitalizations for cancer-related and non-cancer sepsis. *Critical Care Medicine.* 2019 Oct;47(10):1310–1316. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003896>
41. Nates JL, Pène F, Darmon M, Mokart D, Castro P, David S, et al. Nine-I Investigators. Septic shock in the immunocompromised cancer patient: a narrative review. *Crit Care.* 2024 Aug 30;28(1):285. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05073-0>
42. Wang W, Liu CF. Heterogeneity of sepsis. *World J Pediatr.* 2023 Oct;19(10):919–927. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00689-8>
43. Williams JC, Ford ML, Coopersmith CM. Cancer and sepsis. *Clin Sci (Lond).* 2023. Jun 14; 137(11):881–893. <https://doi.org/10.1042/cs20220713>
44. Shvetsov Yu B, Ogino MH, Glibech N, Asato KB, Wilkens LR, Le Marchand L, Matter ML. Association of sepsis-related mortality with specific cancer sites and treatment type: a multiethnic cohort study. *J Pers Med.* 2021 Feb 19;11(2):146. <https://doi.org/10.3390/jpm11020146>
45. Ehizogie E, Maghari I, Lo S, Albrecht J. Hidradenitis suppurativa, systemic inflammatory response syndrome, and sepsis: a database-based study. *Br J Dermatol.* 2024 Aug 14;191(3):451–453. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae221>
46. Ling H, Chen M, Dai J, Zhong H, Chen R, Shi F. qSOFA score combined with inflammatory mediators for sepsis diagnosis and mortality prediction in emergency departments. *Clin Chim Acta.* 2023 Apr 1;544:117352. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117352>
47. Zhang H, Wang Y, Qu M, Li W, Wu D, Kata JP, Miao Q. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med.* 2023 Jan;13(1):e1170. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1170>

48. Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Тихонова С. Н., Харагезов Д. А., Попова Н. Н. Клинико-патогенетическое обоснование к применению в комплексе предоперационной подготовки больных немелкоклеточным раком легкого, осложненным воспалительным процессом, терапевтического плазмообмена. Южно-Российский онкологический журнал. 2024;5(1):6–16. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-1>
49. Adrover JM, Aroca-Crevillén A, Crainiciuc G, Ostos F, Rojas-Vega Y, Rubio-Ponce A, et al. Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat Immunol.* 2020 Feb;21(2):135–144. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0571-2>
50. Sonego F, Castanheira FV, Ferreira RG, Canashiro A, Leite CA, Nascimento DC, et al. Paradoxical roles of neutrophils in sepsis: protective and detrimental. *Front Immunol.* 2016 Apr 26;7:155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00155>
51. Barkaway A, Rolas L, Giuli R, Bodkin J, Lenn T, Owen-Woods S, et al. Age-related changes in the local inflammatory tissue environment cause aberrant neutrophil trafficking and subsequent distant organ injury. *Immunity.* 2021. Jul 13; 54(7):1494–1510. e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.025>
52. Geoffrey J, Hellman J, Ince K, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 1;202(3):361–370. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1911tr>
53. Qi Y, Wang H, Wu J, Wang R, Xu Q, Cui S, Liu Z. Microfluidic device provides new insights into impaired neutrophil transmigration in patients with sepsis. *Biosens Bioelectron.* 2024 Sep 15;260:116460. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116460>
54. Ma Y, Yang S, Chatterjee W, Meegan JE, Beard RS Jr, Yuan SY. Role of neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability. *Front Immunol.* 2019 May 9;10:1037. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01037>
55. Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, Bernardes-Souza B, Frank G, Persson O, Nakamura M, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production via interleukin-1 α and cathepsin G. *Arteriosclerosis Thrombus Vasc Biol.* 2018 Aug;38(8):1901–1912. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311150>

References

1. Maier-Begandt D, Alonso-Gonzalez N, Klotz L, Erpenbeck L, Jablonska J, Immler R, Hasenberg A, Mueller TT, Herrero-Cervera A, Aranda-Pardos I, Flora K, Zarbock A, Brandau S, Schulz C, Soehnlein O, Steiger S. Neutrophils-biology and diversity. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Sep 27;39(10):1551–1564. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad266>
2. Liu S, Wu W, Du Y, Yin H, Chen Q, Yu W, et al. The evolution and heterogeneity of neutrophils in cancers: origins, subsets, functions, orchestrations and clinical applications. *Mol Cancer.* 2023 Sep 7;22(1):148. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01843-6>
3. Herro R, Grimes HL. The diverse roles of neutrophils from protection to pathogenesis. *Nat Immunol.* 2024 Dec;25(12):2209–2219. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-02006-5>
4. Granot Z. Neutrophils as a Therapeutic Target in Cancer. *Front Immunol.* 2019 Jul 19;10:1710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01710>
5. Hidalgo A, Chilvers ER, Summers C, Koenderman L. The Neutrophil Life Cycle. *Trends Immunol.* 2019 Jul;40(7):584–597. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.04.013>
6. Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov.* 2021 Apr;11(4):933–959. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1808>
7. Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonocchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2020 Sep;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
8. Ramírez C, Mendoza L. Phenotypic stability and plasticity in GMP-derived cells as determined by their underlying regulatory network. *Bioinformatics.* 2018 Apr 1;34(7):1174–1182. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx736>
9. Sheervalilou M, Ghanei M, Arabfard M. Tumor-associated neutrophils and neutrophil extracellular traps in lung cancer: antitumor/protumor insights and therapeutic implications. *Med Oncol.* 2025 Jun 16;42(7):266. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02831-0>
10. Zhu YP, Padgett L, Dinh HQ, Marcovecchio P, Blatchley A, Wu R, et al. Identification of an early unipotent neutrophil precursor with protumor activity in mouse and human bone marrow. *Cell Rep.* 2018 Aug 28;24(9):2329–2341.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.097>
11. Evrard M, Kwok YW, Cheong SZ, Teng KW, Becht E, Chen J, et al. Analysis of bone marrow neutrophil development reveals populations specialized in expansion, trafficking, and effector functions. *Immunity.* 2018. Feb 20;48(2):364–379.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.02.002>
12. Xie S, Shi Q, Wu P, Zhang S, Kambara H, Su J, et al. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity under homeostasis and infection. *Nat Immunol.* 2020 Sep;21(9):1119–1133. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0736-z>
13. Grieshaber-Boyer R, Radke FA, Kunin P, Stifano G, Levescott A, Vijaykumar B, et al. ImmGen Consortium. A neutrophil transcriptional signature defines a single neutrophil continuum across diverse biological compartments. *Nat Commun.* 2021 May 17;12(1):2856. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22973-9>

14. Othman A, Seheri M, Filep JG. Role of neutrophil granule proteins in the regulation of inflammation and immunity. *FEBS J*. 2022 Jul;289(14):3932–3953. <https://doi.org/10.1111/febs.15803>
15. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 28;10(1):58. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0430-2>
16. Chen Q, Yin H, Liu S, Shukeir S, Ding N, Ji Y, et al. Prognostic value of tumor-associated neutrophil N1/N2 plasticity in patients after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022 Dec;10(12):e005798. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005798>
17. Yin H, Gao S, Chen Q, Liu S, Shukeir S, Ji Y, et al. Tumor-associated neutrophils N1 and N2 predict outcome in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a preliminary study. *MedComm (2020)*. 2022 Nov 3;3(4):e183. <https://doi.org/10.1002/mco2.183>
18. Wang L, Liu Y, Dai Y, Tang X, Yin T, Wang C, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals BHLHE40-driven pro-tumour neutrophils with hyperactivated glycolysis in pancreatic tumour microenvironment. *Gut*. 2023 May;72(5):958–971. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326070>
19. Gion S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonecchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity during tumor progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Sep;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
20. Oberg HH, Wesch D, Kaljan S, Kabelitz D. Regulatory interactions between neutrophils, tumor cells, and T cells. *Front Immunol*. 2019. Jul 18;10:1690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01690>
21. Obeagu EI. The balance between N1 and N2 neutrophils implications for breast cancer immunotherapy: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025 May 12;87(6):3682–3690. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000003361>
22. Cassatella MA, Ostberg NK, Tamassia N, Zenlein O. Biological roles of neutrophil-derived proteins and cytokines. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):648–664. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.003>
23. Hershkovitz M, Caspi Y, Fainod-Levy T, Katz B, Michaeli J, Hawaled S, et al. TRPM2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells. *Cancer Res*. 2018 May 15;78(10):2680–2690. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3614>
24. Matlung HL, Babes L, Zhao XW, van Houdt M, Treffers LW, van Rees DJ, et al. Neutrophils Kill Antibody-Opsonized Cancer Cells by Trogoptosis. *Cell Rep*. 2018 Jun 26;23(13):3946–3959.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.082>
25. Vkulek SK, Bridgman VL, Pickman F, Malanchi I. Early neutrophil responses to chemical carcinogenesis determine long-term susceptibility to lung cancer. *iScience*. 2020. Jul 24. 23(7):101277. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101277>
26. Cheng Y, Li H, Deng Y, Tai Y, Zeng K, Zhang Y, Liu W, Zhang Q, Yang Y. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1+ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2018 Apr 1;9(4):422. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0458-4>
27. Que H, Fu Q, Lan T, Tian X, Wei S. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Sep;1877(5):188762. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188762>
28. Wang Y, Zhao Q, Zhao B, Zheng Y, Zhuang Q, Liao N, Wang P, Cai Z, Zhang D, Zeng Y, Liu S. Remodeling of tumor-associated neutrophils to enhance the efficacy of a nanovaccine based on HCC and dendritic cell neoantigens. *Adv Sci (Weinheim)*. 2022 Apr;9(11):e2105631. <https://doi.org/10.1002/advs.202105631>
29. Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor-associated neutrophils: their role in oncogenesis, metastasis, prognosis and therapy. *Front Oncol*. 2019 Nov 15;9:1146. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01146>
30. Poto R, Cristinziano L, Modestino L, de Paulis A, Marone G, Loffredo S, Galdero MR, Varricchi G. Neutrophil extracellular traps, angiogenesis, and cancer. *Biomedicine*. 2022. Feb 12;10(2):431. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020431>
31. Reyes RF, Vourtozoumis P, Bou Rzejli M, Seth R, Bourdeau F, Jannias B, et al. The neutrophil extracellular trap CEACAM1 as a potential therapeutic target to prevent metastatic progression in colon carcinoma. *J Immunol*. 2020 Apr 15;204(8):2285–2294. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900240>
32. Teixeira Á, Garasa S, Gato M, Alfaro C, Migueliz I, Cirella A, et al. CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity. *Immunity*. 2020 May 19;52(5):856–871.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.001>
33. Eruslanov E, Nefedova Yu, Gabrilovich DI. Neutrophil heterogeneity in cancer and its significance for therapeutic targeting. *Nat Immunol*. 2025 Jan;26(1):17–28. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-02029-y>
34. Zhang S, Sun L, Zuo J, Feng D. Tumor-associated neutrophils drive tumor progression via the IL-10/STAT3/PD-L1 feedback signaling loop in lung cancer. *Transl Oncol*. 2024 Feb;40:101866. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101866>
35. Obeagu EI, Obeagu GU. Neutrophil function in breast cancer progression: a review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 29;103(13):e37654. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037654>
36. Singer M, Deutschman SC, Seymour KW, Shankar-Hari M, Annan D, Bauer M, et al. Third international consensus definitions of sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8):801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
37. Wallace SC, Rathee NK, Waller DC, Ensor JE Jr, Hack SA, Price KJ, et al. Two decades of intensive care unit utilization and outcomes in a cancer center. *Crit Care Med*. 2016 May;44(5):926–933. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001568>

38. Sadaqa F, Ethman Abou El Maali S, Citron MA, Fowler K, Javo VM, O'Brien J. Predicting mortality in patients with sepsis: a comparison of the APACHE II and APACHE III scoring systems. *J Clin Med Res*. 2017 Nov;9(11):907–910. <https://doi.org/10.14740/jocmr3083w>
39. Awad WB, Nazer L, Elfarr S, Abdullah M, Hawari F. A 12-year follow-up study to evaluate outcomes and factors influencing mortality in critically ill cancer patients admitted with septic shock. *BMC Cancer*. 2021. Jun 16;21(1):709. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08452-w>
40. Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, Prescott HS. Epidemiology and outcomes of hospitalizations for cancer-related and non-cancer sepsis. *Critical Care Medicine*. 2019 Oct;47(10):1310–1316. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003896>
41. Nates JL, Pène F, Darmon M, Mokart D, Castro P, David S, et al. Nine-I Investigators. Septic shock in the immunocompromised cancer patient: a narrative review. *Crit Care*. 2024 Aug 30;28(1):285. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05073-0>
42. Wang W, Liu CF. Heterogeneity of sepsis. *World J Pediatr*. 2023 Oct;19(10):919–927. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00689-8>
43. Williams JC, Ford ML, Coopersmith CM. Cancer and sepsis. *Clin Sci (Lond)*. 2023. Jun 14; 137(11):881–893. <https://doi.org/10.1042/cs20220713>
44. Shvetsov Yu B, Ogino MH, Glibech N, Asato KB, Wilkens LR, Le Marchand L, Matter ML. Association of sepsis-related mortality with specific cancer sites and treatment type: a multiethnic cohort study. *J Pers Med*. 2021 Feb 19;11(2):146. <https://doi.org/10.3390/jpm11020146>
45. Ehizogie E, Maghari I, Lo S, Albrecht J. Hidradenitis suppurativa, systemic inflammatory response syndrome, and sepsis: a database-based study. *Br J Dermatol*. 2024 Aug 14;191(3):451–453. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae221>
46. Ling H, Chen M, Dai J, Zhong H, Chen R, Shi F. qSOFA score combined with inflammatory mediators for sepsis diagnosis and mortality prediction in emergency departments. *Clin Chim Acta*. 2023 Apr 1;544:117352. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117352>
47. Zhang H, Wang Y, Qu M, Li W, Wu D, Kata JP, Miao Q. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023 Jan;13(1):e1170. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1170>
48. Ushakova ND, Rozenko DA, Tikhonova SN, Kharagezov DA, Popova NN. Clinical and pathogenetic justification for the use of therapeutic plasma exchange in the complex of preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer complicated by the inflammatory process. *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(1):6–16. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-1>
49. Adrover JM, Aroca-Crevillén A, Crainiciuc G, Ostos F, Rojas-Vega Y, Rubio-Ponce A, et al. Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat Immunol*. 2020 Feb;21(2):135–144. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0571-2>
50. Sonogo F, Castanheira FV, Ferreira RG, Canashiro A, Leite CA, Nascimento DC, et al. Paradoxical roles of neutrophils in sepsis: protective and detrimental. *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00155>
51. Barkaway A, Rolas L, Giuli R, Bodkin J, Lenn T, Owen-Woods S, et al. Age-related changes in the local inflammatory tissue environment cause aberrant neutrophil trafficking and subsequent distant organ injury. *Immunity*. 2021. Jul 13; 54(7):1494–1510. e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.025>
52. Geoffrey J, Hellman J, Ince K, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):361–370. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1911tr>
53. Qi Y, Wang H, Wu J, Wang R, Xu Q, Cui S, Liu Z. Microfluidic device provides new insights into impaired neutrophil transmigration in patients with sepsis. *Biosens Bioelectron*. 2024 Sep 15;260:116460. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116460>
54. Ma Y, Yang S, Chatterjee W, Meegan JE, Beard RS Jr, Yuan SY. Role of neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability. *Front Immunol*. 2019 May 9;10:1037. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01037>
55. Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, Bernardes-Souza B, Frank G, Persson O, Nakamura M, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production via interleukin-1 α and cathepsin G. *Arteriosclerosis Thrombus Vasc Biol*. 2018 Aug;38(8):1901–1912. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311150>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – д.м.н., академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, eLibrary SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, WoS ResearcherID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, eLibrary SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900, WoS ResearcherID: L-6049-2017

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Скопинцев Александр Михайлович – врач отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4817>, eLibrary SPIN: 3635-3780, AuthorID: 1096021, Scopus Author ID: 57305148000

Information about authors:

Oleg I. Kit – Dr. Sci. (Medicine), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director General of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, eLibrary SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, WoS ResearcherID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Nataliya D. Ushakova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, eLibrary SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900, WoS ResearcherID: L-6049-2017

Valerija A. Bandovkina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Yurij A. Fomenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Clinical Expertise Work, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Aleksandr M. Skopintsev – Doctor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4817>, eLibrary SPIN: 3635-3780, AuthorID: 1096021, Scopus Author ID: 57305148000

Участие авторов:

Кит О. И. – научное руководство, редактирование текста;
Франциянц Е. М. – научное руководство, написание исходного текста;
Ушакова Н. Д. – анализ и интерпретация данных;
Бандовкина В. А. – концепция исследования, доработка текста;
Фоменко Ю. А. – концепция исследования, доработка текста;
Скопинцев А. М. – концепция исследования, доработка текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific guidance, text editing;
Frantsiyants E. M. – scientific guidance, writing the source text;
Ushakova N. D. – data analysis and interpretation;
Bandovkina V. A. – research concept, text refinement;
Fomenko Yu. A. – research concept, text refinement;
Skopintsev a. m. – research concept, text refinement.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.