

Цитирование: Титов К. С., Греков Д. Н., Закурдаев Е. И., Лорие З. В., Паклина О. В., Гордиенко Е. Н. Значение клеток воспаления опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Злокачественные опухоли

ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОК ВОСПАЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.С. Титов^{1,2}, Д.Н. Греков^{1,3}, Е.И. Закурдаев¹, З.В. Лорие¹, О.В. Паклина¹, Е.Н. Гордиенко¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

В данном обзоре анализируется роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Описывается участие опухоль-ассоциированных макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток в инициации, пролиферации и метастазировании опухоли. Раскрываются методики оценки воспалительных клеток опухолевого микроокружения для выбора лекарственной терапии и прогнозирования лечебного ответа. Известно, что макрофаги стимулируют опухолевый рост, способствуя инвазии и метастазированию опухолевых клеток. Также и нейтрофилы являются представителями опухолевого микроокружения при различных злокачественных новообразованиях, способные вызывать местную иммуносупрессию. Влияние тучных клеток на усиление опухолевого роста пока еще спорно. Основная способность тучных клеток — это стимулирование неоангиогенеза, который усиливает опухолевую прогрессию.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевое микроокружение, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей в РФ и во всем мире. Данное заболевание стоит на первом месте по онкологической смертности у женщин (около 143000 смертей ежегодно в Европе) [1].

Диагностика рака молочной железы постоянно совершенствуется, все чаще опухоль удается выявить на ранних стадиях, когда возможно полное излечение заболевания. В России в 2018 г. рак молочной железы I–II стадии диагностирован в 71,2% случаев, тогда как в 2008 г. этот показатель составил 62,7% [2].

Не решена проблема рецидивирования опухоли после хирургического лечения. Так, по данным С.Е. Малыгина с соавт. [3], локорегиональные рецидивы наблюдаются в 3,9% случаев.

Прогнозирование риска развития рецидива и ответа на противоопухолевое лечение проводится по совокупности различных клинических и патоморфологических данных, среди которых размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень дифференцировки опухолевой ткани, статус гормональных рецепторов и HER-2, пролиферативная активность опухолевых клеток, клеточный состав микроокружения опухоли [4,5]. Одним из наиболее важных прогностических и предиктивных маркеров является клеточный состав микроокружения опухоли. На сегодняшний день подробно

исследованы опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, в том числе их взаимосвязь с клетками рака [6,7]. Перспективным направлением является изучение роли макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток в прогрессировании опухоли, и сегодня им уделяется довольно много внимания [8–10].

Данная работа освещает литературные данные о роли макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток в отношении риска развития рецидива и ответа на лечение при раке молочной железы с учетом проработанности данной темы в отечественной научной среде.

РОЛЬ МАКРОФАГОВ

Долгое время исследователи канцерогенеза не уделяли внимания особой роли макрофагов в развитии опухолей, так как их основной функцией считалась иммунная, в основном связанная с распознаванием, поглощением и уничтожением различных патогенов. Однако на сегодня уже ясно, что они являются далеко не последним звеном в прогрессии опухоли, в том числе рака молочной железы [8].

В последние два десятилетия ученые научились дифференцировать макрофагальные клетки. Макрофаги в зависимости от типа активации могут быть про- (M1) и противовоспалительными (M2). M1-макрофаги индуцируются цитокинами Th1-хелперами (интерферон IFN- γ , фактор некроза опухоли TNF), и именно они запускают воспалительную реакцию в ответ на различные патогены.

Противовоспалительные (M2) макрофаги активируются цитокинами Th²-хелперов (трансформирующий фактор роста — TGF-β1, интерлейкины IL-4, IL-13) и в опухолях являются участниками опухолевой прогрессии.

Обычно каждая субпопуляция внутриопухолевых макрофагов секретирует либо провоспалительные (IL-6), либо противовоспалительные (IL-10) цитокины. В исследовании обнаружено, что при самом неблагоприятном варианте рака молочной железы (тройном негативном) M2-макрофаги секретируют оба типа цитокинов, усиливающих агрессивность опухолевых клеток [11]. Выяснилось, что M2-макрофаги усиливают пролиферативную активность опухолевых клеток, ухудшают дифференцировку опухолевой ткани, способствуют неоангиогенезу и метастазированию опухоли, снижают экспрессию гормональных рецепторов и повышают экспрессию HER2 опухолевыми клетками, приводят к иммуносупрессии в опухоли через угнетение противоопухолевых CD8 + Т-лимфоцитов [12,13]. Повышение количества M2-макрофагов ассоциировано с поздними стадиями заболевания и, соответственно, неблагоприятным клиническим исходом [14].

В эксперименте доказано, что M2-макрофаги также повышают устойчивость к химиотерапевтическому лечению опухоли с использованием паклитаксела, доксорубина, этопозида, гемцитабина, циклофосфида, метотрексата, 5-фторурацила [13,15].

Популяция M2-макрофагов гетерогенна. Выделены так называемые мигрирующие и покоящиеся проопухолевые M2-макрофаги. Мигрирующие макрофаги в основном располагаются периваскулярно, тогда как покоящиеся чаще обнаруживаются вокруг опухолевых комплексов [16].

При типировании макрофагов наиболее чувствительным маркером для M2 является CD163, но для маркировки субпопуляций M2-макрофагов больше необходимы CD206, CD204 [17]. При реакции с CD206 хорошо выявляются покоящиеся макрофаги, но плохо — мигрирующие [16].

В рутинной практике часто используется маркер CD68, но он не разделяет макрофаги на субпопуляции и дополнительно экспрессируется фибробластами, гранулоцитами, дендритными клетками, эндотелиоцитами, что снижает его ценность при исследовании [18]. С другой стороны, в одном из исследований показано, что CD68 + макрофаги по сравнению с CD163 + клетками больше коррелируют с опухолевой прогрессией и снижением выживаемости больных [5].

Литвяковым Н.В. с соавторами [8] доказано, что повышенная экспрессия макрофагами хитиназоподобного белка YKL39 и лиганда хемокина CCL18 связана с улучшением 5-летней безметастатической выживаемости больных раком молочной железы, получавших неоадъювантную химиотерапию.

Вероятными хемокинами, способствующими повышению количества макрофагов в опухоли, являются CCL2, CCL5, макрофагальный колониестимулирующий фактор CSF-1, которые вырабатываются и раковыми, и опухолевыми стромальными клетками [19].

Ускорение роста опухоли посредством проопухолевых макрофагов реализуется синтезом макрофагами циклооксигеназы-2, которая повышает количество IL-10 и индол-амино-2,3-диоксигеназы, а они, в свою очередь, ингибируют продукцию IFN-γ и пролиферацию цитотоксических лимфоцитов [20].

Другой путь — усиление макрофагами, экспрессирующими рецепторы циклооксигеназы COX-2, пролиферации опухолевых клеток, экспрессирующих рецепторы эстрогена, прогестерона и глюкокортикоидов (MCF-7), а также гормонально-негативных опухолевых клеток, обладающих стволовым фенотипом (MDA-MB-231), что достигается активацией сигналов фосфоинозитид-3-киназы (PI3K/AKT) и ингибированием апоптоза за счет снижения проапоптотического белка BAX семейства белков регуляторов апоптоза BCL2 [21].

Стромальная инвазия опухолевых клеток посредством макрофагов достигается секрецией матриксных металлопротеиназ, цистеиновых катепсинов и сериновых протеаз, которые разрушают экстрацеллюлярный матрикс [13].

Проопухолевыми веществами, секретируемыми макрофагами, являются и кислый цистеиновый белок (остеонектин SPARC), CCL18, эпидермальный фактор роста (EGF), все они способствуют адгезии опухолевых клеток к фибронектину, усиливают инфильтрацию опухоли регуляторными Т-клетками, дестабилизируют экстрацеллюлярный матрикс [22,23].

Макрофаг-опосредованный неоангиогенез реализуется посредством эндотелиального фактора роста (VEGF) [24]. В экспериментах на мышах доказана значительная вариабельность активности этого белка. Так, в одних случаях развивается выраженная, но дисфункциональная васкулярная сеть, в других — немногочисленные и склонные к инвазии сосуды [25].

Изучение макрофагов и их связи с другими клетками опухолевого микроокружения и клетками рака постепенно открывает новые возможности терапевтического лечения больных.

Бифосфонаты, такие как золендроновая кислота, используемые в сочетании с гормональной терапией при лечении рака молочной железы, ингибируют опухолевые металлопротеиназы и уменьшают связь VEGF с его рецепторами на пролиферирующих эндотелиальных клетках, что в конечном итоге подавляет рост опухоли [25].

Введение мышам с моделированным раком молочной железы, толстой кишки и немелкоклеточным раком легкого вакцины на основе белка легумаина, который в большом количестве синтезируется макрофагами, в 62% случаев приводило к полному регрессу опухоли [27].

Терапевтический эффект доказан и при инфицировании мышей с раком молочной железы бактерией *Shigella flexneri*, которая, как известно, выделяет патогены, индуцирующие апоптоз макрофагов [28].

В экспериментах *in vivo* и *ex vivo* использование целлюлозы приводило к усилению пролиферации внутриопухолевых цитотоксических лимфоцитов за счет инги-

бирования циклооксигеназы-2 и обращения вспять ее макрофагально-опосредованных эффектов [20].

Блокирование передачи сигналов PI3K/AKT с помощью трансфекции аденовирусной siRNA/AKT1 в опухолевые клетки подавляет их пролиферативную активность, а этот путь, к слову, опосредуется COX-2 + макрофагами [21].

Ингибирование CD47 (рецептора «не ешь меня»), который экспрессируется опухолевыми клетками, приводит к усилению фагоцитоза клеток рака [29].

В условиях эксперимента истощение внутриопухолевых M2-макрофагов, а также их трансформация в M1-макрофаги, приводили к усилению эффективности таргетной терапии против HER2 [30].

РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ

Одним из важных элементов микроокружения рака молочной железы являются нейтрофилы, которые, как стало известно, ассоциированы с прогрессированием опухоли, развитием резистентности опухоли к терапевтическому лечению [9]. Выраженность инфильтрации опухоли нейтрофилами коррелирует с агрессивностью клеток рака, прогрессирующим течением заболевания и неблагоприятным клиническим исходом [31]. Наибольшее количество нейтрофилов выявляется при тройном негативном раке, а вот при гормонально-позитивных опухолях этих клеток в разы меньше.

Проопухолевая активность нейтрофилов обусловлена секрецией матричных металлопротеиназ MMP2 и 9, различных факторов воспаления, включая IL-1 β , CCL2–4, синтазы оксида азота (iNOS), а также образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) [31,32].

Трансформация спящих опухолевых клеток в пролиферативно-активные при участии нейтрофилов достигается активацией в опухолевых клетках α 3 β 1-интегрин в результате воздействия ламинина, образующегося за счет NET-протеаз, нейтрофильной эластазы и MMP-9 [33].

Одним из секретируемых нейтрофилами белков является онкостатин M, который, связываясь с одноименным рецептором, усиливает инвазивность и пролиферативную активность опухолевых клеток путем активации фосфорилированного сигнального преобразователя и активатора транскрипции STAT3 [34].

Проангиогенная активность опухоль-ассоциированных нейтрофилов, обусловлена секрецией матричных металлопротеаз, в частности MMP-9, которые противодействуют антиангиогенным молекулам и стимулируют высвобождение VEGF [35].

Наиболее важным механизмом развития химиорезистентности является выработка опухолевыми клетками воспалительных цитокинов, которые непосредственно воздействуют на раковые клетки и опосредованно моделируют опухолевое микроокружение [31].

Посредством хемотактических реакций между хемокиновыми рецепторами CXCR2 на нейтрофилах и лиган-

дами CXCL1–3,5–8 на опухолевых клетках реализуется сигнал, привлекающий в опухоль нейтрофилы.

Иммунотерапия может оказаться неэффективной из-за нейтрофилов в микроокружении опухоли, ведь эти воспалительные клетки продуцируют iNOS и аргиназу-1 в ответ на трансформирующий фактор роста TGF β , что приводит к снижению инфильтрации опухоли CD8 + Т-лимфоцитами [36]. Еще одним механизмом блокирования нейтрофилами пролиферации Т-клеток является модуляция сигналов PD-1, PD-L1 [37].

Привлечение в опухоль Т-регуляторных клеток, которые ингибируют противоопухолевые CD4 + Т-клетки, достигается секрецией проопухолевыми нейтрофилами CCL17 [38].

Исследуются терапевтические подходы по предотвращению проникновения нейтрофилов в опухоль, что приводит к уменьшению опухоли, выраженности васкуляризации, потенциала метастазирования опухоли. К ним относится блокирование IL-8 [39], CXCR-1, 2 [40].

РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

В вопросах канцерогенеза тучные клетки остаются менее изученными. Эти клетки всегда считались основными эффекторами при аллергических заболеваниях и в защите от инфекций. Но сегодня уже ясно, что и в онкологии тучные клетки имеют большое значение [41].

С одной стороны, тучные клетки в солидных опухолях ассоциированы с неоваскуляризацией и метастазированием, с другой — повышение их количества в опухоли и регионарных лимфоузлах приводит к улучшению результатов лечения [42].

Ангиогенез в опухоли посредством тучных клеток достигается секрецией ими гепариноподобных молекул, гистамина, различных факторов роста (эндотелиальный VEGF, тромбоцитарный PDGF, стволовой SCF, нейрональный NGF) [43]. Секретируемые тучными клетками металлопротеиназы, являясь протеолитическими элементами, способствуют ангиогенному и лимфогенному метастазированию опухоли.

В настоящее время доказано, что тучные клетки при раке кожи, раке молочной железы и раке шейки матки стимулируют опухолевый рост. В настоящее время продолжают исследования тучных клеток и при других злокачественных опухолях [44].

Опосредованная тучными клетками опухолевая прогрессия, вероятно, объясняется активацией сигнального пути SCF/C-kit (CD117), который инициирует пролиферацию опухолевых клеток [45]. Обнаруженная корреляция между повышенным уровнем IgE и снижением риска описанных выше опухолей стала основой для апробации новых методов лечения, основанных на IgE [42].

Что касается молочной железы, то надо понимать, что в норме количество тучных клеток в ткани этого органа значительно меньше, чем, например, в коже, и, тем не ме-

нее, эти клетки имеют большое значение при развитии рака [46]. Степень инфильтрации первичной опухоли рака молочной железы тучными клетками позитивно коррелирует с экспрессией опухолевыми клетками рецепторов эстрогена и прогестерона. Вероятно, это обусловлено усилением транскрипции гена ESR1. В этой связи вполне логично, что наибольшее количество тучных клеток выявляется именно при люминальных гормонзависимых подтипах опухоли [42,47].

На ранних стадиях рака молочной железы основное количество тучных клеток без признаков дегрануляции, триптаза-позитивные и располагаются в основном перитуморально. При прогрессировании опухоли тучные клетки распределяются по ее строме [48]. На поздних стадиях рака можно сказать только о повышении количества α -SMA + фибробластов и уменьшении CD34 + клеток, что, скорее всего, опосредуется продуктами дегрануляции тучных клеток, в том числе триптазой [49].

Важно заметить, что дегрануляцию тучных клеток очень сложно оценить в послеоперационных образцах первичной опухоли. Кроме того, медиаторы тучных клеток могут продуцироваться и без дегрануляции. Таким образом, сам по себе статус дегрануляции тучных клеток не определяет их участие в моделировании злокачественной опухоли.

Постепенно изучаются типы и онкогенность различных тучных клеток. KIR2DL4 + /триптаза + тучные клетки, особенно при взаимодействии с HLA-G + клетками рака, в большей степени участвуют в процессах прогрессирования и метастазирования опухоли, чем остальные [50].

Столь немногочисленные работы по тучным клеткам уже дают свои плоды в отношении терапевтического лечения рака молочной железы. Так, в экспериментах на мышах с моделированным раком молочной железы блокада рецепторов CD117 антителами приводила к существенному уменьшению опухолевой прогрессии [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день вполне очевиден тот факт, что роль опухоли-ассоциированных макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток при злокачественных опухолях, в том числе при раке молочной железы, пока недостаточно полноценно изучена, но научные исследования в данном направлении ведутся, и они очень важны и практически значимы.

Как минимум, предстоит детально выяснить влияние макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток на опухолевые клетки и на клетки опухолевого микроокружения, это может стать основой для новых методов лекарственной и лучевой терапии.

Подобные научные исследования активно проводятся за рубежом, в России они преимущественно представлены анализом мировой литературы, а оригинальные работы по макрофагам, нейтрофилам и тучным клеткам опухолевого микроокружения единичны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Константин С. Титов, д. м. н., профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени акад. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ведущий научный сотрудник, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

Дмитрий Н. Греков, к. м. н., заместитель главного врача по онкологии, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, доцент кафедры хирургии хирургического факультета, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Евгений И. Закурдаев, к. м. н., врач-патологоанатом, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

Зоя В. Лорие, врач-онколог консультативно-диагностического центра, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

Оксана В. Паклина, д. м. н., профессор, заведующая патологоанатомическим отделением, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

Елена Н. Гордиенко, к. м. н., врач-патологоанатом, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва, Россия

For citation: Titov K. S., Grekov D. N., Zakurdaev E. I., Lorie Z. V., Paklina O. V., Gordienko E. N. Role of tumor microenvironment inflammation cells in breast cancer. *Malignant Tumors*,

ROLE OF TUMOR MICROENVIRONMENT INFLAMMATION CELLS IN BREAST CANCER

K. S. Titov^{1,2}, D. N. Grekov^{1,3}, E. I. Zakurdaev¹, Z. V. Lorie¹, O. V. Paklina¹, E. N. Gordienko¹

¹ *City Clinical Hospital named after. S. P. Botkin, Moscow, Russia*

² *Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

³ *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia*

This review evaluates the role of the tumor microenvironment of breast cancer focusing on the evidence showing that tumor-associated macrophages, neutrophils, and mast cells directly participate in tumor initiation, proliferation, and metastasizing. This study also describes microenvironment cells pathologic assessment relevant for prognostication and treatment decision. Tumor-associated macrophages stimulate breast tumor progression, including tumor cell growth, invasion and metastasizing. Tumor-associated neutrophils are more prevalent in patients with severe disease or resistance to treatment and it can be explained by their pro-tumor / immunosuppressive characteristics. The contribution of mast cells to tumor development and progression appears to be a controversial area of research. The ability of mast cells to promote angiogenesis is viewed as a key process in promoting tumor development. However, elevated level of mast cells at tumor sites seems to be connected with improved outcomes.

Keywords: breast cancer, tumor microenvironment, macrophages, neutrophils, mast cells.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was performed without external funding.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Konstantin S. Titov, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and X-ray Radiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Leading Researcher in Oncology, City Clinical Hospital named after S. P. Botkin, Moscow, Russia

Dmitry N. Grekov, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology, City Clinical Hospital named after. S.P. Botkin, Associate Professor, Department of Surgery, Faculty of Surgery Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Evgeniy I. Zakurdaev, MD, PhD, Pathologist, City Clinical Hospital named after. S. P. Botkin, Moscow, Russia

Zoya V. Lorie, Oncologist at the Consultative and Diagnostic Center, City Clinical Hospital named after S. P. Botkin, Moscow, Russia

Oksana V. Paklina, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital named after S. P. Botkin, Moscow, Russia

Elena N. Gordienko, MD, PhD, Pathologist, City Clinical Hospital named after S. P. Botkin, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 ; 127 : 2893–917.
2. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2021. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>.
3. Малыгин С.Е., Малыгин Е.Н., Петерсон С.Б., Протасов А.В., Бенеvский А.В. Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. *Вестник РГМУ*. 2013 ; 4 : 24–7.
4. Titov K.S., Oganesyan A.P., Rotin D.L., Ryabchickov D.A., Lepkova N.V. The tumor stem cells in breast cancer. The role in pathogenesis and approaches to therapy. *Malignant Tumours* 2016 ; 2 : 22–27.

5. Medrek C., Pontén F., Jirström K., Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2012 ; 12 : 306. doi: 10.1186/1471-2407-12-306.
6. Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Шамилов Ф.А., Чантурия Н.В., Желтиков С.Д., Тупицын Н.Н. Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных). *Креативная хирургия и онкология*. 2021 ; 11 (4) : 328–336.
7. Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Heppner B.I., Weber K.E. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018 ; 19 : 40–50.
8. Литвяков Н.В., Цыганов М.М., Ибрагимов М.К., Дерюшева И.В., Казанцева П.В., Митрофанова И.В. и др. Экспрессия макрофаг-ассоциированных генов в опухоли молочной железы: связь с опухолевой прогрессией. *Сибирский онкологический журнал*. 2017 ; 16 (6) : 47–56. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-47-56.
9. Голубцова А.К., Кантышева Е.Б., Новоселова А.В., Попугайло М.В. Нейтрофилы как факторы, которые способны стимулировать и тормозить развитие рака. Роль нейтрофилов в метастазировании, прогнозе и возможные точки для терапевтических вмешательств. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2022 ; 4 : 10–15.
10. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Авдалян А.М. и др. Тучные клетки и опухолевый рост. *Сибирский онкологический журнал*. 2011 ; 4 (46) : 59–63.
11. Pe K.C.S., Saetung R., Yodsurang V., Chaotham C., Suppipat K., Chanvorachote P. et al. Triple-negative breast cancer influences a mixed M1 / M2 macrophage phenotype associated with tumor aggressiveness. *PLoS ONE*. 2022 ; 17 (8) : e0273044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273044>.
12. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010 ; 141 : 39–51.
13. Si-Qi Qiu, Stijn J.H. Waaijers, Mieke C. Zwager, Elisabeth G.E.de Vries, Bertvan der Vegt, Carolien P. Schrödera Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player? *Cancer Treatment Reviews*. 2018 ; 70 : 178–189. doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.010.
14. Campbell M.J., Tonlaar N.Y., Garwood E.R., Huo D., Moore D.H., Khramtsov A.I. et al. Proliferating macrophages associated with high grade, hormone receptor negative breast cancer and poor clinical outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 ; 128 (3) : 703–711. doi: 10.1007/s10549-010-1154-y.
15. Shiao S.L., Ruffell B., DeNardo D.G., Faddegon B.A., Park C.C., Coussens L.M. Th2-polarized CD4 (+) T cells and macrophages limit efficacy of radiotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2015 ; 3 : 518–525.
16. Laoui D., Movahedi K., Van Overmeire E., Van den Bossche J., Schouppe E., Mommer C. et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer: distinct subsets, distinct functions. *Int J Dev Biol*. 2011 ; 55 (7–9) : 861–7. doi: 10.1387/ijdb.113371dl.
17. Miyasato Y., Shiota T., Ohnishi K., Pan C., Yano H., Horlad H. et al. High density of CD204-positive macrophages predicts worse clinical prognosis in patients with breast cancer. *Cancer Sci*. 2017 ; 108 (8) : 1693–1700. doi: 10.1111/cas.13287.
18. Mohammed Z.M., Going J.J., Edwards J., Elsberger B., Doughty J.C., McMillan D.C. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer*. 2012 ; 107 (5) : 864–73. doi: 10.1038/bjc.2012.347.
19. Qian B.Z., Zhang H., Li J., He T., Yeo E.J., Soong D.Y. et al. FLT1 signaling in metastasis-associated macrophages activates an inflammatory signature that promotes breast cancer metastasis. *J Exp Med*. 2015 ; 212 (9) : 1433–48. doi: 10.1084/jem.20141555.
20. Muthuswamy R., Okada N.J., Jenkins F.J., McGuire K., McAuliffe P.F. et al. Epinephrine promotes COX-2-dependent immune suppression in myeloid cells and cancer tissues. *Brain Behav Immun*. 2017 ; 62 : 78–86. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.008.
21. Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2009 ; 9 (4) : 239–52. doi: 10.1038/nrc2618.
22. Sangaletti S., Di Carlo E., Gariboldi S., Miotti S., Cappetti B., Parenza M. et al. Macrophage-derived SPARC bridges tumor cell-extracellular matrix interactions toward metastasis. *Cancer Res*. 2008 ; 68 : 9050–9059.
23. Chen J., Yao Y., Gong C., Yu F., Su S., Liu B. et al. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3. *Cancer Cell*. 2011 ; 19 : 541–555.
24. Roh-Johnson M., Bravo-Cordero J.J., Patsialou A., Sharma V.P., Guo P., Liu H. et al. Macrophage contact induces RhoA GTPase signaling to trigger tumor cell intravasation. *Oncogene*. 2014 ; 33 (33) : 4203–12. doi: 10.1038/onc.2013.377.
25. Stockmann C., Doedens A., Weidemann A., Zhang N., Takeda N., Greenberg J.I., Cheresch D.A., Johnson R.S. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. *Nature*. 2008 ; 456 : 814–18.
26. Junankar S., Shay G., Jurczyk J., Ali N., Down J., Pocock N. et al. Real-time intravital imaging establishes tumor-associated macrophages as the extraskelatal target of bisphosphonate action in cancer. *Cancer Discov*. 2015 ; 5 (1) : 35–42. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0621.

27. Luo Y., Zhou H., Krueger J., Kaplan C., Lee S.H., Dolman C. et al. Targeting tumor-associated macrophages as a novel strategy against breast cancer. *J Clin Invest.* 2006 ; 116 (8) : 2132–2141. doi: 10.1172/JCI27648.
28. Galmbacher K., Heisig M., Hotz C., Wischhusen J., Galmiche A., Bergmann B. et al. Shigella mediated depletion of macrophages in a murine breast cancer model is associated with tumor regression. *PLoS One.* 2010 ; 5 (3) : e9572. doi: 10.1371/journal.pone.0009572.
29. Willingham S.B., Volkmer J.P., Gentles A.J., Sahoo D., Dalerba P., Mitra S.S. et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 ; 109 : 6662–6667.
30. Xu M., Liu M., Du X., Li S., Li H., Li X. et al. Intratumoral delivery of IL-21 overcomes anti-Her2 / Neu resistance through shifting tumor-associated macrophages from M2 to M1 phenotype. *J Immunol.* 2015 ; 194 : 4997–5006.
31. Wu L., Saxena S., Goel P., Prajapati D.R., Wang C., Singh R.K. Breast Cancer Cell-Neutrophil Interactions Enhance Neutrophil Survival and Pro-Tumorigenic Activities. *Cancers (Basel).* 2020 ; 12 (10) : 2884. doi: 10.3390/cancers12102884.
32. Li Y., Cao X., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M. Neutrophil extracellular traps formation and aggregation Orchestrate induction and resolution of sterile crystal-mediated inflammation. *Front. Immunol.* 2018 ; 9 : 1559. doi: 10.3389/fimmu.2018.01559.
33. Albregues J., Shields M.A., Ng D. et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science.* 2018 ; 361 (6409) : eaao4227. doi: 10.1126/science.aao4227.
34. 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 ; 65 (19) : 8896–904. doi: 10.1158/0008-5472.
35. Soto-Perez-de-Celis E., Chavarri-Guerra Y., Leon-Rodriguez E., Gamboa-Dominguez A. Tumor-Associated Neutrophils in Breast Cancer Subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 ; 18 (10) : 2689–2693. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2689.
36. Ocana A., Nieto-Jiménez C., Pandiella A., Templeton A.J. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer.* 2017 ; 16 (1) : 137. doi: 10.1186/s12943-017-0707-7.
37. He G., Zhang H., Zhou J. et al. Peritumoural neutrophils negatively regulate adaptive immunity via the PD-L1 / PD-1 signalling pathway in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015 ; 34 (141) : <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0256-0>.
38. Mishalian I., Bayuh R., Eruslanov E., Michaeli J., Levy L., Zolotarov L. et al. Neutrophils recruit regulatory T-cells into tumors via secretion of CCL17 - a new mechanism of impaired antitumor immunity. *Int J Cancer.* 2014 ; 135 (5) : 1178–86. doi: 10.1002/ijc.28770.
39. Huang S., Mills L., Mian B., Tellez C., McCarty M., Yang X.D. et al. Fully humanized neutralizing antibodies to interleukin-8 (ABX-IL8) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis of human melanoma. *Am J Pathol.* 2002 ; 161 (1) : 125–34. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64164-8.
40. Singh S., Sadanandam A., Nannuru K.C., Varney M.L., Mayer-Ezell R., Bond R. et al. Small-molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human melanoma growth by decreasing tumor cell proliferation, survival, and angiogenesis. *Clin Cancer Res.* 2009 ; 15 (7) : 2380–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2387.
41. Marshall J.S., Portales-Cervantes L., Leong E. Mast Cell Responses to Viruses and Pathogen Products. *Int J Mol Sci.* 2019 ; 20 (17) : 4241. doi: 10.3390/ijms20174241.
42. Hanes M.R., Giacomantonio C.A., Marshall J.S. Mast Cells and Skin and Breast Cancers: A Complicated and Microenvironment-Dependent Role. *Cells.* 2021 ; 10 (5) : 986. doi: 10.3390/cells10050986.
43. McHale C., Mohammed Z., Gomez G. Human Skin-Derived Mast Cells Spontaneously Secrete Several Angiogenesis-Related Factors. *Front Immunol.* 2019 ; 10 : 1445. doi: 10.3389/fimmu.2019.01445.
44. Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H., Karagiannis S.N., Ahlstedt S., Malmstrom H. et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology.* 2016 ; 5 : e1154250. doi: 10.1080/2162402X.2016.1154250.
45. Das Roy L., Curry J.M., Sahraei M., Besmer D.M., Kidiyoor A., Gruber H.E., Mukherjee P. Arthritis augments breast cancer metastasis: Role of mast cells and SCF / c-Kit signaling. *Breast Cancer Res.* 2013 ; 15 : 32. doi: 10.1186/bcr3412.
46. Samoszuk M., Corwin M.A. Mast cell inhibitor cromolyn increases blood clotting and hypoxia in murine breast cancer. *Int. J. Cancer.* 2003 ; 107 : 159–163. doi: 10.1002/ijc.11340.
47. Majorini M.T., Cancila V., Rigoni A., Botti L., Dugo M., Triulzi T. et al. Infiltrating mast cell-mediated stimulation of estrogen receptor activity in breast cancer cells promotes the luminal phenotype. *Cancer Res.* 2020 ; 80 : 2311–24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3596.
48. Carpenco E., Ceașu R.A., Cimpean A.M., Gaje P.N., Șaptefrați L., Fulga V. et al. Mast Cells as an Indicator and Prognostic Marker in Molecular Subtypes of Breast Cancer. *In Vivo.* 2019 ; 33 (3) : 743–748. doi: 10.21873/invivo.11534.
49. Cimpean A.M., Tamma R., Ruggieri S., Nico B., Toma A., Ribatti D. Mast cells in breast cancer angiogenesis. *Crit Rev. Oncol.* 2017;115:23-26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.04.009.

50. Ueshima C., Kataoka T.R., Hirata M., Furuhashi A., Suzuki E., Toi M. et al. The killer cell Ig-like receptor 2DL4 expression in human mast cells and its potential role in breast cancer invasion. *Cancer Immunol. Res.* 2015;3:871-880. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0199.
51. Kuonen F., Laurent J., Secondini C., Lorusso G., Stehle J.C., Rausch T. et al. Inhibition of the Kit ligand/c-Kit axis attenuates metastasis in a mouse model mimicking local breast cancer relapse after radiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:4365-4374. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3028.