

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-67-73>

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 «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Лорие Зоя Викторовна zoelorie@mail.ru

В данном обзоре анализируется роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Описывается участие опухоли-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.

Для цитирования: Титов К.С., Греков Д.Н., Закурдаев Е.И. и соавт. Значение клеток воспаления опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(1):67–73. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-67-73>

Importance 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 S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 52 nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, 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

For citation: Titov K.S., Grekov D.N., Zakurdaev E.I., et al. Importance of tumor microenvironment inflammation cells in breast cancer. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(1): 67–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-67-73>

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- β 1, 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, доксорубицина, эпозотида, 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 опухоль-инфильтрирующими стромальными клетками [19].

Ускорение роста опухоли посредством проопухолевых макрофагов реализуется синтезом макрофагами циклооксигеназы-2, которая повышает количество IL-10 и индоламин-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 целекоксиба 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 матриксных 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 $\alpha 3 \beta 1$ -интегрина в результате воздействия ламинина, образующегося за счет NET-протеаз, нейтрофильной эластазы и MMP-9 [33].

Одним из секретируемых нейтрофилами белков является онкостатин М, 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 матриксных 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 продолжаются 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 менее, 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 опухоль-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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
2. Клинические рекомендации. Рак молочной железы, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 (дата размещения: 28.01.2021).
Clinical Guidelines. Breast cancer, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 (posting date: 28.01.2021). (In Russ.)
3. Малыгин С.Е., Малыгин Е.Н., Петерсон С.Б. и соавт. Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. *Вестник РГМУ* 2013;4:24–27. Malygin S.E., Malygin E.N., Peterson S.B., et al. Local and regional recurrences after mastectomy with immediate reconstruction in breast cancer patients. *Bulletin of RSMU* 2013;4:24–27. (In Russ.)
4. Титов К.С., Оганесян А.П., Ротин Д.А. и соавт. Опухолевые стволовые клетки при раке молочной железы. Роль в патогенезе и подходы к терапии. *Злокачественные опухоли* 2016;2:22–27.
Titov K.S., Oganesyanyan A.P., Rotin D.L., et al. The tumor stem cells in breast cancer. The role in pathogenesis and approaches to therapy. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2016;2:22–27. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-22-27>
5. Medrek C., Pontén F., Jirstrom 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-306>
6. Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Шамилов Ф.А. и соавт. Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных). *Креативная хирургия и онкология* 2021;11(4):328–336.
Ryabchikov D.A., Chulkova S.V., Shamilov F.A., et al. Intratumoural effector cell subpopulations in breast cancer: a literature review and own data report. *Creative Surgery and Oncology* 2021;11(4):328–336. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>
7. Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X)
8. Литвяков Н.В., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К. и соавт. Экспрессия макрофаг-ассоциированных генов в опухоли молочной железы: связь с опухолевой прогрессией. *Сибирский онкологический журнал* 2017;16(6):47–56.
Litviakov N.V., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., et al. Expression of macrophage-associated genes in breast tumors: relation to tumor progression. *Siberian journal of oncology* 2017;16(6):47–56. (In Russ.). <https://doi.org/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.
Golubtsova A.K., Kantysheva E.B., Novoselova A.V., Popugaylo M.V. Neutrophils as factors that can stimulate and prevent the development of cancer. The role of neutrophils in metastasis, prognosis and possible points for therapeutic interventions. *Scientific review. Medical Sciences* 2022;4:10–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/srms.1264>
10. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М. и соавт. Тучные клетки и опухолевый рост. *Сибирский онкологический журнал* 2011;4(46):59–63.
Lazarev A.F., Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., et al. Mast cells and tumor growth. *Siberian journal of oncology* 2011;4(46):59–63. (In Russ.)
11. Pe K.C. S., Saetung R., Yodsurang V., 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(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014>
13. Qiu S.Q., Waajjera S.J. H., Zwager M.C., et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player? *Cancer Treat Rev* 2018;70:178–189. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.010>
14. Campbell M.J., Tonlaar N.Y., Garwood E.R., 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. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1154-y>
15. Shiao S.L., Ruffell B., DeNardo D.G., et al. TH2-polarized CD4(+) T cells and macrophages limit efficacy of radiotherapy. *Cancer Immunol Res* 2015;3(5):518–525. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0232>
16. Laoui D., Movahedi K., Van Overmeire E., et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Distinct subsets, distinct functions. *Int J Dev Biol* 2011;55(7–9):861–7. <https://doi.org/10.1387/ijdb.113371dl>
17. Miyasato Y., Shiota T., Ohnishi K., et al. High density of CD204-positive macrophages predicts worse clinical prognosis in patients with breast cancer. *Cancer Sci* 2017;108(8):1693–1700. <https://doi.org/10.1111/cas.13287>

18. Mohammed Z.M. A., Going J.J., Edwards J., et al. 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. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.347>
19. Qian B.Z., Zhang H., Li J., 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. <https://doi.org/10.1084/jem.20141555>
20. Muthuswamy R., Okada N.J., Jenkins F.J., et al. Epinephrine promotes COX-2-dependent immune suppression in myeloid cells and cancer tissues. *Brain Behav Immun* 2017;62:78–86. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1038/nrc2618>
22. Sangaletti S., Di Carlo E., Gariboldi S., et al. Macrophage-derived SPARC bridges tumor cell-extracellular matrix interactions toward metastasis. *Cancer Res* 2008;68(21):9050–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1327>
23. Chen J., Yao Y., Gong C., et al. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3. *Cancer Cell* 2011;19(4):541–555. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.02.006>
24. Roh-Johnson M., Bravo-Cordero J.J., Patsialou A., et al. Macrophage contact induces RhoA GTPase signaling to trigger tumor cell intravasation. *Oncogene* 2014;33(33):4203–12. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.377>
25. Stockmann C., Doedens A., Weidemann A., et al. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. *Nature* 2008;456(7223):814–8. <https://doi.org/10.1038/nature07445>
26. Junankar S., Shay G., Jurczyk J., et al. Real-time intravital imaging establishes tumor-associated macrophages as the extraskeletal target of bisphosphonate action in cancer. *Cancer Discov* 2015;5(1):35–42. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0621>
27. Luo Y., Zhou H., Krueger J., et al. Targeting tumor-associated macrophages as a novel strategy against breast cancer. *J Clin Invest* 2006;116(8):2132–2141. <https://doi.org/10.1172/JCI27648>
28. Galmbacher K., Heisig M., Hotz C., et al. Shigella mediated depletion of macrophages in a murine breast cancer model is associated with tumor regression. *PLoS One* 2010;5(3):e9572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009572>
29. Willingham S.B., Volkmer J.P., Gentles A.J., 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(17):6662–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121623109>
30. Xu M., Liu M., Du 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(10):4997–5006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402603>
31. Wu L., Saxena S., Goel P., et al. Breast cancer cell-neutrophil interactions enhance neutrophil survival and pro-tumorigenic activities. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2884. <https://doi.org/10.3390/cancers12102884>
32. Li Y., Cao X., Liu Y., et al. Neutrophil extracellular traps formation and aggregation Orchestrate induction and resolution of sterile crystal-mediated inflammation. *Front Immunol* 2018;9:1559. <https://doi.org/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):ea404227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>
34. Queen M.M., Ryan R.E., Holzer R.G., et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression. *Cancer Res* 2005;65(19):8896–904. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1734>
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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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., 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. <https://doi.org/10.1002/ijc.28770>
39. Huang S., Mills L., Mian B., 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64164-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64164-8)
40. Singh S., Sadanandam A., Nannuru K.C., 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01445>
44. Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H., et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology* 2016;5(6):e1154250. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1154250>
45. Das Roy L., Curry J.M., Sahraei M., et al. Arthritis augments breast cancer metastasis: Role of mast cells and SCF/c-Kit signaling. *Breast Cancer Res* 2013;15(2):R32. <https://doi.org/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(1):159–63. <https://doi.org/10.1002/ijc.11340>
47. Majorini M.T., Cancila V., Rigoni A., et al. Infiltrating mast cell-mediated stimulation of estrogen receptor activity in breast cancer cells promotes the luminal phenotype. *Cancer Res* 2020;80(11):2311–2324. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3596>
48. Carpenco E., Ceaușu R.A., Cimpean A.M., et al. Mast cells as an indicator and prognostic marker in molecular subtypes of breast cancer. *In Vivo* 2019;33(3):743–748. <https://doi.org/10.21873/invivo.11534>
49. Cimpean A.M., Tamma R., Ruggieri S., et al. Mast cells in breast cancer angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;115:23–26. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.04.009>
50. Ueshima C., Kataoka T.R., Hirata 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(8):871–80. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0199>
51. Kuonen F., Laurent J., Secondini C., 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(16):4365–74. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3028>

Вклад авторов

К. С. Титов: сбор данных, редактирование текста статьи;
Д. Н. Греков: сбор данных, редактирование текста статьи;
Е. И. Закурдаев: написание текста статьи;
З. В. Лорие: сбор данных;
О. В. Паклина: написание текста статьи;
Е. Н. Гордиенко: сбор данных

ORCID авторов

Титов Константин Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
Греков Дмитрий Николаевич
<https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>
Закурдаев Евгений Иванович
<https://orcid.org/0000-0001-8613-9609>
Лорие Зоя Викторовна
<https://orcid.org/0000-0002-4698-7184>
Паклина Оксана Владимировна
<https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>
Гордиенко Елена Николаевна
<https://orcid.org/0000-0003-4021-9085>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 20.06.2023,
 прошла рецензирование 23.08.2023,
 принята в печать 30.08.2023

Authors' contribution

K. S. Titov: collection data, article editing;
D. N. Grekov: collection data, article editing;
E. I. Zakurdaev: article writing;
Z. V. Lorie: collection data;
O. V. Paklina: article writing;
E. N. Gordienko: collection data

ORCID of authors

Titov Konstantin Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
Grekov Dmitrii Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>
Zakurdaev Evgenii Ivanovich
<https://orcid.org/0000-0001-8613-9609>
Lorie Zoya Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0002-4698-7184>
Paklina Oksana Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>
Gordienko Elena Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0003-4021-9085>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.