

УДК 616-006.04

## НЕЙТРОФИЛЫ КАК ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ СПОСОБНЫ СТИМУЛИРОВАТЬ И ТОРМОЗИТЬ РАЗВИТИЕ РАКА. РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ, ПРОГНОЗЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ТОЧКИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Голубцова А.К., Кантышева Е.Б., Новоселова А.В., Попугайло М.В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Екатеринбург, e-mail: golubtsova.ak@mail.ru

В данном обзоре приводится накопленная актуальная информация о роли нейтрофилов в патогенезе онкологических заболеваний. Показано, что нейтрофилы вносят неоднозначный, однако значительный вклад в развитие опухолевого процесса: с одной стороны, они способствуют росту опухоли, ее метастазированию и инвазии, а также поддерживают опухолевый ангиогенез, содействуя распространению заболевания, но, с другой стороны, нейтрофилы сдерживают и ограничивают рост опухоли за счет экспрессируемых факторов некроза опухоли, активных форм кислорода и индукции различных хемокинов и цитокинов. Данная противоречивость в эффектах нейтрофилов создает проблемы в оценке их истинной роли в онкогенезе. Нейтрофильные внеклеточные ловушки, обнаруживаемые в слюне, сыворотке крови и опухолевой ткани, и отношение нейтрофилов к лимфоцитам в крови может указывать на степень злокачественности опухоли и иметь большое прогностическое значение. На сегодняшний день нейтрофилы, а также воздействие на их метаболические пути являются перспективным направлением в иммунотерапии рака: например воздействие на нейтрофил-опосредованный ангиогенез может достоверно подавлять рост опухолей, снижать гипоксию ткани и уменьшать инфильтрацию нейтрофилов.

**Ключевые слова:** нейтрофилы, рак, внеклеточные ловушки, метастазирование, биомаркеры, терапия онкологических заболеваний

## 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

Golubtsova A.K., Kantysheva E.B., Novoselova A.V., Popugaylo M.V.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, e-mail: golubtsova.ak@mail.ru

This review provides the currently accumulated up-to-date information on the role of neutrophils in the pathogenesis of oncological diseases. It has been shown that neutrophils make an ambiguous, but significant contribution to the development of the tumor process: on the one hand, they promote tumor growth, metastasis and invasion, and also support tumor angiogenesis, contributing to the spread of the disease, but, on the other hand, neutrophils restrain and limit tumor growth due to expressed tumor necrosis factors, active forms oxygen and induction of various chemokines and cytokines. This inconsistency in the effects of neutrophils creates problems in assessing their true role in oncogenesis. Neutrophil extracellular traps found in saliva, blood serum and tumor tissue, and the ratio of neutrophils to lymphocytes in the blood may indicate the degree of malignancy of the tumor and have great prognostic value. To date, neutrophils, as well as exposure to their metabolic pathways, are a promising direction in cancer immunotherapy: for example, exposure to neutrophil-mediated angiogenesis can significantly suppress tumor growth, reduce tissue hypoxia and reduce neutrophil infiltration.

**Keywords:** neutrophils, cancer, extracellular traps, metastasis, biomarkers, cancer therapy

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смерти во всем мире и, следовательно, серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Заболеваемость раком оценивается примерно в 19,3 млн новых случаев в 2020 г. с уровнем смертности примерно в 10 млн случаев [1].

Нейтрофилы считаются мощными эффекторными клетками, вызывающими врожденный защитный ответ против различных патогенов. Нейтрофилы являются наиболее распространенными циркулирующими лейкоцитами, на их долю приходится 50–70% клеток крови. Нейтрофилы представляют собой первую линию защиты от инфекций, поэтому они быстро поступают из кровотока в место повреждения, где

уничтожают патогены путем фагоцитоза, дегрануляции и высвобождения внеклеточных ловушек (NETs) [2].

С другой стороны, нейтрофилы являются существенной частью микроокружения опухоли, при этом показано, что они способны стимулировать рост опухолей. Данное противоречие имеет как теоретическое, так и существенное практическое значение, так как требует осмысления роли нейтрофилов в канцерогенезе, а также требует учитывать их роль при планировании лечения [3].

### Материалы и методы исследования

Произведен поиск литературы за последние 10 лет по специальным медицинским статьям в Pubmed, Cochrane library,

Medline и др. с включением ключевых слов: Neutrophils, cancer, tumor, neutrophil to lymphocyte ratio, NETosis, tumor association, neutrophil (PMN) function, neutrophil extravasation, extracellular matrix (ECM), chemotactic gradients.

Цель исследования – оценить соотношение онкогенных и антионкогенных потенциалов нейтрофилов в условиях канцерогенеза, оценить роль нейтрофилов в прогнозе развития онкологических заболеваний и в эффективности их лечения.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### *Роль нейтрофилов в развитии рака*

Долгое время функциональное разнообразие нейтрофилов упускалось из виду по сравнению с другими миелоидными клетками, однако в нескольких исследованиях недавно была показана высокая гетерогенность среди них, а также их пластичность. Было показано, что, даже если активация нейтрофилов вызывает повреждение окружающих тканей, высвобождая активные формы кислорода и протеолитические ферменты, данные клетки, тем не менее, имеют решающее значение для регенерации тканей. Это связано с тем, что нейтрофилы способны продуцировать факторы роста и проангиогенные белки, которые способствуют ревазуляризации, а также индуцировать рекрутирование макрофагов, что в свою очередь поддерживает и ускоряет восстановление тканей [3].

Вследствие таких противоположных функций роль нейтрофилов в развитии рака неоднозначна. Нейтрофилы реагируют на различные медиаторы, высвобождаемые в микроокружении опухоли, что приводит к активации их либо противоопухолевых, либо проопухолевых фенотипов. Данная нейтрофильная пластичность обусловлена влиянием трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ),  $\beta$ -интерфероном (ИФН- $\beta$ ), ИЛ-35, а также концентрацией цитокинов и кислорода в микроокружении опухоли [4].

Нейтрофилы N1 характеризуются высокой экспрессией иммуноактивирующих хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), который активирует специальные рецепторы, способные распознавать злокачественную клетку и блокирующие ее дальнейшее деление, а также способствующие ее некрозу [5]; молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которая, например, в модели ксенотрансплантата меланомы способствует агрегации и удержанию Т-клеток в опухолевой нише посредством связывания с  $\beta$ 2-интегрином

LFA-1, что приводит к улучшению иммунного контроля и потенциально ограничивает развитие опухоли [6]; рецепторный белок Fas, содержащий внутриклеточный домен смерти и участвующий в запрограммированном механизме апоптоза [7]. Противоопухолевая активность нейтрофилов N1 связана с прямым уничтожением опухолевых клеток путем выработки активных форм кислорода (АФК) и оксида азота или индукцией апоптоза, связанного с активацией Fas/TRAIL. Другие механизмы включают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и активацию функции Т-клеток [8].

В других исследованиях было показано, что нейтрофилы N2 играют проопухолевую роль с помощью нескольких механизмов. Они способствуют развитию опухоли путем выработки активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (RNS), а также стимуляции пролиферации опухолевых клеток путем секреции нейтрофильной эластазы (NE), способствующей усилению инвазии опухолей, прогрессированию метастазов [9] и секреции матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9), активирующей факторы роста pro-TGF- $\beta$  и TNF- $\alpha$ . [10]. Нейтрофилы N2 работают в качестве опухолевых промоторов и экспрессируют хемокины CC и CXС, обладающие ангиогенным эффектом, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и рецептор CXCR4, которому принадлежит ключевая роль в процессах проникновения клеток опухоли сквозь межклеточные барьеры [11].

Таким образом, с одной стороны, молекулярно одним из первых механизмов, посредством которых нейтрофилы способствуют росту опухоли, является высвобождение АФК, которые, в свою очередь, вызывают повреждение ДНК, что лежит в основе развития рака, пролиферации клеток и увеличения мутационной нагрузки.

С другой стороны, нейтрофилы способствуют отделению опухолевых клеток от базальной мембраны, ингибируя начальные фазы канцерогенеза. Гипероксическое микроокружение ограничивает накопление нейтрофилов в опухолях, но инфильтрирующие опухоль нейтрофилы демонстрируют высокий противоопухолевый потенциал из-за повышенного высвобождения АФК, которые ограничивают пролиферацию опухолевых клеток и индуцируют апоптоз [12]. Возможно, что столь разнонаправленное действие АФК связано с различным количеством продуцируемых АФК нейтрофилами. С одной стороны, при низких уровнях АФК способствует выживанию раковых клеток, поскольку прогрессирование клеточного

цикла, вызванное факторами роста и рецепторными тирозинкиназами (RTK), требует АФК для активации [13]. С другой стороны, высокий уровень АФК может подавлять рост опухоли за счет устойчивой активации ингибитора клеточного цикла и индукции гибели клеток [14].

#### *Влияние нейтрофилов на метастазирование*

Распространение опухолевых клеток и образование метастатических очагов во вторичных органах при опухолевой прогрессии представляет собой многоэтапный процесс, включающий ряд событий, относящихся к судьбе опухолевых клеток: процессы инвазии в окружающие здоровые ткани, инфильтрации кровеносных сосудов, выживания, экстравазации во вторичные очаги, где формируются микрометастазы, которые в итоге пролиферируют в клинически выявляемые метастатические очаги [15].

В последние годы было проведено множество исследований, в которых было доказано, что нейтрофилы могут высвобождать свободную ДНК в периферическую циркуляцию в форме NETs. Нити ДНК, включающие гистоны и белки гранул нейтрофильных клеток, являются основным компонентом так называемых сеток. Сетки, обладающие антибактериальными свойствами, являются результатом нескольких внутриклеточных изменений. В процессе, называемом нетоз (NETosis), ядро нейтрофила теряет свою форму, происходит деконденсация его хроматина, мембраны, окружающие ядро и гранулы, растворяются, и белки гранул соединяются с нитями ДНК. Таким образом, подготовленная ловушка (NETs) высвобождается за пределы клетки и является одной из форм иммунологического ответа нейтрофилов.

Однако NETs могут способствовать прогрессированию опухолевого роста. Установлено, что NETs играют ключевую регуляторную роль в микроокружении опухоли, такую, как развитие отдаленных метастазов за счет секреции протеаз, т.е. матриксных металлопротеиназ, и образования провоспалительных цитокинов. Кроме того, ловушки напрямую усиливают агрессивность опухоли, усиливая миграцию опухолевых клеток и их способность к инвазии. Также есть данные, которые свидетельствуют о том, что благодаря индукции высококомобильной группы box 1 NETs индуцируют переход эпителия в мезенхиму в опухолевой ткани и тем самым способствуют усилению инвазивности опухолевых клеток [16].

Таким образом, роль формирования NETs нейтрофилами следует признать про-

тиворечивой, так как, с одной стороны, высвобождение внеклеточных ловушек имеет защитное значение, а с другой, способствует развитию канцерогенеза.

#### *Нейтрофилы как маркеры онкологических заболеваний*

Полученная в последние годы информация о функциях нейтрофилов формирует новое понимание их роли в физиологии и патологии. Одним из практических выходов из этого являются предложения использовать полученные сведения для диагностики патологических процессов. Это может улучшить качество диагностики и повлиять на эффективность проводимой терапии.

#### *Биомаркеры NETs*

В частности, была показана клиническая полезность определения биомаркеров NETs в слюне, в сыворотке крови и опухолевой ткани в качестве потенциальной прогностической и терапевтической мишени у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта: в супернатантах, полученных после инкубации нейтрофилов у пациентов, страдающих данным заболеванием, было установлено увеличение концентрации циркулирующих фрагментов свободной ДНК, которые образуют каркас NETs [17].

#### *Соотношение: нейтрофилы к лимфоцитам*

Известно, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов играет важную роль как маркер определения злокачественности новообразования.

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) считалось показателем системного воспаления во многих современных клинических исследованиях, когда у пациентов не было явной инфекции. Между тем онкогенез тесно связан с воспалением, поскольку показано, что воспалительные клетки способствуют пролиферации раковых клеток, ангиогенезу и инвазии опухоли [18].

На данный момент существует множество исследований, показывающих неблагоприятный прогноз у пациентов, имеющих высокие уровни этого соотношения. Так, предполагается, что высокое значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови, связано с худшими исходами онкологической выживаемости, например, при раке гортани [19], раке желудка [20], колоректальном раке II стадии [21]. А результаты определения NLR у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии, показали, что увеличение NLR в послеоперационный

период является потенциальным маркером раннего выявления рецидива [22].

*Нейтрофилы как мишень  
для терапевтических вмешательств*

*Борьба с ранним ангиогенезом опухоли*

Опухолевой ангиогенез является одним из наиболее важных этапов прогрессирования рака. Как упоминалось выше, нейтрофилы играют большую роль в опухолевом ангиогенезе, поэтому влияние на проангиогенные способности данных иммунных клеток является перспективным направлением в терапии онкологических заболеваний. Метастазирование рака также представляет собой серьезную проблему для эффективной терапии рака. Было показано, что проангиогенные нейтрофилы в значительной степени способствуют отслоению опухолевых клеток и началу их распространения по кровеносной системе, что также делает данные клетки перспективной мишенью в борьбе с прогрессированием рака.

Установлено, что нейтрофилы поддерживают ангиогенез опухоли за счет высвобождения многочисленных проангиогенных факторов, таких как VEGF, FGF-2 (Fibroblast Growth Factor 2 – фактор роста фибробластов 2), онкостатин М, ИЛ-17, MMP-9, V $\alpha$ 8 (белок, нейтрофильный медиатор ангиогенеза опухоли), алармины S100A8/9, STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT, который у человека кодируется геном STAT3. STAT3 является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста) и NETs. Выявление других возможных проангиогенных факторов могло бы усилить успешность терапии рака [23].

Самые первые исследования антиангиогенной терапии были сосредоточены на блокировании передачи сигналов VEGF/VEGFR с помощью специфических моноклональных антител. В настоящее время бевацизумаб и рамуцирумаб являются основными препаратами для подавления ангиогенеза при раке. Однако выяснилось, что эти препараты оказались малоэффективными в клинических испытаниях из-за сформировавшейся резистентности опухоли к ним. Влияние нейтрофилов на резистентность к анти-VEGF-терапии было продемонстрировано в исследовании K. Jung et. al. (2017) [22], которые показали, что повышенная нейтрофильная инфильтрация после введения анти-VEGF-2 способствует ангиогенезу опухоли и снижает

эффективность терапии. В этом исследовании было показано, что Ly6C10 моноциты, присутствующие в опухоли, облегчают рекрутирование Ly6G<sup>+</sup> нейтрофилов после анти-VEGFR2 терапии посредством высвобождения CXCL5 (C-X-C motif chemokine 5). Интересно, что сочетание лечения, направленного против нейтрофилов, с антиангиогенной терапией путем введения анти-Ly6G-антитела, ограничивает ангиогенез и поддерживает эффективность терапии против VEGFR2 [24].

Та же исследовательская группа продемонстрировала в другом исследовании, что антиангиогенное лечение увеличивает экспрессию CXCL12 в опухолях и приводит к рекрутированию CXCR4<sup>+</sup> проангиогенных нейтрофилов. Блокада CXCR4 с помощью AMD3100 (плекриксафор, является низкомолекулярным ингибитором CXCR4) ингибировала Ly6G<sup>+</sup> инфильтрацию нейтрофилов в опухоль, что приводило к повышению эффективности анти-VEGF-терапии [25].

Одной из причин инфильтрации нейтрофилами метастазов у пациентов с колоректальным раком при анти-VEGF-терапии предполагается развитие в них активного воспалительного процесса. С помощью иммуногистохимических методов окрашивания было продемонстрировано наличие CD177<sup>+</sup> нейтрофилов в образцах метастаз колоректального рака. Комбинация традиционной антиангиогенной терапии (бевацизумаб) и нового соединения анти-VEGF/анти-Ang2 (BI-880) уменьшала инфильтрацию нейтрофилов и эффективно уменьшала ангиогенез, рост опухоли и гипоксию ткани. Было показано, что мыши с VEGF-резистентными колоректальными опухолями имеют повышенный уровень G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в плазме, что приводит к сильной мобилизации нейтрофилов, их опухолевой инфильтрации и индукции экспрессии V $\alpha$ 8, что поддерживает опухолевый ангиогенез. Было также показано, что терапия против VEGF в сочетании с антителами против G-CSF или против V $\alpha$ 8 эффективно подавляет рост опухоли [23].

*Запуск нейтрофил-опосредованного  
противоракового иммунитета*

Известно, что галектин-9 (Gal-9) обладает прямой цитотоксической и опухоле-селективной активностью по отношению к линиям раковых клеток различного происхождения. В исследовании Ustyanovska Avtenyuk N. et. al. [26] было показано, что Gal-9 вызывает выраженные изменения

мембран в раковых клетках. В частности, фосфатидилсерин (PS) быстро выводился наружу, а антифагоцитарный регулятор CD47 подавлялся в течение нескольких минут. В соответствии с этим обработка смешанных культур нейтрофилов/опухолевых клеток Gal-9 запускала трогоцитоз, усиливала антителозависимый клеточный фагоцитоз раковых клеток и снижала адгезию раковых клеток в смешанных культурах лейкоцитов и раковых клеток. Помимо этого, при смешивании лейкоцитов с предварительно прикрепленными раковыми клетками была обнаружена заметная цитотоксичность, которая исчезала при истощении пула нейтрофилов. В совокупности, лечение Gal-9 активировало опосредованный нейтрофилами противораковый иммунитет, что приводило к элиминации эпителиальных раковых клеток [26]. Эти исследования позволяют говорить о том, что использование Gal-9 является перспективным направлением в терапии рака.

### Выводы

1. Нейтрофилы играют двоякую роль в патогенезе развития опухолей. С одной стороны, они способствуют развитию рака за счет усиления ангиогенеза путем экспрессии хемокинов CC и CXCR4, VEGF. А инвазия и метастазирование опухоли осуществляется с помощью рецептора CXCR4, NE, MMP9, NETs. С другой стороны, нейтрофилы тормозят прогрессирование заболевания за счет экспрессии TNF- $\alpha$ , ICAM-1, механизма ADCC. Данная противоречивость в эффектах нейтрофилов создает проблемы в оценке их истинной роли в онкогенезе. И формирует вопросы, на которые пока что нет определенных ответов. В частности, непонятно, от чего зависит изменение соотношения про- и антионкогенных потенциалов нейтрофилов, с которым может быть связано развитие опухоли.

2. Нейтрофилы могут быть использованы в качестве маркера онкологического заболевания. Уже известны по меньшей мере два прогностически значимых параметра, позволяющих судить о злокачественности опухоли – это соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и наличие нейтрофильных внеклеточных ловушек в слюне, сыворотке крови и опухолевой ткани.

3. Опосредованный нейтрофилами опухолевый ангиогенез и метастазирование препятствуют достижению успеха в лечении многих видов рака. Тем не менее воздействие как на ангиогенез, так и на функции нейтрофилов при раке демонстрируют большой потенциал и являются перспективными направлениями в иммунотерапии рака.

### Список литературы

1. Mandy Grujjs, Celine A.N. Sewnath, Marjolein van Egmond. Therapeutic exploitation of neutrophils to fight cancer. *Seminars in immunology*. 2021. № 101581. P. 1–9.
2. Jianying Li, Chelsea Bolyard, Gang Xin, Zihai Li. Targeting Metabolic Pathways of Myeloid Cells Improves Cancer Immunotherapy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9 (747863). P. 1–13.
3. Kraus R.F., Gruber M.A. Neutrophils-From Bone Marrow to First-Line Defense of the Innate Immune System. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12 (767175). P. 1–35.
4. Wachowska M., Wojciechowska A., Muchowicz A. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (1). P. 365.
5. Shaul M.E. and Fridlender Z.G. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017. Vol. 102 (2). P. 343–349.
6. Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol.* 2020. Vol. 108 (3). P. 787–799.
7. Razzaghi R., Agarwal S., Kotlov N. et al. Compromised counterselection by FAS creates an aggressive subtype of germinal center lymphoma. *J Exp Med.* 2021. Vol. 218 (3). P. e20201173.
8. Wachowska M., Wojciechowska A., Muchowicz A. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (1). P. 365.
9. Taya M., Garcia-Hernandez M.L., Rangel-Moreno J., Minor B., Gibbons E., Hammes S.R. Neutrophil elastase from myeloid cells promotes TSC2-null tumor growth. *Endocr Relat Cancer*. 2020. Vol. 27 (4). P. 261–274.
10. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*. 2018. Vol. 18 (10). P. 3249.
11. Chatterjee S., Behnam Azad B., Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer. *Adv Cancer Res*. 2014. Vol. 124. P. 31–82.
12. Palano M.T., Gallazzi M., Cucchiara M., De Lerma Barbaro A., Gallo D., Bassani B., Bruno A., Mortara L. Neutrophil and Natural Killer Cell Interactions in Cancers: Dangerous Liaisons Instructing Immunosuppression and Angiogenesis. *Vaccines*. 2021. Vol. 9. P. 1488.
13. Irani K., Xia Y., Zweier J.L., Sollott S.J., Der C.J., Fearon E.R. et al. Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts. *Science*. 1997. Vol. 275 (5306). P. 1649–1652.
14. Ramsey M.R., Sharpless N.E. ROS as a tumour suppressor? *Nat Cell Biol.* 2006. Vol. 8 (11). P. 1213–1215.
15. Lambert A.W., Pattabirama R.A., Weinberg D.R. *Emerging Biological Principles of Metastasis*. A Cell Press. 2017. Vol. 168 (4). P. 670–691.
16. Demkow U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cancer Invasion, Evasion and Metastasis. *Cancers*. 2021. Vol. 13 (17). P. 1–17.
17. Marzena G., Dziemianczyk-Pakie D., Ratajczak-Wrona W., Pryczynicz A., Nowak K., Łazarczyk B., Jabłńska E. NETs biomarkers in saliva and serum OSCC patients: One hypothesis, two conclusions. *Advances in Medical Sciences*. 2022. Vol. 67 (1). P. 45–54.
18. Shehua Q., Golubnitschaja O., Zhan X. Chronic inflammation: key player and biomarker-set to predict and prevent cancer development and progression based on individualized patient profiles. *EPMA J.* 2019. Vol. 10 (4). P. 365–381.
19. Franz L., Alessandrini L., Fasanaroc E., Gaudioso P., Carli A., Nicolaia P., Marionia G. Prognostic impact of neutrophils-to-lymphocytes ratio (NLR), PD-L1 expression, and tumor

immune microenvironment in laryngeal cancer. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2021. Vol. 50. P. 50.

20. Zhang Xin-Jia., Yong-Gang L., Xiao-Jun S., Xiao-Wu C., Dong Z., Da-Jian Z. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015. Vol. 21. P. 84–91.

21. Dimitriou N., Felekouras E., Karavokyros I., Alexandrou A., Pikoulis E., Griniatsos J. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18 (1). P. 1202.

22. Yosuke M., Miyake M., Shimada K., Hori S., Tatsumi Y., Nakai Y., Anai S., Tanaka N., Konishi N., Fujimoto K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a detection marker of tumor recurrence in patients with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016. Vol. 34. P. 256–257.

23. Ozel I., Duerig I., Domnich M., Lang S., Pylaeva E., Jablonska J. The Good, the Bad, and the Ugly. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 10 (66). P. 1–16.

24. Jung K., Heishi T., Khan O.F., Kowalski P.S., Incio J., Rahbari N.N., Chung E., Clark J.W., Willett C.G., Luster A.D., Yun S.H., Langer R., Anderson D.G., Padera T.P., Jain R.K., Fukumura D. Ly6Clo monocytes drive immunosuppression and confer resistance to anti-VEGFR2 cancer therapy. *J Clin Invest*. 2017. Vol. 127 (8). P. 3039–3051.

25. Keehoon Jung, Takahiro Heishi, Joao Incio, Dai Fukumura. Targeting CXCR4-dependent immunosuppressive Ly6Clo monocytes improves antiangiogenic therapy in colorectal cancer. *PNAS*. 2017. Vol. 114 (39). P. 10455–10460.

26. Ustyanovska Avtenyuk N., Choukrani G., Ammatuna E., Niki T., Cendrowicz E., Lourens H.J., Huls G., Wiersma V.R., Bremer E. Galectin-9 Triggers Neutrophil-Mediated Anticancer Immunity. *Biomedicines*. 2021. Vol. 10 (66). P. 10–16.