

Моноциты при злокачественных новообразованиях: перспективы и точки приложения для диагностики и терапии

Патышева М.Р.¹, Стахеева М.Н.^{1,2,5}, Ларионова И.В.^{1,2}, Тарабановская Н.А.¹, Григорьева Е.С.^{1,2}, Слонимская Е.М.^{1,4}, Кжышковска Ю.Г.^{2,3}, Чердынцева Н.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

³ Университет Гейдельберга, Институт трансфузионной медицины и иммунологии
Германия, 68167, г. Маннхайм, Theodor-Kutzer-Ufer, 1-3

⁴ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁵ Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, 30

РЕЗЮМЕ

В процесс взаимодействия злокачественного новообразования и иммунной системы вовлечены эффекторы как адаптивного, так и врожденного звена иммунитета. Моноциты являются участниками неспецифической иммунной реакции и опосредуют свою основную функцию через пополнение пула опухолеассоциированных макрофагов, дендритных клеток и супрессорных клеток миелоидного происхождения, которые регулируют взаимоотношения инфильтрирующих опухоль-иммунокомпетентных клеток с опухолевыми клетками и с другими компонентами микроокружения, а также пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, процессы диссеминации. Моноциты, будучи непосредственными участниками персистирующего воспаления, вовлекаются в реализацию его модулирующего воздействия на процесс развития опухоли.

Изучение молекулярных механизмов рекрутирования и дифференцировки моноцитов при злокачественных новообразованиях представляется перспективным направлением как с диагностической целью, так и в плане поиска таргетных молекул для управления макрофагами и дендритными клетками опухолевого микроокружения. В обзоре дана характеристика моноцитов периферической крови с учетом гетерогенности их популяции. Описаны значимые при онкологических заболеваниях Tie2+ и поляризованные по фенотипу макрофагов моноциты CD163+ и CD204+, а также ассоциированные с раком макрофагоподобные клетки (circulation cancer associated macrophage-like cells, CAMLs). Показано вовлечение субпопуляций моноцитов в патогенез онкологических заболеваний разных локализаций на этапах формирования предшественников моноцитов в костном мозге, циркуляции в периферической крови и дифференцировки в ткани опухоли.

Ключевые слова: иммуноонкология, субпопуляции моноцитов, диагностика, прогноз, иммунотерапия рака.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа поддержана грантами РФФИ № 17-29-06037, РНФ № 14-15-00350.

Для цитирования: Патышева М.Р., Стахеева М.Н., Ларионова И.В., Тарабановская Н.А., Григорьева Е.С., Слонимская Е.М., Кжышковская Ю.Г., Чердынцева Н.В. Моноциты при злокачественных новообразованиях: перспективы и точки приложения для диагностики и терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 76–83. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-76-83>.

УДК 616-006.6-097:612.112.95

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-76-83>

Monocytes and cancer: promising role as a diagnostic marker and application in therapy

Patysheva M.R.¹, Stakheeva M.N.^{1,2,5}, Larionova I.V.^{1,2}, Tarabanovskaya N.A.¹, Grigorieva E.S.^{1,2}, Slonimskaya E.M.^{1,4}, Kzhyshkowska J.G.^{2,3}, Cherdyntseva N.V.^{1,2}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences (RAS) 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² National Research Tomsk State University (NR TSU) 36, Lenin Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ University of Heidelberg, Institute of Transfusion Medicine and Immunology 1-3, Theodor-Kutzer-Ufer Mannheim, 68167, Germany

⁴ Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁵ National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenin Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Interrelationship between a malignant tumor and the immunity are provided by the involvement of both adaptive and innate immune systems. Monocytes are major participants in nonspecific immune response and mediate their key function through refilling the pool of tumor-associated macrophages, dendritic cells and myeloid suppressor cells. All these populations regulate the relationship of tumor-infiltrating immunocompetent cells with tumor cells and with other components of the microenvironment, as well as tumor cell proliferation, angiogenesis, and dissemination.

Monocytes, being direct participants of the chronic persistent inflammation, are involved in the inflammation impact on both tumor origin and progression. The study of the molecular mechanisms of monocyte recruitment and differentiation in malignant neoplasms seems to be a promising direction, both for a diagnostic purpose and as a search for targeting molecules for the control of macrophages and dendritic cells in the tumor microenvironment.

In this review, the characteristics of peripheral blood monocytes are given, taking into account the heterogeneity of their population. Tie2+ cells and macrophage-polarized CD163+ and CD204+ -monocytes, as well as cancer-associated macrophage-like cells (CAMLs), are described as contributors to cancer disease progression and outcome.

The involvement of monocyte subpopulations in the pathogenesis of oncological diseases of different localizations at the stages of the formation of monocyte precursors in the bone marrow, circulation in peripheral blood and differentiation in tumor tissue is shown.

Key words: immuno-oncology, monocyte subpopulations, prognosis, cancer immunotherapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by RFBR grants No. 17-29-06037, RNF No. 14-15-00350.

For citation: Patysheva M.R., Stakheeva M.N., Larionova I.V., Tarabanovskaya N.A., Grigorieva E.S., Slonimskaya E.M., Kzhyshkowska J.G., Cherdyntseva N.V. Monocytes and cancer: promising role as diagnostic marker and target for the therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 76–83. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-76-83>.

ВВЕДЕНИЕ

В человеческом организме моноциты составляют 3–11% от всей лейкоцитарной массы. Несмотря на небольшое количество, они участвуют в ряде ключевых этапов неспецифического иммунного ответа, а также оказывают опосредованное влияние на специфический иммунный ответ. Наиболее изучен этот тип клеток у человека и лабораторных мышей. Однако данная популяция обнаружена не только у всех позвоночных животных, но и имеет схожих представителей в гемолимфе *Drosophila melanogaster* [1]. Попытки сравнить субпопуляции этих клеток у разных видов животных и у человека позволили провести параллель в формировании и распределении функциональных групп моноцитов [2]. Данный факт может свидетельствовать о достаточно раннем эволюционном появлении и организации моноцитов как эффекторов неспецифического иммунитета.

Основной функцией моноцитов в условиях нормы являются контроль целостности кровеносных сосудов и обновление популяции тканевых макрофагов и других клеточных популяций, принимающих участие в поддержании тканевого гомеостаза [3]. При различных патологических процессах, прежде всего, при воспалении, моноциты служат пластическим ресурсом для макрофагов, обеспечивающих элиминацию патогенов и регенерацию поврежденных тканей. Вовлечение моноцитов в реализацию механизмов острого и хронического воспаления позволило предложить использование их характеристик в качестве диагностических маркеров при заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением [4], а именно при расстройствах сердечно-сосудистой системы [5, 6].

Участие моноцитов в патогенезе злокачественного роста также связано с пополнением различных клеточных популяций опухолевого микроокружения, таких как опухоль-ассоциированные макрофаги, супрессорные клетки миелоидного происхождения и определенная часть дендрит-

ных клеток. В настоящее время значение клеточного состава и функциональной ориентации (поляризации) опухолевого микроокружения для клинического течения онкологических заболеваний и эффективности проводимого противоопухолевого лечения обосновано целым рядом работ [7–11].

В обзоре представлен анализ научных данных об основных этапах развития и функционирования моноцитов с позиции вовлечения в патогенез злокачественного роста. Подобная оценка даст возможность выявить критические точки, направляющие дифференцировку моноцита в сторону содействия опухолевому росту и прогрессии. Изучение механизмов, лежащих в основе проопухолевой дифференцировки моноцита, позволит разработать терапевтические подходы для возможного направленного репрограммирования клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

ФОРМИРОВАНИЕ МОНОЦИТОВ НА УРОВНЕ КОСТНОМОЗГОВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА

Созревание моноцита начинается под действием специфических индукторов в костном мозге на уровне общего миелоидного предшественника с последующим развитием в клетки моноцитарной линии и их выходом в периферическую кровь с дальнейшей миграцией в ткани либо депонированием в селезенке. Основным индуктором моноцитопоэза является моноцитарный колониестимулирующий фактор (М-КСФ, Csf-1), в меньшей степени интерлейкин-3 (IL-3), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), лимфотоксин- $\alpha 1\beta 2$, fms-подобная тирозинкиназа 3 (Flt3) [12–15]. Созревание моноцитов находится под совокупным влиянием индукторов моноцитопоэза, поступающих как из системного кровотока, так и из стромы костного мозга. Формирование клеток миелоидного ряда из костномозговых предшественников

и их дальнейшее функционирование происходят под контролем основного транскрипционного фактора *runx1* (RUNX1). Последний, в свою очередь, контролирует синтез гемопоэтического транскрипционного фактора PU.1 из семейства транскрипционных факторов ETS, который руководит основными процессами организации генома и транскриптома моноцитов и макрофагов в целом [16].

Предполагается, что при наличии злокачественной опухоли функциональные и миграционные свойства миелоидных клеток могут изменяться. V. Cortez-Retamozo и соавт. (2012) в экспериментальных моделях рака легкого у мышей обнаружили изменения в развитии клеток миелоидного ряда в костном мозге [17]. В ходе данного эксперимента поздние предшественники миелоидных клеток пересаживали в селезенку, модулируя ускоренное созревание моноцитов, в результате чего размер опухолевых узлов увеличивался. На основании своих наблюдений авторы делают вывод о том, что супрессия клеток миелоидного ряда в костном мозге при раке может выступать в качестве механизма, ограничивающего рост опухоли.

Действительно, использование для подавления дифференцировки и выхода моноцитов из костного мозга антител, направленных против М-КСФ и ГМ-КСФ, а также мРНК и siРНК, участвующих в контроле экспрессии их генов, сопровождалось значимым снижением плотности инфильтрации опухоли моноцитами, уменьшением размера опухолевого узла и количества метастазов [18–21]. Однако имеются и противоположные наблюдения. Так, применение ГМ-КСФ для стимуляции у пациентов угнетенного проводимой цитостатической терапией гранулоцито- и моноцитопозеза приводило не только к восстановлению данных ростков кроветворения, но и к увеличению показателей выживаемости и качества жизни пациентов [22–24].

Влияние злокачественной опухоли на моноциты начинает проявляться на уровне генерации их ранних форм в костном мозге либо селезенке. Возможность применения различных иммунотерапевтических подходов, направленных на моноциты, находящиеся в стадии созревания, в данный момент изучается, однако эффекты подобных подходов пока не установлены.

ВЫХОД МОНОЦИТОВ В КРОВЕНОСНОЕ РУСЛО, МИГРАЦИЯ

Моноциты мобилизуются из костного мозга или селезенки по механизму хемотаксиса в ответ на воздействие хемокинов и цитокинов периферической крови. Наличие на поверхности хемо-

кинового CCR2, рецептора для главного хемоаттрактанта моноцитов (*monocyte chemoattractant protein 1*, MCP1), определяет способность этих клеток как выходить из костного мозга в кровеносное русло, так и проникать из циркуляции в ткань. Присутствие CCR2 на поверхности моноцитов различных субпопуляций выражено в разной степени: данный рецептор экспрессирован, в основном, на моноцитах, относящихся к классической и промежуточной субпопуляциям (таблица). A.S. Jaipersad (2014) предполагает активное участие CCR2-положительных клеток в процессе неоангиогенеза при формировании атеросклеротической бляшки [25].

Известно, что миграция моноцитов обеспечивается группами генов, экспрессия которых характерна как для клеток в спокойном состоянии, так и генами, активирующимися в процессе воспаления [26]. В экспериментах *in vitro* изменения экспрессии в процессе диапедеза затрагивали гены взаимодействия с эндотелиальными клетками: ген белка, связывающего эпидермальный фактор роста (EGFBR4), Е-селектин, фибронектин-1, тканевый ростовой фактор (CTGF), васкулярную молекулу клеточной адгезии-1 (VCAM-1), эфрин А1, тромбомодулин; гены адгезии и миграции: тканевая транглутаминаза-2, фактор хемотаксиса моноцитов (CCL2, MCP-1), матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1), гомологичный белок семейства Ras В (*rhoB*); гены, обеспечивающие фагоцитоз: IL-1 β , тканевая транглутаминаза-2, липополисахарид-ассоциированный протеин-2, кавеолин-1, CD74 (гамма-цепь главного комплекса гистосовместимости II класса), CD64 (Fc-рецептор к мономерным иммуноглобулинам IgG), молекула клеточной адгезии 2 (ICAM-2). Из них экспрессия максимально выражена у CCL2 (MCP-1) и IL-3 (CCL7) – двух наиболее мощных факторов хемотаксиса моноцитов. Последний факт свидетельствует о том, что мигрирующие клетки обладают способностью привлекать другие моноциты, так как могут секретировать хемоаттрактанты [27]. Однако в процессе миграции моноцитов, полученных из крови здоровых доноров, не отмечена активация генов, осуществляющих их дальнейшую дифференцировку в макрофаги или дендритные клетки. По-видимому, дифференцировка моноцитов не активируется одним процессом миграции, а требует дополнительных стимулов [28].

Известно, что при раке молочной железы повышение уровня CCL2 (MCP-1) как в ткани опухоли, так и в циркулирующей крови ассоциировано с плохим прогнозом [29, 30], в том числе с повы-

шением вероятности образования метастазов [31]. Подобные ассоциации установлены и для других локализаций опухолей (рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак эндометрия): гиперэкспрессия CCL2 и(или) M-CSF ассоциирована с плохим прогнозом [32–35]. Показано, что клетки опухоли и опухолевого микроокружения также могут продуцировать растворимую форму CCL2, что потенциально способствует опухолевой прогрессии [36]. При этом повышение экспрессии миелоидных хемоаттрактантов в опухоли и увеличенный уровень моноцитов в периферической крови коррелировали со снижением показателей выживаемости пациентов, как и в исследованиях научных групп Т. Ueno, В. Mroczko и Н.О. Smith, упомянутых ранее [29, 34, 36].

Исходя из полученных данных, К.Ж. Pienta и S.K. Sandhu предложено использовать антитела к CCL2 в качестве таргетной иммунотерапии злокачественного новообразования. В настоящее время проводятся клинические испытания препарата CNTO 888 (карлумаб), который показал противоопухолевую активность и хорошую переносимость у больных с распространенной формой рака [37, 38]. Комбинации карлумаба с традиционной химиотерапией также изучаются в клинических испытаниях [39].

Однако недавние результаты показали, что после отмены анти-CCL2-терапии отмечены случаи усиления метастазирования. В модели рака молочной железы прерывание анти-CCL2-терапии было связано с увеличением выхода моноцитов из костного мозга, повышенной мобилизацией опухолевых клеток из первичного узла, увеличением инфильтрации их в зонах метастазов и усиленным ангиогенезом в опухолевой ткани под влиянием IL-6 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [40].

ЦИРКУЛЯЦИЯ МОНОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

В клинических исследованиях у пациентов со злокачественными новообразованиями выявлено повышение количества циркулирующих в периферической крови моноцитов. Так, A.L. Feng и соавт. (2011) отметили увеличение числа моноцитов в крови на ранних стадиях рака молочной железы, что позволило им предложить математическую модель для использования этого показателя в целях ранней диагностики заболевания [41]. При некоторых злокачественных новообразованиях (саркоме, раке гортани человека) увеличение количества моноцитов связано с плохим прогнозом заболевания [42, 43].

Вышедшие в периферическую кровь и циркулирующие моноциты представляют собой неоднородный пул клеток, отличающихся по своим фенотипическим и функциональным свойствам. Первые данные о гетерогенности популяции моноцитов в физиологических условиях появились в 1980-х гг. [44]. В 2010 г. международной группой экспертов, входящих в состав International Union of Immunological Societies (IUIS), при поддержке Всемирной организации здравоохранения была утверждена официальная классификация, основанная на оценке молекул CD14 (рецептора к липополисахаридам бактериальной стенки) и CD16 (компонента рецепторного комплекса к IgG) [45]. Согласно классификации, были выделены три группы: CD14⁺⁺CD16[–] – классические, CD14⁺⁺CD16⁺ – промежуточные и CD14⁺CD16⁺⁺ – неклассические моноциты, каждая из которых имеет свои фенотипические и функциональные особенности (см. табл. 1). Известно, что патологический процесс, например инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, действие глюкокортикоидов сопровождаются изменением количественного соотношения субпопуляций моноцитов в периферической крови, что, вероятно, может служить диагностическим маркером [46–48].

Результаты транскриптомного анализа разных субпопуляций моноцитов неоднозначны. Так, исследователь J. Cross выявил схожесть экспрессионного профиля классических и промежуточных моноцитов [52]. Однако по результатам двух других исследований, напротив, совпадают профили экспрессии генов промежуточной и неклассической субпопуляций [53, 54]. По мнению K.L. Wong, выявленное противоречие объясняется способностью моноцитов к пластичному переходу из одного состояния в другое, и, как следствие, лабильностью экспрессионного профиля клеток [55]. Некоторые исследователи полагают, что клетки неклассической группы являются более зрелой стадией моноцитопоза [54].

Соотношение основных фракций моноцитов при определенных локализациях злокачественных новообразований изменяется. Так, при раке желудка и толстого кишечника установлено четырехкратное увеличение количества клеток моноцитарной субпопуляции CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺ по сравнению со здоровыми лицами [56, 57]. C. Subimerb и соавт. (2010) отмечено трехкратное повышение субпопуляции CD16⁺ при холангиокарциноме, ассоциированное с более выраженной инфильтрацией ткани опухоли опухолеассоциированными макрофагами.

Характеристика основных субпопуляций моноцитов человека Characteristics of the main human monocyte subpopulations			
Показатель Indicator	Классические моноциты Classical monocytes	Промежуточные моноциты Intermediate monocytes	Неклассические моноциты Non-classical monocytes
Соотношение фракций среди моноцитов, % The ratio of fractions among monocytes, %	85–90	4–5	10–15
Основные поверхностные маркеры Main surface markers	CD14++CD16–	CD14++CD16+	CD14+CD16++
Дополнительные поверхностные маркеры Additional surface markers	CCR2+, CC32++, CD64++, CD163++, CD204+, IL-6 (IL6R++), хемокиновые рецепторы фракталикина CX3CR1+, CXCR4+ [49–51]. CCR2+, CC32++, CD64++, CD163++, CD204+, IL-6 (IL6R++), chemokine receptors fractalkine (CX3CR1+), CXCR4+ [49–51]	CCR2+, CC32+, CD64++, CD163++, CD204+, IL6R++, хемокиновые рецепторы фракталикина (CX3CR1++), CXCR4++ [49–51]. CCR2+, CC32+, CD64++, CD163++, CD204+, IL6R++, chemokine receptors fractalkine (CX3CR1+), CXCR4+ [49–51]	CCR2+, CC32+, CD64+, CD163+, CD204++, IL6R+, хемокиновые рецепторы фракталикина (CX3CR1++), CXCR4+ [49–51]. CCR2+, CC32+, CD64+, CD163+, CD204++, IL6R+, chemokine receptors fractalkine (CX3CR1++), CXCR4+ [49–51]
Отличительные особенности Distinctive features	Высокая фагоцитарная активность, активная миграция по MCP1/MCP1–рецепторному градиенту в воспаленные ткани, высокий уровень миелопероксидазной активности и антитело-зависимая клеточная цитотоксичность. High phagocytic activity, active migration by MCP1 / MCP1 – receptor gradient into inflamed tissues, high levels of myeloperoxidase activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity	Высокий уровень экспрессии рецепторов ангиогенеза. High level of expression of angiogenesis receptors	Высокий уровень экспрессии главного комплекса гистосовместимости 2 (HLA-DR), миграция по MCP1-независимому пути преимущественно за счет фракталикина (CX3CR1), в основном в тканях без воспаления, предположительно поддерживает целостность тканей, более вероятный предшественник дендритных клеток [50]. The high expression level of the major histocompatibility complex 2 (HLA-DR), migration along the MCP1-independent pathway, mainly due to fractalkine (CX3CR1) mainly in tissues without inflammation, presumably maintains the integrity of the tissues, a more likely precursor of dendritic cells [50]
Функции Functions	Фагоцитоз; «уборка» некротического дебриса; выделение активных форм кислорода и металлопротеаз для эпителиально-мезенхимального ремоделирования; продукция провоспалительных цитокинов. Phagocytosis; “Cleaning” of necrotic debris; release of reactive oxygen species and metalloproteases for epithelial-mesenchymal remodeling; pro-inflammatory cytokine products	Фагоцитоз, ангиогенез, противовоспалительная активность. Phagocytosis, angiogenesis, anti-inflammatory activity	Коллагенизация, заживление, противовоспалительные эффекты. Collagenization, healing, anti-inflammatory effects
Продукция цитокинов Cytokine production	Высокий уровень продукции фактора некроза опухоли альфа (TNFα), IL-1β, MCP1, IL-6. High production of tumor necrosis factor alpha (TNFα), IL-1β, MCP1, IL-6	Низкий уровень продукции цитокинов. Low cytokine production	Высокий уровень продукции TNFα, IL-1β, IL-6, IL-12. High level of production of TNFα, IL-1β, IL-6, IL-12

Оперативное удаление опухоли приводило к снижению количества CD16+ в крови [58].

Влияние опухоли отражается не только на фенотипическом составе моноцитов периферической крови, но и затрагивает экспрессию генов в данных клетках. Так, А. Намм и соавт. (2016) описывают дистанционное влияние рака толстой кишки на моноциты CD14+, детектированное посредством анализа изменений в транскриптоме клетки. В работе обнаружены паттерны экспрессированных генов, которые могут служить маркерами для выявления рака толстой кишки и мониторинга эффективности его лечения [59].

Наличие рецептора к фракталкину CX3CR1 определяет способность моноцитов поддерживать целостность эндотелия и гомеостаз сосудистой стенки в целом. CX3CR1-положительные моноциты оказывают противовоспалительный эффект и осуществляют процессы заживления, CX3CR1-отрицательным клеткам отводится роль эффекторов воспалительного процесса [60].

Одной из наиболее важных субпопуляций моноцитов при онкологических заболеваниях являются клетки, экспрессирующие рецептор ангиопоэтина 2 (моноциты Tie2+). Эти проангиогенные моноциты рекрутируются в спонтанные и индуцированные опухоли и стимулируют ангиогенез по принципу паракринной регуляции [61]. По мнению S.B. Coffelt и соавт. (2010), моноциты Tie2+ уже в циркуляции являются препрограммированными для осуществления проангиогенных функций, что проявляется в повышенном уровне экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9), фактора роста эндотелия сосудов альфа ((VEGF-A)), циклооксигеназы 2 (COX-2) и белков семейств Wnt (-Wnt5a) [62].

В экспериментальных моделях рака молочной железы у мышей была показана способность моноцитов Tie2+ стимулировать ангиогенез опухоли, а в опухолях молочной железы количество моноцитов Tie2+ положительно коррелировало со степенью васкуляризации злокачественного узла [63–65]. В периферической крови онкологических больных моноциты Tie2+ входят в группу так называемых васкулярных лейкоцитарных клеток (VLC), которые отличаются повышенной продукцией индукторов васкуляризации группы VEGF. При раке яичника большинство клеток этой группы составляют моноциты Tie2+ [66].

Способность моноцитов Tie2+ стимулировать ангиогенез опухоли определяет их прогностическую ценность. Показано, что повышение инфильтрации опухоли Tie2+ связано с появлением метастазов рака молочной железы [67], а

повышение количества моноцитов Tie2+ в периферической крови у больных раком молочной железы в ассоциации с повышением на них экспрессии рецептора с тирозинкиназной активностью, активируемый сигнальным белком VEGF1 (VEGFR-1) и увеличением экспрессии ангиопоэтина-2 и плацентарным фактором роста 1 (PlGF) в опухоли, отрицательно коррелировало с длительностью безрецидивной выживаемости [68]. У больных раком почки увеличение инфильтрации опухоли моноцитами Tie2+ положительно коррелировало с размером опухоли, распространенностью процесса и выраженностью метастазирования [69]. Повышенный уровень моноцитов Tie2+ в опухоли толстого кишечника наблюдался даже при применении анти-VEGF-препаратов в совокупности со стандартной схемой химиотерапии [70]. Известно, что при глиобластомах инфильтрирующие моноциты Tie2+ ассоциированы с инвазивными глиобластомами и локализуются на периферии опухоли, плотность инфильтрации предложено использовать в качестве маркера резистентности опухоли к антиангиогенной терапии [71].

В литературе представлены разные мнения по поводу того, входят ли Tie2+ моноциты в субпопуляцию клеток CD14+ клеток. Субпопуляция моноцитов CD14+Tie2+ выявлена при раке яичников и толстой кишки [72]. У больных колоректальным раком количество Tie2-рецепторов на моноцитах CD14+ статистически достоверно было выше аналогичного показателя у здоровых доноров [73]. Однако существует мнение, что моноциты Tie2+ являются отдельной популяцией клеток [74].

Существует гипотеза о том, что моноциты, находясь в периферической крови, могут быть подвержены дистантному воздействию тех же индукторов, как показано в экспериментах *in vitro*. В ответ на воздействие они могут формировать фенотип, подобный макрофагам, поляризоваться по типу макрофагов, которые способствуют васкуляризации опухолевой ткани, образованию метастазов, иммуносупрессии, либо активировать стволовые опухолевые клетки [75].

Связь моноцитов, циркулирующих в крови, и макрофагов, реализующих свою функцию в ткани, наиболее вероятно опосредована феноменом неспецифической иммунологической памяти [76]. Этот механизм заключается в том, что моноциты под действием системных факторов, появляющихся в циркуляции при наличии локального воспаления, приобретают определенный эпигенетический профиль, в частности за счет механиз-

мов метилирования, который оказывает влияние на их дальнейшую дифференцировку в очаге патологического процесса [77–79]. Наиболее изучен данный феномен при контакте эффекторов неспецифического иммунитета с активаторами бактериального происхождения [77]. Существуют данные об изменении эпигенетического статуса моноцитов при воздействии липопротеинов низкой плотности и повышенном уровне глюкозы в периферической крови [80, 81]. Участвует ли данный механизм в поляризации моноцитов при заболеваниях, сопровождающихся воспалением, на сегодняшний день не выяснено.

Данные о наличии поляризованных моноцитов в периферической крови у больных со злокачественными новообразованиями немногочисленны. Так, S.A. Almatrodi и соавт. (2014) сообщают, что при немелкоклеточном раке легкого не выявлено различий в содержании моноцитов с фенотипами CD14+CD204+ и CD14+CD163+, CD14+CD36+, характеризующими M2-поляризацию, между больными и здоровыми лицами [82]. При этом увеличение моноцитов CD14+CD204+ в крови из легочной вены, взятой во время удаления опухоли легкого, достоверно связано с ранним рецидивом болезни [83]. B. Zang и соавт. (2017), напротив, выявили, что содержание моноцитов CD14+CD163+ и CD14+CD204+ при раке молочной железы было значительно выше соответствующих показателей у здоровых лиц и связано с размером и распространенностью опухоли. При этом чувствительность и специфичность использования данных показателей в качестве диагностических маркеров превышают таковые для классических онкомаркеров – ракового эмбрионального антигена и CA-15-3 [84]. В циркулирующей крови онкологических пациентов обнаружены моноцитарные клетки с фенотипом тканевых макрофагов, которые получили название ассоциированных с раком макрофагоподобных клеток (circulation cancer associated macrophage-like cells, CAMLs) [85]. Полагают, что данная популяция появляется в результате выхода макрофагов из опухоли в кровь подобно циркулирующим опухолевым клеткам. CAMLs обнаружены исключительно у пациентов со злокачественными новообразованиями, что открывает перспективу их использования в качестве маркера диагностики и мониторинга течения заболевания [86].

Вклад этих популяций моноцитов в патогенез злокачественных опухолей связан с продукцией ими цитокинов и хемокинов, с одной стороны, поддерживающих хроническое персистирующее воспаление при опухолевом процессе, а с другой

– рекрутирующих новые популяции клеток иммунной системы из костного мозга в опухоль и возможные сайты отдаленного метастазирования.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МОНОЦИТОВ В ОПУХОЛИ

Несмотря на ряд эффектов, таких как осуществление фагоцитоза и регуляторных функций посредством цитокинов, которые моноциты осуществляют в кровотоке [87–90], основная их функция – это миграция и последующая направленная дифференцировка в тканях.

Ранее, согласно классической теории R. van Furth, считалось, что макрофаги и дендритные клетки (в том числе и опухолевого микроокружения) имеют костномозговое происхождение и образуются при миграции их предшественников – моноцитов – в периферические органы [91].

В настоящее время известно, что в основном резидентные макрофаги, заселяющие большинство периферических органов и тканей, за исключением макрофагов кишечника, происходят из эмбрионального желточного мешка. В течение жизни индивида обновление пула тканевых макрофагов в условиях нормы происходит за счет этой популяции клеток [92]. Однако в условиях патологического процесса моноциты костномозгового происхождения оказываются вовлеченными в процесс пополнения популяции тканевых макрофагов [93]. Так, показано, что патоген-ассоциированное инфекционное воспаление реализуется с участием макрофагов костномозгового происхождения [94].

Развитие злокачественного новообразования также приводит к вовлечению моноцитов в пополнение популяции тканевых макрофагов. Данные, полученные на модели перевиваемых опухолей у мышей, показывают, что опухолеассоциированные макрофаги как в первичных опухолевых узлах, так и в метастазах происходят из моноцитов-предшественников [95–98]. Следует отметить, что моноциты – предшественники макрофагов – могут иметь не только костномозговое происхождение, но и быть рекрутированными из селезенки [17]. В моделях экспериментальных опухолей их микроокружение содержит значительное количество моноцитов Ly6C++, соответствующих CD14++ клеткам человека. Именно эта субпопуляция является предшественником опухолеассоциированных макрофагов и дендритных клеток [95, 99, 100].

В работах S. Baron и соавт. (2011) и M. Bögel и соавт. (2012) представлены данные о том, что не только наличие опухоли, но ее гистологический

тип влияет на свойства моноцитов. Исследователи объясняют полученные данные тем, что разные по происхождению опухоли продуцируют разные модуляторы функций моноцитов [101, 102].

К настоящему моменту вопрос о том, насколько значим вклад моноцитов в пополнение основного пула опухолеассоциированных макрофагов, остается открытым. Высказываются предположения о том, что статус моноцитов в периферической крови может определять свойства, которые проявят в опухоли тканевые макрофаги [103].

В несколько меньшей степени моноциты связаны с опухолевыми дендритными клетками. В физиологическом состоянии основной пул тканевых дендритных клеток в дополнение к дендритным клеткам, заселившим ткани в процессе эмбриогенеза, пополняется предшественниками дендритных клеток плазмациитоидного происхождения. В случае злокачественного роста часть дендритных клеток имеет предшественников моноцитарного происхождения [104, 105]. Данное обстоятельство нашло практическое применение в индукции дендритных клеток из моноцитов *ex vivo* для последующей иммунотерапии рака молочной железы в исследованиях B.D. Roberson (Национальный институт здоровья (NIH), США), вакцинотерапии рака простаты (Center for Cancer Immune Therapy, Дания) и множестве других [106, 107]. Интересно, что при получении дендритных клеток моноциты у больных со злокачественными новообразованиями отличались от моноцитов здоровых доноров [108, 109]. Этот феномен авторы объясняют доминированием субпопуляции клеток CD14+HLA-DR^{low}/neg у онкологических пациентов и сниженной способностью последних переходить в дендритные клетки [109]. Кроме того, эти моноциты являются иммуносупрессорами и способны ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов и созревание дендритных клеток [108, 110–114].

Наименее изучена связь моноцитов с супрессорными клетками миелоидного происхождения, основным свойством которых является подавление противоопухолевого иммунного ответа. Показано, что предшественниками супрессорных клеток миелоидного происхождения были как гранулоциты, так и моноциты, формируя в ткани гетерогенную популяцию [115].

Результаты ряда исследований подтверждают возможность использования моноцитов для противоопухолевой иммунотерапии, при этом помимо применения в вакцинотерапии, моноциты могут сами выступать в роли мишеней для терапевтических воздействий, как системно, так и

ex vivo. Попытка активации противоопухолевого иммунитета путем стимуляции моноцитов больных с раком яичников препаратом Sylatron (рекомбинантный IFN α) в настоящее время ведется в NIH, США [116]. Показана терапевтическая эффективность препарата трабедектина, который непосредственно убивает моноциты (макрофаги), и одобрен в Европе для лечения саркомы и рака яичников [117].

Таким образом, результаты исследований показали, что моноциты периферической крови, тканевые макрофаги, дендритные клетки, а также супрессоры миелоидного происхождения микроокружения опухоли связаны между собой. Выяснение биологических механизмов такой связи позволит уточнить патогенетические закономерности взаимодействия иммунной системы и злокачественного новообразования, что открывает перспективы для поиска эффективных мишеней для иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественная опухоль, начиная от гемопоэтических предшественников до функционально поляризованных тканевых макрофагов, посредством различных механизмов оказывает влияние на клетки моноцитарно-макрофагального ряда. На различных этапах развития моноцита факторы доминирующего влияния сменяют друг друга, что предполагает возможность искусственного «торможения» или «ускорения» генерации различных этапов дифференцировки данной популяции в зависимости от терапевтической целесообразности.

Установленные взаимосвязи между присутствием определенных популяций моноцитов в периферической крови и наличием злокачественного новообразования предполагают их диагностическую ценность для практической оценки. Однако необходимо учитывать гетерогенность популяции этих клеток (по аналогии с лимфоцитами). Возможно, значимой для диагностики является какая-то определенная подгруппа моноцитов, либо соотношение разных подгрупп клеток в общей популяции.

Доказанное вовлечение в патогенез злокачественного роста, прежде всего, стимуляция ангиогенеза и пластический ресурс для клеток опухолевого микроокружения, делает моноциты, с одной стороны, перспективными маркерами прогноза клинического течения онкологических заболеваний, с другой стороны, позволяет рассматривать их в качестве потенциальных терапевтических мишеней. Однако многие условия

и механизмы дифференцировки разнообразных популяций моноцитов в функционально поляризованные клетки опухолевого микроокружения остаются малоизвестными и требуют детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williams M.J. Drosophila hemopoiesis and cellular immunity. *J. Immunol.* 2007; 178 (8): 4711–4716. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.4711.
- Ziegler-Heitbrock L. Blood monocytes and their subsets: established features and open questions. *Frontiers in Immunology.* 2015; 6: 423. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00423.
- Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013; 496 (7446): 445–455. DOI: 10.1038/nature12034.
- Kzhyshkowska J., Gudima A., Moganti K., Gratchev A., Orekhov A. Perspectives for monocyte/macrophage-based diagnostics of chronic inflammation. *Transfus. Med. Hemother.* 2016; 43 (2): 66–77. DOI: 10.1159/000444943.
- Mosig S., Rennert K., Krause S., Kzhyshkowska J., Neunübel K., Heller R., Funke H. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14⁺ CD16⁺ monocytes in detoxification of oxidized LDL. *Fasber J.* 2009; 23 (3): 866–874. DOI: 10.1096/fj.08-118240.
- Hristov M., Weber C. Differential role of monocyte subsets in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 757–762. DOI: 10.1160/TH11-07-0500.
- Grivennikov S. and Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2010; February; 20 (1): 65. DOI: 10.1016/j.gde.2009.11.004.
- Zitvogel L., Kepp O., Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8 (3): 151–160. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.223.
- Таширева А.А., Перельмутер В.М., Манских В.Н., Денисов Е.В., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Завьялова М.В. Типы иммунновоспалительных реакций как алгоритмы взаимодействия клеток в условиях репаративной регенерации и опухолевого роста. *Биохимия.* 2017; 82 (5): 542–555. [Tashireva L. A, Perelmuter. V.M., Manskikh V.N., Denisov E.V., Saveliyeva O.E., Kaygorodova E.V., Zavyalova M.V. Types of immune inflammatory responses as a reflection of cell-cell interactions in tissue regeneration and tumor growth – *Biochemistry.* 2017; 82 (5): 542–555 (in Russ.)]. DOI: 10.1134/s0006297917050029.
- Stakheyeva M., Riabov V., Mitrofanova I., Litviakov N., Choyzonov E., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J. Role of the immune component of tumor microenvironment in the efficiency of cancer treatment: perspectives for the personalized therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23: 32. DOI: 10.2174/1381612823666170714161703.
- Buldaikov M., Zavyalova M., Krakhmal N., Telegina N., Vtorushin S., Mitrofanova I., Riabov V., Yin S., Song B., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J. CD68⁺, but not statilin-1⁺ tumor associated macrophages in gaps of ductal tumor structures negatively correlate with the lymphatic metastasis in human breast cancer. *Immunobiology.* 2017; 222 (1): 31–38. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.09.011.
- Little M.C., Hurst R.J., Else K.J. Dynamic changes in macrophage activation and proliferation during the development and resolution of intestinal inflammation. *J. Immunol.* 2014; 193 (9): 4684–4695. DOI: 10.4049/jimmunol.1400502.
- Waskow C., Liu K., Darrasse-Jeze G., Guernonprez P., Ginhoux F. The receptor tyrosine kinase Flt3 is required for dendritic cell development in peripheral lymphoid tissues. *Nat. Immunol.* 2008; 9 (6): 676–683. DOI: 10.1038/ni.1615.
- Kabashima K., Banks T.A., Ansel K.M., Lu T.T., Ware C.F., Cyster J.G. Intrinsic lymphotoxin- β receptor requirement for homeostasis of lymphoid tissue dendritic cells. *Immunity.* 2005; 22 (4): 439–450. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.02.007.
- Iwasaki H., Akashi K. Myeloid lineage commitment from the hematopoietic stem cell. *Immunity.* 2007; 26 (6): 726–740. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.06.004.
- Lawrence T., Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nature Reviews Immunology.* 2011; 11 (11): 750–761. DOI: 10.1038/nri3088.
- Cortez-Retamozo V., Etzrodt M., Newton A., Rauch P.J., Chudnovskiy A., Berger C., Ryan R.J., Iwamoto Y., Marinelli B., Gorbato R., Forghani R., Novobrantseva T.I., Koteliansky V., Figueiredo J.L., Chen J.W., Anderson D.G., Nahrendorf M., Swirski F.K., Weissleder R., Pittet M.J. Origins of tumor-associated macrophages and neutrophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012; 109 (7): 2491–2496. DOI: 10.1073/pnas.1113744109.
- Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010; 141 (1): 39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014.
- Aharinejad S., Paulus P., Sioud M., Hofmann M., Zins K., Schäfer R., Stanley E.R., Abraham D. Colony-stimulating factor-1 blockade by antisense oligonucleotides and small interfering RNAs suppresses growth of human mammary tumor xenografts in mice. *Cancer Res.* 2004; 64 (15): 5378–5384. DOI: 10.1158/0008-5472.
- Paulus P., Stanley E.R., Schafer R., Abraham D., Aharinejad S. Colony-stimulating factor-1 antibody reverses chemoresistance in human MCF-7 breast cancer xenografts. *Cancer Res.* 2006; 66 (8): 4349–4356. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3523.
- De Nardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E., Ruffell B., Shiao S.L., Madden S.F., Gallagher W.M., Wadhwani N., Keil S.D., Junaid S.A., Rugo H.S., Hwang E.S., Jirstrom K., West B.L., Coussens L.M. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. *Cancer Discov.* 2011; 1 (1): 54–67. DOI: 10.1158/2159-8274.CD-10-0028.

22. Schmeler K.M., Vadhan-Raj S., Ramirez P.T., Apte S.M., Cohen L., Bassett R.L., Iyer R.B., Wolf J.K., Levenback C.L., Gershenson D.M., Freedman R.S. A phase II study of GM-CSF and rIFN-gamma1b plus carboplatin for the treatment of recurrent, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2009; 113 (2): 210–215. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.02.007.
23. Spitler L.E., Grossbard M.L., Ernstoff M.S., Silver G., Jacobs M., Hayes F.A., Soong S.J. Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (8): 1614–1621. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1614.
24. Pinedo H.M., Buter J., Luykx de Bakker S.A., Pohlmann P.R., van Hensbergen Y., Heideman D.A., van Diest P.J., de Gruijl T.D., van der Wall E. Extended neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer combined with GM-CSF: effect on tumour-draining lymph node dendritic cells. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39 (8): 1061–1067. DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00131-x.
25. Jaipersad A.S., Lip G.Y., Silverman S., Shantsila E. The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.019.
26. Srivastava M., Jung S., Wilhelm J., Fink L., Böhling F., Welte T., Bohle R.M., Seeger W., Lohmeyer J., Maus U.A. The inflammatory versus constitutive trafficking of mononuclear phagocytes into the alveolar space of mice is associated with drastic changes in their gene expression profiles. *J. Immunol.* 2005; 175 (3): 1884–1893. DOI: 10.4049/jimmunol.175.3.1884.
27. Thomas-Ecker S., Lindecke A., Hatzmann W., Kaltschmidt C., Zänker K.S., Dittmar T. Alteration in the gene expression pattern of primary monocytes after adhesion to endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2007; 104 (13): 5539–5544. DOI: 10.1073/pnas.0700732104.
28. Gerhardt T., Ley K. Monocyte trafficking across the vessel wall. *Cardiovasc. Res.* 2015; 107 (3): 321–330. DOI: 10.1093/cvr/cvv147.
29. Ueno T., Toi M., Saji H., Muta M., Bando H., Kuroi K., Koike M., Inadera H., Matsushima K. Significance of macrophage chemoattractant protein 1 in macrophage recruitment, angiogenesis, and survival in human breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6 (8): 3282–3289.
30. Lebrecht A., Grimm C., Lantzsch T., Ludwig E., Heffler L., Ulbrich E. Monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients with breast cancer. *Tumour Biol.* 2004; 25 (1–2): 14–17. DOI: 10.1159/000077718.
31. Qian B.Z., Li J., Zhang H., Kitamura T., Zhang J., Campion L.R. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature.* 2011; 475 (7355): 222–225. DOI: 10.1038/nature10138.
32. Groblewska M., Mroczko B., Wereszczyńska-Siemiakowska U., Myśliwiec P., Kedra B., Szmitkowski M. Serum levels of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in pancreatic cancer patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45 (1): 30–34. DOI: 10.1515/CCLM.2007.025.
33. Mroczko B., Groblewska M., Wereszczyńska-Siemiakowska U., Okulczyk B., Kedra B., Łaszewicz W., Dabrowski A., Szmitkowski M. Serum macrophage-colony stimulating factor levels in colorectal cancer patients correlate with lymph node metastasis and poor prognosis. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 380 (1–2): 208–212. DOI: 10.1016/j.cca.2007.02.037.
34. Zhu X.D., Zhang J.B., Zhuang P.Y., Zhu H.G., Zhang W., Xiong Y.Q., Wu W.Z., Wang L., Tang Z.Y., Sun H.C. High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (16): 2707–2716. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.6521.
35. Smith H.O., Anderson P.S., Kuo D.Y., Goldberg G.L., DeVitoria C.L., Boock C.A., Jones J.G., Runowicz C.D., Stanley E.R., Pollard J.W. The role of colony-stimulating factor 1 and its receptor in the etiopathogenesis of endometrial adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 1995; 1 (3): 313–325.
36. Steiner J.L., Murphy E.A. Importance of chemokine (CC-motif) ligand 2 in breast cancer. *The International Journal of Biological Markers.* 2012; 27 (3): 179–185. DOI: 10.5301/JBM.2012.9345.
37. Pienta K.J., Machiels J.P., Schrijvers D., Alekseev B., Shkolnik M., Crabb S.J., Li S., Seetharam S., Puchalski T.A., Takimoto C., Elsayed Y., Dawkins F., de Bono J.S. Phase 2 study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 (CCL2), in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Invest New Drugs.* 2013; 31 (3): 760–768. DOI: 10.1007/s10637-012-9869-8.
28. Sandhu S.K., Papadopoulos K., Fong P.C., Patnaik A., Messiou C., Olmos D., Wang G., Tromp B.J., Puchalski T.A., Balkwill F., Berns B., Seetharam S., de Bono J.S., Tolcher A.W. A first-in-human, first-in-class, phase I study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013; 71 (4): 1041–1050. DOI: 10.1007/s00280-013-2099-8.
29. Brana I., Calles A., Lo Russo P.M., Yee L.K., Puchalski T.A., Seetharam S., Zhong B., de Boer C.J., Tabernero J., Calvo E. Carlumab, an anti-C-C chemokine ligand 2 monoclonal antibody, in combination with four chemotherapy regimens for the treatment of patients with solid tumors: an open-label, multicenter phase 1b study. *Target Oncol.* 2015; 10 (1): 111–123. DOI: 10.1007/s11523-014-0320-2.
30. Bonapace L., Coissieux M.M., Wyckoff J., Mertz K.D., Varga Z., Junt T., Bentires-Alj M. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis. *Nature.* 2014; 515 (7525): 130–133. DOI: 10.1038/nature13862.

31. Feng A.L., Zhu J.K., Sun J.T., Yang M.X., Neckenig M.R., Wang X.W., Shao Q.Q., Song B.F., Yang Q.F., Kong B.H., Qu X. CD16+ monocytes in breast cancer patients: expanded by monocyte chemoattractant protein-1 and may be useful for early diagnosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 164 (1): 57–65. DOI:10.1111/j.1365-2249.2011.04321.
32. Jiang L., Jiang S., Situ D., Lin Y., Yang H., Li Y., Long H., Zhou Z.. Prognostic value of monocyte and neutrophils to lymphocytes ratio in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Oncotarget.* 2015; 6 (11): 9542–9550. DOI: 10.18632/oncotarget.3283.
33. Huang S.H., Waldron J.N., Milosevic M., Shen X., Ringash J., Su J., Tong L., Perez-Ordóñez B., Weinreb I., Bayley A.J., Kim J., Hope A., Cho B.C., Giuliani M., Razak A., Goldstein D., Shi W., Liu F.F., Xu W., O'Sullivan B. Prognostic value of pretreatment circulating neutrophils, monocytes, and lymphocytes in oropharyngeal cancer stratified by human papillomavirus status. *Cancer.* 2015; 121 (4): 545–555. DOI: 10.1002/cncr.29100.
34. Passlick B., Ziegler-Heitbrock L. Identification and Characterization of a Novel Monocyte Subpopulation in Human peripheral blood. *Blood.* 1989; 74 (7): 2527–2534.
35. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N., Leenen P.J., Liu Y.J., MacPherson G., Randolph G.J., Scherberich J., Schmitz J., Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J.M., Lutz M.B. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood.* 2010; 116 (16): 74–80. DOI: 10.1182/blood-2010-02-258558.
36. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013; 496 (7446): 445–455. DOI: 10.1038/nature12034.
37. Fingerle G., Pforte A., Passlick B., Blumenstein M., Ströbel M., Ziegler-Heitbrock L. The novel subset of CD14+/CD16+ blood monocytes expanded in sepsis patients. *Blood.* 1993; 82 (10): 3170–3176.
38. Fingerle-Rowso G., Auers J., Kreuzer E., Fraunberger P., Blumenstein M., Ziegler-Heitbrock L. Expansion of CD14+CD16+ monocytes in critically ill cardiac surgery patients. *Inflammation.* 1998; 22 (8): 367–379. DOI: 10.1023/A:1022316815196.
39. Ziegler-Heitbrock L. Monocyte subsets in man and other species. *Cell Immunol.* 2014; 289 (1–2): 135–139. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.03.019.
40. Gordon S. and Taylor P. R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5 (12): 953–964. DOI: 10.1038/nri1733.
41. Ginhoux F. and Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (6): 392–404. DOI: 10.1038/nri3671.
42. Cross J. Human CD14dim Monocytes Patrol and Sense Nucleic Acids and Viruses via TLR7 and TLR8 Receptors. *Immunity.* 2010; 33 (3): 375–386. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.08.012.
43. Zawada A.M., Rogacev K.S., Rotter B., Winter P., Marell R.R., Fliser D., Heine G.H. SuperSAGE evidence for CD14+CD16+ monocytes as a third monocyte subset. *Blood.* 2011; 118 (12): 50–61. DOI: 10.1182/blood-2011-01-326827.
44. Gratchev A., Ovsy I., Manousaridis I., Riabov V., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (33): 5859–5864. DOI: 10.2174/1381612811319330004.
45. Wong K.L., Tai J.J., Wong W.C., Han H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S.C. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood.* 2011; 118 (5): 16–31. DOI: 10.1182/blood-2010-12-326355.
46. Saleh M.N., Goldman S.J., Lo Buglio A.F., Beall A.C., Sabio H., McCord M.C., Minasian L., Alpaugh R.K., Weiner L.M., Munn D.H. CD16 + monocytes in patients with cancer: spontaneous elevation and pharmacologic induction by recombinant human macrophage colony-stimulating factor. *Blood.* 1995; 85 (10): 2910–2917.
47. Schauer D., Starlinger P., Reiter C., Jahn N., Zajc P., Buchberger E., Bachleitner-Hofmann T., Bergmann M., Stift A., Gruenberger T., Brostjan C. Intermediate monocytes but not TIE2- expressing monocytes are a sensitive diagnostic indicator for colorectal cancer. *PLoS One.* 2012; 7 (9): e44450. DOI: 10.1371/journal.pone.0044450.
48. Subimerb C., Pinlaor S., Lulitanond V., Khuntikeo N., Okada S., McGrath M.S., Wongkham S. Circulating CD14(+) CD16(+) monocyte levels predict tissue invasive character of cholangiocarcinoma. *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 161 (3): 471–479. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04200.
49. Hamm A., Prenen H., Van Delm W., Di Matteo M., Wenes M., Delamarre E., Schmidt T., Weitz J., Sarmiento R., Dezi A., Gasparini G., Rothé F., Schmitz R., D'Hoore A., Iserentant H., Hendlisz A., Mazzone M. Tumour-educated circulating monocytes are powerful candidate biomarkers for diagnosis and disease follow-up of colorectal cancer. *Gut.* 2016; 65 (6): 990–1000. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308988.
50. Grage-Griebenow E., Zawatzky R., Kahlert H., Brade L., Flad H., Ernst M. Identification of a novel dendritic cell-like subset of CD64+/CD16+ blood monocytes. *Eur. J. Immunol.* 2001; 31 (1): 48–56. DOI: 10.1002/1521-4141(200101)31:1<48::AID-IMMU48>3.0.CO;2-5
51. Turrini R., Pabois A., Xenarios I., Coukos G., Delaloye J.F., Doucey M.A. TIE-2 expressing monocytes in human cancers. *Oncoimmunology.* 2017; 6 (4): e1303585. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1303585.
52. Welford A.F., Bizziato D., Coffelt S.B., Nucera S., Fisher M., Pucci F., Di Serio C., Naldini L., De Palma M., Tozer G.M., Lewis C.E. TIE2-expressing macrophages limit the therapeutic efficacy of the vascular-disrupting agent combretastatin A4 phosphate in mice. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (5): 1969–1973. DOI: 10.1172/JCI44562.
53. Guex N., Crespo I., Bron S., Ifticene-Treboux A., Faes-Van't Hull E., Kharoubi S., Liechti R., Werffeli P., Ib-

- berson M., Majo F., Nicolas M., Laurent J., Garg A., Zaman K., Lehr H.A., Stevenson B.J., Rüegg C., Coukos G., Delaloye J.F., Xenarios I., Doucey M.A. Angiogenic activity of breast cancer patients' monocytes reverted by combined use of systems modeling and experimental approaches. *PLoS Comput Biol.* 2015; Mar. 13; 11 (3): e1004050. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004050.
54. Forget M.A., Voorhees J.L., Cole S.L., Dakhallallah D., Patterson I.L., Gross A.C., Moldovan L., Mo X., Evans R., Marsh C.B. Macrophage colony-stimulating factor augments Tie2-expressing monocyte differentiation, angiogenic function, and recruitment in a mouse model of breast cancer. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e98623. DOI: 10.1371/journal.pone.0098623.
 55. Ibberson M., Bron S., Guex N., Faes-van't Hull E., Ifticene-Treboux A., Henry L., Lehr H.A., Delaloye J.F., Coukos G., Xenarios I. TIE-2 and VEGFR kinase activities drive immunosuppressive function of TIE-2-expressing monocytes in human breast tumors. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (13): 3439–3449. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3181.
 56. Pulaski H.L., Spahlinger G., Silva I.A., McLean K., Kueck A.S., Reynolds R.K., Coukos G., Conejo-Garcia J.R., Buckanovich R.J. Identifying alemtuzumab as an anti-myeloid cell antiangiogenic therapy for the treatment of ovarian cancer. *J. Transl. Med.* 2009; Jun. 19; 7 (1): 49. DOI: 10.1186/1479-5876-7-49.
 57. Bron S., Henry L., Faes-van't Hull E., Turrini R., Vanhecke D., Guex N., Ifticene-Treboux A., Iancu E.M., Semilietof A., Rufer N., Lehr H.-A., Xenarios I., Coukos G., Delaloye J.F., Doucey M.A. TIE-2-expressing monocytes are lymphangiogenic and associate specifically with lymphatics of human breast cancer. *Oncoimmunology.* 2016; 5 (2): e1073882. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1073882.
 58. Tsutsui S., Inoue H., Yasuda K., Suzuki K., Takeuchi H., Nishizaki T., Higashi H., Era S., Mori M. Angiopoietin-2 expression in invasive ductal carcinoma of the breast: its relationship to the VEGF expression and microvessel density. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 98 (3): 261–266. DOI: 10.1007/s10549-005-9157-9.
 59. Ji J., Zhang G., Sun B., Yuan H., Huang Y., Zhang J., Wei X., Zhang X., Hou J. The frequency of tumor-infiltrating Tie-2-expressing monocytes in renal cell carcinoma: its relationship to angiogenesis and progression. *Urology.* 2013; 82 (4): e9–13. DOI: 10.1016/j.urology.2013.05.026.
 60. Schauer D., Starlinger P., Reiter C., Jahn N., Zajc P., Buchberger E., Bachleitner-Hofmann T., Bergmann M., Stift A., Gruenberger T., Brostjan C. Intermediate Monocytes but Not TIE2-Expressing Monocytes Are a Sensitive Diagnostic Indicator for Colorectal Cancer. *PLoS One.* 2012; 7 (9): e44450. DOI: 10.1371/journal.pone.0044450.
 61. Gabrusiewicz K., Liu D., Cortes-Santiago N., Hossain M.B., Conrad C.A., Aldape K.D., Fuller G.N., Marini F.C., Alonso M.M., Idoate M.A., Gilbert M.R., Fueyo J., Gomez-Manzano C. Anti-vascular endothelial growth factor therapy-induced glioma invasion is associated with accumulation of Tie2-expressing monocytes. *Oncotarget.* 2014; 5 (8): 2208–2220. DOI: 10.18632/oncotarget.1893.
 62. Venneri M.A., De Palma M., Ponzoni M., Pucci F., Scielzo C., Zonari E., Mazzeri R., Doglioni C., Naldini L. Identification of proangiogenic TIE2-expressing monocytes (TEMs) in human peripheral blood and cancer. *Blood.* 2007; 109 (12): 5276–5285. DOI: 10.1182/blood-2006-10-053504.
 63. Goede V., Coutelle O., Shimabukuro-Vornhagen A., Holtick U., Neuneier J., Koslowsky T.C., Weihrauch M.R., von Bergwelt-Baildon M., Hacker U.T. Analysis of Tie2-expressing monocytes (TEM) in patients with colorectal cancer. *Cancer Invest.* 2012; 30 (3): 225–230. DOI: 10.3109/07357907.2011.636114.
 64. De Palma M., Murdoch C., Venneri M.A., Naldini L., Lewis C.E. Tie2-expressing monocytes: regulation of tumor angiogenesis and therapeutic implications. *Trends Immunol.* 2007; 28 (12): 519–524. DOI: 10.1016/j.it.2007.09.004.
 65. Sainz B.J., Carron E., Vallespinys M., Machado H.L. Cancer stem cells and macrophages: implications in tumor biology and therapeutic strategies. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 1–15. DOI: 10.1155/2016/9012369.
 66. Gasteiger G., D'Osualdo A., Schubert D.A., Weber A., Bruscia E.M., Hartl D. Cellular Innate Immunity: An old game with new players. *J. Innate Immun.* 2017; 9 (2): 111–125. DOI: 10.1159/000453397.
 67. Saeed S., Quintin J., Kerstens H.H., Rao N.A., Aghajani-refah A., Matarese F., Cheng S.C., Ratter J., Berentsen K., van der Ent M.A., Sharifi N., Janssen-Megens E.M., Ter Huurne M., Mandoli A., van Schaik T., Ng A., Burden F., Downes K., Frontini M., Kumar V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Ouwehand W.H., van der Meer J.W., Joosten L.A., Wijmenga C., Martens J.H., Xavier R.J., Logie C., Netea M.G., Stunnenberg H.G. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science.* 2014; 345 (6204): 1251086. DOI: 10.1126/science.1251086.
 68. Hoeksema M.A., de Winther M.P. Epigenetic regulation of monocyte and macrophage function. *Antioxid Redox Signal.* 2016; 25 (14): 758–774. DOI: 10.1089/ars.2016.6695.
 69. Netea M.G., Joosten L.A., Latz E., Mills K.H., Natoli G., Stunnenberg H.G., O'Neill L.A., Xavier R.J. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016; 352 (6284): aaf1098. DOI: 10.1126/science.aaf1098.
 70. Bekkering S., Joosten L.A., van der Meer J.W., Netea M.G., Riksen N.P. The epigenetic memory of monocytes and macrophages as a novel drug target in atherosclerosis. *Clin. Ther.* 2015; 37 (4): 914–923. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.01.008.
 71. van Diepen J.A., Thiem K., Stienstra R., Riksen N.P., Tack C.J., Netea M.G. Diabetes propels the risk for cardiovascular disease: sweet monocytes becoming aggres-

- sive? *Cell Mol. Life Sci.* 2016; 73 (24): 4675–4684. DOI: 10.1007/s00018-016-2316-9.
72. Almatroodi S.A., McDonald C.F., Collins A.L., Darby I.A., Pouniotis D.S. Blood classical monocytes phenotype is not altered in primary non-small cell lung cancer. *World J. Clin. Oncol.* 2014; 5 (5): 1078–1087. DOI: 10.5306/wjco.v5.i5.1078.
 73. Hanna R.N., Cekic C., Sag D., Tacke R., Thomas G.D., Nowyhed H., Herrley E., Rasquinha N., McArdle S., Wu R., Peluso E., Metzger D., Ichinose H., Shaked I., Chodaczek G., Biswas S.K., Hedrick C.C. Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung. *Science.* 2015; 350 (6263): 985–990. DOI: 10.1126/science.aac9407.
 74. Zhang B., Cao M., He Y., Liu Y., Zhang G., Yang C., Du Y., Xu J., Hu J., Gao F. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumour Biol.* 2017; 39 (6): 1010428317711571. DOI: 10.1177/1010428317711571.
 75. Adams D.L., Martin S.S., Alpaugh R.K., Charpentier M., Tsai S., Bergan R.C., Ogden I.M., Catalona W., Chumsri S., Tang C.M., Cristofanilli M. Circulating giant macrophages as a potential biomarker of solid tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014; 111 (9): 3514–3519. DOI: 10.1073/pnas.1320198111.
 76. Adams D.L., Adams D.K., Alpaugh R.K., Cristofanilli M., Martin S.S., Chumsri S., Tang C.M., Marks J.R. Circulating cancer-associated macrophage-like cells differentiate malignant breast cancer and benign breast conditions. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016; 25 (7): 1037–1042. DOI: 10.1158/1055-9965.
 77. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophages: biology and role in the pathology of diseases. New York: Springer, 2014: 7–11. DOI: 10.1007/978-1-4939-1311-4.
 78. Zhao L., Shao Q., Zhang Y., Zhang L., He Y., Wang L., Kong B., Qu X. Human monocytes undergo functional re-programming during differentiation to dendritic cell mediated by human extravillous trophoblasts. *Sci. Rep.* 2016; 6 (1): 20409. DOI: 10.1038/srep20409.
 79. Baj-Krzyworzeka M., Baran J., Szatanek R., Mytar B., Siedlar M., Zembala M. Interactions of human monocytes with TMVs (tumour-derived microvesicles). *Biochem. Soc. Trans.* 2013; 41 (1): 268–272. DOI: 10.1042/BST20120244.
 80. Dimitrov S., Shaikh F., Pruitt C., Green M., Wilson K., Beg N., Hong S. Differential TNF production by monocyte subsets under physical stress: blunted mobilization of proinflammatory monocytes in prehypertensive individuals. *Brain Behav. Immun.* 2013; 27 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.003.
 81. van Furth R., Cohn Z.A., Hirsch J.G., Humphrey J.H., Spector W.G., Langevoort H.L. Mononuclear phagocytic system: new classification of macrophages, monocytes and of their cell line. *Bull World Health Organ.* 1972; 47: 651–658.
 82. Guillems M., van de Laar L.. A hitchhiker's guide to myeloid cell subsets: practical implementation of a novel mononuclear phagocyte classification system. *Front. Immunol.* 2015; 6. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00406.
 83. Чердынцева Н.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А., Стахеева М.Н., Патышева М.Р., Завьялова М.В., Кжышкова Ю.Г. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии. *юл-летень сибирской медицины.* 2017; 16 (4): 61–74. [Cherdyntseva N.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A., Stakheeva M.N., Patysheva M.R., Zavjalova M.V., Kzhyshkowska J.G. Macrophages and tumor progression: on the way to macrophage-specific therapy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (4): 61–74 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74.
 84. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013; 496 (7446): 445–455. DOI: 10.1038/nature12034.
 85. Movahedi K., Laoui D., Gysemans C., Baeten M., Stangé G., Van den Bossche J., Mack M., Pipeleers D., In't Veld P., e Baetselier P. Van Ginderachter J.A. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes. *Cancer Res.* 2010; 70 (14): 5728–5739. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4672.
 86. Franklin R.A., Liao W., Sarkar A., Kim M.V., Bivona M.R., Liu K., Pamer E.G., Li M.O. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science.* 2014; 344 (6186): 921–925. DOI: 10.1126/science.1252510.
 87. Qian B.Z., Li J., Zhang H., Kitamura T., Zhang J., Campion L.R., Kaiser E.A., Snyder L.A., Pollard J.W. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature.* 2011; 475 (7355): 222–225. DOI: 10.1038/nature10138.
 88. Shand F.H., Ueha S., Otsuji M., Koid S.S., Shichino S., Tsukui T., Kosugi-Kanaya M., Abe J., Tomura M., Zio-gas J., Matsushima K. Tracking of intertissue migration reveals the origins of tumor-infiltrating monocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014; 111 (21): 7771–7776. DOI: 10.1073/pnas.1402914111.
 89. Harney A.S., Arwert E.N., Entenberg D., Wang Y., Guo P., Qian B.Z., Oktay M.H., Pollard J.W., Jones J.G., Condeelis J.S. Real-time imaging reveals local, transient vascular permeability, and tumor cell intravasation stimulated by TIE2hi macrophage-derived VEGFA. *Cancer Discov.* 2015; 5 (9): 932–943. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0012.
 90. Sawanobori Y., Ueha S., Kurachi M., Shimaoka T., Talmadge J.E., Abe J., Shono Y., Kitabatake M., Kakimi K., Mukaida N., Matsushima K. Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Blood.* 2008; 111 (12): 5457–5466. DOI: 10.1182/blood-2008-01-136895.
 91. Bögers M., Braster R., Nijland P.G., Gül N., van de Luijtgaaarden W., Fijneman R.J., Meijer G.A., Jimenez C.R., Beelen R.H., van Egmond M. Carcinoma origin dictates differential skewing of monocyte function. *OncoImmunology.* 2012; 1 (6): 798–809. DOI: 10.4161/onci.20427.

92. Baron S., Finbloom J., Horowitz J., Bekisz J., Morrow A., Zhao T., Fey S., Schmeisser H., Balinsky C., Miyake K., Clark C., Zoon K. Near eradication of clinically relevant concentrations of human tumor cells by interferon-activated monocytes in vitro. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2011; 31 (7): 569–573. DOI: 10.1089/jir.2010.0153.
93. Кжышковска Ю.Г., Митрофанова И.В., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. Опухолеассоциированные макрофаги. М.: Наука, 2017: 224. [Kzhyshkowska J.G., Mitrofanova I.V., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Cherdynitseva N.V. Tumor-associated macrophages. Moscow: Nauka Publ., 2017: 224 (in Russ)].
94. Hettinger J., Richards D.M., Hansson J., Barra M.M., Joschko A.C., Krijgsvelde J., Feuerer M. Origin of monocytes and macrophages in a committed progenitor. *Nat. Immunol.* 2013; 14 (8): 821–830. DOI: 10.1038/ni.2638.
95. Segura E., Amigorena S. Inflammatory dendritic cells in mice and humans. *Trends immunol.* 2013; 34 (9): 440–445. DOI: 10.1016/j.it.2013.06.001.
96. Maeng H., Terabe M., Berzofsky J.A. Cancer vaccines: translation from mice to human clinical trials. *Curr. Opin Immunol.* 2018; 51: 111–122. DOI: 10.1016/j.coi.2018.03.001.
97. Kongsted P., Borch T.H., Ellebaek E., Iversen T.Z., Andersen R., Met Ö., Hansen M., Lindberg H., Sengeløv L., Svane I.M. Dendritic cell vaccination in combination with docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase II study. *Cytotherapy.* 2017; 19 (4): 500–513. DOI: 10.1016/j.jcyt.2017.01.007.
98. Vuk-Pavlović S., Bulur P.A., Lin Y., Qin R., Szumlanski C.L., Zhao X., Dietz A.B. Immunosuppressive CD14+HLA-DRlow/-monocytes in prostate cancer. *Prostate.* 2010; 70 (4): 443–455. DOI: 10.1002/pros.21078.
99. Laborde R.R., Lin Y., Gustafson M.P., Bulur P.A., Dietz A.B. Cancer vaccines in the world of immune suppressive monocytes (CD14+HLA-DRlow/neg cells): the gateway to improved responses. *Frontiers in Immunology.* 2014; 5: 147. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00147.
100. Yu J., Du W., Yan F., Wang Y., Li H., Cao S., Yu W., Shen C., Liu J., Ren X. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer. *J Immunol.* 2013; 190 (7): 3783–3797. DOI:10.4049/jimmunol.1201449.
101. Mougiakakos D., Jitschin R., von Bahr L., Poschke I., Gary R., Sundberg B., Gerbitz A., Ljungman P., Le Blanc K. Immunosuppressive CD14+HLA-DRlow/neg IDO+ myeloid cells in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2013; 27 (2): 377–388. DOI: 10.1038/leu.2012.215.
102. Maeda A., Kawamura T., Ueno T., Usui N., Miyagawa S. Monocytic suppressor cells derived from human peripheral blood suppress xenogenic immune reactions. *Xenotransplantation.* 2014; 21 (1): 46–56. DOI: 10.1111/xen.12067.
103. Poschke I., Mao Y., Adamson L., Salazar-Onfray F., Masucci G., Kiessling R. Myeloid-derived suppressor cells impair the quality of dendritic cell vaccines. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61 (6): 827–838. DOI: 10.1007/s00262-011-1143-y.
104. Gustafson M.P., Lin Y., New K.C., Bulur P.A., O'Neill B.P., Gastineau D.A., Dietz A.B. Systemic immune suppression in glioblastoma: the interplay between CD14+HLA-DRlow/neg monocytes, tumor factors, and dexamethasone. *Neuro Oncol.* 2010; 12 (7): 631–644. DOI:10.1093/neuonc/noq001.
105. Engblom C., Pfirschke C., Pittet M.J. The role of myeloid cells in cancer therapies. *Nat. Rev. Cancer.* 2016; 16 (7): 447–462. DOI: 10.1038/nrc.2016.54.
106. Bonapace L., Coissieux M.M., Wyckoff J., Mertz K.D., Varga Z., Junt T., Bentires-Alj M. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis. *Nature.* 2014; 515 (7525): 130–133. DOI: 10.1038/nature13862.
107. Germano G., Frapolli R., Belgiovine C., Anselmo A., Pesce S., Liguori M., Erba E., Ubaldi S., Zucchetti M., Pasqualini F. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell.* 2013; 23 (2): 249–262. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.01.008.

Сведения об авторах

Патышева Марина Ринатовна, врач-лаборант, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2865-7576.

Стахеева Марина Николаевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ст. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ; ст. науч. сотрудник, НИ ТПУ, г. Томск.

Ларионова Ирина Валерьевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекуляр-

Authors information

Patysheva Marina R., Junior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2865-7576.

Stakheeva Marina N., DM, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Larionova Irina V., Junior Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, NR TSU, Post-Graduate Student, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5758-7330.

ной биомедицины, НИ ТГУ; аспирант, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5758-7330.

Тарабановская Наталья Анатольевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1630-4466.

Григорьева Евгения Сергеевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ст. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4671-6306.

Слонимская Елена Михайловна, д-р мед. наук, профессор кафедры общей онкологии, СибГМУ; зав. отделением общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4382-5697.

Кжышкowska Юлия Георгиевна, д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ; зав. отделом врожденного иммунитета и толерантности, Институт трансфузионной медицины и иммунологии, Университет Гейдельберга, г. Маннхайм. ORCID iD 0000-0003-0898-3075.

Чердынцева Надежда Викторовна, д-р биол. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; вед. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1526-9013.

(✉) **Патышева Марина Ринатовна**, e-mail: starin5@yandex.ru.

Tarabanovskaya Natalia A., PhD, Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1630-4466.

Grigorieva Evgenia S., PhD, Junior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, RAS; Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4671-6306.

Slonimskaya Elena M., DM, Professor, Head of the General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4382-5697.

Kzhyshkowska Julia G., DBS, Professor, Head of the Laboratory Translational Cellular and Molecular Biomedicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation; The Head of the Department of Innate Immunity and Tolerance, Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany. ORCID iD 0000-0003-0898-3075.

Cherdyntseva Nadezhda V., DBS, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, RAS; Senior Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1526-9013.

(✉) **Patysheva Marina R.**, e-mail: starin5@yandex.ru.

Received 15.08.2018

Accepted 17.12.2018

Поступила в редакцию 15.08.2018

Подписана в печать 17.12.2018