

Миграция нейтрофилов при воспалении и инфекции: современные данные и роль в формировании нейтрофильных фенотипов

Л.М. Сомова¹, С.А. Абрамова¹, И.Н. Ляпун¹, Е.И. Дробот¹, М.Ю. Щелканов^{1,2}

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

² ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Резюме. Миграция нейтрофилов и ее роль в формировании их фенотипов во время воспаления оказались в центре повышенного интереса в последнее десятилетие. Использование новых модельных систем помогло раскрыть поведение нейтрофилов в поврежденных и инфицированных тканях. Давно известно, что в ответ на инфекцию или травму нейтрофилы быстро рекрутируются из кровяного русла в сайты воспаления, однако лишь в 2006 году установлено, что нейтрофилы из воспаленных тканей могут мигрировать через эндотелиальные клетки обратно в кровоток. Вопросы обратной миграции нейтрофилов и ее механизмы до настоящего времени представлены почти исключительно в работах иностранных авторов и требуют дальнейшего изучения. Данный обзор ориентирован на освещение этого феномена, чтобы привлечь внимание отечественных ученых к проблеме миграции нейтрофилов при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Ключевые слова: нейтрофилы, миграция, воспаление, инфекция, гетерогенность нейтрофилов, нейтрофильный фенотип

Для корреспонденции: Лариса Михайловна Сомова. E-mail: l_somova@mail.ru

Для цитирования: Сомова Л.М., Абрамова С.А., Ляпун И.Н., Дробот Е.И., Щелканов М.Ю. Миграция нейтрофилов при воспалении и инфекции: современные данные и роль в формировании нейтрофильных фенотипов. Клини. эксп. морфология. 2025;14(5):14–21. DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.14-21.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора (№ 122041800135-3).

Статья поступила 26.02.2025. **Получена после рецензирования** 21.03.2025. **Принята в печать** 12.05.2025.

Neutrophil migration in inflammation and infection: role in the formation of neutrophilic phenotypes

L.M. Somova¹, S.A. Abramova¹, I.N. Lyapun¹, E.I. Drobot¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,2}

¹ Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Abstract. Neutrophil migration and its role in shaping neutrophil phenotypes during inflammation have been the focus of increased interest in the past decade. New model systems have facilitated the study of neutrophil behavior in damaged and infected tissues. Neutrophils have long been known to be rapidly recruited from the bloodstream to inflammation sites in response to infection or injury. However, reverse transendothelial migration was first demonstrated only in 2006. To date, research on reverse transendothelial migration and its mechanisms has been dominated by international studies, leaving gaps in understanding. This review synthesizes global findings on reverse transendothelial migration in order to attract the attention of Russia's scientists to this phenomenon in infectious and inflammatory diseases.

Keywords: neutrophils, migration, inflammation, infection, neutrophil heterogeneity, neutrophilic phenotype

Corresponding author: Larisa M. Somova. E-mail: l_somova@mail.ru

For citation: Somova L.M., Abramova S.A., Lyapun I.N., Drobot E.I., Shchelkanov M.Yu. Neutrophil migration in inflammation and infection: role in the formation of neutrophil phenotypes. Clin. exp. morphology. 2025;14(5):14–21 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.14-21.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (No. 122041800135-3).

Received 26.02.2025. **Received in revised form** 21.03.2025. **Accepted** 12.05.2025.

Введение

Нейтрофилы (нейтрофильные гранулоциты) – самые распространенные лейкоциты в крови, которые являются первой линией антиинфекционной защиты организма и повреждения тканей. Миграция нейтрофилов и ее роль во время воспаления оказались в центре повышенного интереса в последнее десятилетие [1]. Достижения в области визуализации в реальном времени и использование новых модельных систем помогли раскрыть поведение нейтрофилов в поврежденных и инфицированных тканях. Во время реакции на инфекцию или травму они быстро рекрутируются из кровотока, образуя очаги воспаления. Однако нейтрофилы из воспаленных тканей могут мигрировать также в ретроградном направлении через эндотелиальные клетки [2]. Эти клетки составляют популяцию тканевых нейтрофилов с отчетливым поверхностным фенотипом (ICAM-1^{high}CXCR1^{low}) и называются обратными-мигрировавшими нейтрофилами.

Нейтрофилы являются важным элементом врожденной иммунной системы, хотя в последнее время также признается их роль в качестве регуляторных и эффекторных клеток [3]. Установлено, что при определенных условиях они могут приобретать черты антигенпрезентирующих клеток, которые поглощают и представляют экзогенные антигены, стимулируя дифференцировку цитотоксических лимфоцитов посредством прямого взаимодействия между нейтрофилами и наивными CD8⁺ Т-клетками [4]. Будучи мощными эффекторными клетками, нейтрофилы уничтожают инфекционные патогены посредством фагоцитоза, дегрануляции, активных форм кислорода (АФК) и нейтрофильных внеклеточных ловушек [5–7].

Роль нейтрофилов как клеток врожденного иммунитета при тканевых повреждениях исследована давно, поэтому большое значение представляет понимание нейтрофильной миграции в контексте как острого, так и хронического воспаления при инфекционных заболеваниях [8]. По данным S. de Oliveira et al. [1], в процессе миграции нейтрофилов при остром повреждении тканей различают три основные фазы: ранняя фаза рекрутирования, индуцированная кратковременными сигналами, фаза амплификации инфильтрации в ответ на стойкие вредные сигналы и фаза разрешения воспаления, которая может включать обратную миграцию нейтрофилов.

Прямая миграция нейтрофилов

Нейтрофилы образуются в костном мозге из стволовых клеток, которые делятся и дифференцируются в зрелые нейтрофилы, полностью оснащенные гранулярным арсеналом [7]. В системном кровотоке они циркулируют как спящие клетки. Прямая миграция представляет собой процесс поступательного проникновения нейтрофилов к месту повреждения и/или инфекции в процессе их экстравазации из сосудистой сети в ткани [9, 10]. Попав в очаги инфекции, нейтрофилы

убивают микроорганизмы микробицидными агентами, высвобождаемыми из гранул. В этой фазе задействованы некоторые сигналы, включая молекулярные структуры, связанные с повреждением, пероксид водорода, липидные медиаторы и хемокины. В результате прямой миграции лейкоцитов формируются воспалительные очаги в органах и тканях.

На современном этапе развития клеточной биологии раскрыта сложность защитной системы хозяина, в частности клеток врожденного иммунитета. Например, моноциты (или моноклеарные фагоциты), играющие важную роль в защите от патогенов и заживлении ран, общепризнанно являются морфологически, фенотипически и функционально гетерогенными [11]. Однако нейтрофилы долгое время считались относительно однородной популяцией клеток, поскольку традиционно их представляли короткоживущими клетками-«камикадзе», которые быстро прибывают в места инфекции и травмы, проявляют чрезмерную активность и погибают в инфильтрированной ткани.

Нейтрофилы экспрессируют более 30 разных рецепторов клеточной поверхности для распознавания инвазии патогенов и воспалительного окружения, включая рецепторы, связанные с G-белком, Fc-рецепторы, рецепторы адгезии, цитокиновые рецепторы и рецепторы распознавания образов, которые могут модулировать миграцию, функцию и поведение нейтрофилов [12]. Сигнальные пути этих рецепторов могут также влиять на транскрипционную активность нейтрофилов, фагоцитоз, апоптоз, дегрануляцию и продукцию АФК [13]. Как только нейтрофилы преодолевают многочисленные слои сосудистой стенки и попадают во внесосудистое пространство, они приобретают оптимизированный фенотип, имеющий способность к обнаружению поврежденных тканей и микробной очистке [14, 15].

Обратная миграция нейтрофилов

Считается, что для успешного разрешения воспаления необходимо удаление нейтрофилов из места повреждения, и этот клиренс нейтрофилов может происходить посредством их апоптоза или некроза и последующего фагоцитоза макрофагами [1, 16]. Исследования нейтрофилов мышей [17] и человека [18, 19] показали, что нейтрофилы могут покидать участки повреждения тканей в ходе процесса, называемого обратной миграцией (ОМ). С развитием методов визуализации в 2006 году впервые появилось сообщение о миграции нейтрофилов из очага воспаления обратно в сосудистую систему. На основании полученных данных сформулирована концепция обратной миграции, предполагающая, что этот феномен также является важным путем очистки тканей от активированных нейтрофилов [20]. Пути миграции при воспалении показаны на рисунке.

В 2017 году J. Wang et al. [21] изучили поведение нейтрофилов при стерильном повреждении и репарации,

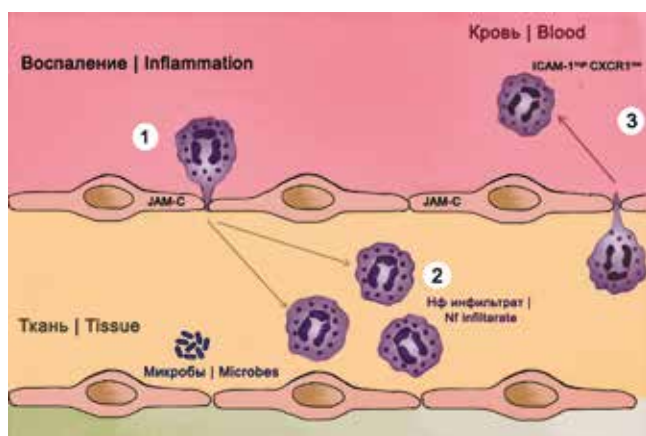


Рис. Миграция нейтрофилов при воспалении:

1) прямая миграция нейтрофилов из кровотока в очаг инфекции, 2) образование нейтрофильных (Нф) инфильтратов в инфицированной ткани, 3) обратная миграция нейтрофилов из ткани в кровоток и разрешение воспаления. Обратномигрировавшие нейтрофилы демонстрируют отчетливый фенотип, характеризующийся $ICAM-1^{high}CXCR1^{low}$

Fig. Neutrophil migration during inflammation:

1) direct neutrophil migration from the bloodstream to the infection site, 2) neutrophil formation (Nf) infiltrates in infected tissue, 3) reverse transendothelial migration and resolution of inflammation. The neutrophils exhibit a distinct phenotype characterized by $ICAM-1^{high}CXCR1^{low}$

подтвердив, что процесс ОМ происходит в две фазы: первая фаза – возвращение нейтрофилов из очага воспаления в кровеносное русло, вторая фаза – ОМ нейтрофилов из кровеносных сосудов снова в костный мозг для стимулирования апоптоза [2, 21]. При этом феномен возвращения нейтрофилов из очага воспаления в просвет сосудов также стал известен как обратная трансендотелиальная миграция (ОТМ или гТЕМ).

Установлено, что после рекрутирования большинство нейтрофилов из сайтов повреждения возвращается в сосудистую систему. Количество нейтрофилов в месте повреждения достигает максимума через 12 часов после воздействия повреждающего фактора, через 24 часа их число уменьшается более чем на 90%, а через 48 часов они почти полностью исчезают, и только около 10% нейтрофилов подвергается апоптозу [21]. Усиление синтеза CXCR4 в нейтрофилах позволяет им возвращаться в костный мозг через CXCL12, и этот феномен предполагает, что нейтрофилы сначала перемещаются в легкие, а затем избирательно мигрируют в костный мозг посредством CXCR4 [21, 22].

Представляет интерес, каковы фенотип и судьба обратномигрировавших нейтрофилов. Установлено, что по сравнению с клетками в тканях и кровотоке нейтрофилы, подвергающиеся ОМ, приобретают уникальные фенотипы на основе определенных молекулярных маркеров [23], которые характеризуются вы-

соким уровнем молекул клеточной адгезии-1 (ICAM-1 или CD54), низким уровнем CXCR1, в то время как у нейтрофилов в резидентной ткани отмечен низкий уровень ICAM-1 и CXCR1, а для циркулирующих нейтрофилов характерен низкий уровень ICAM-1, но высокий уровень CXCR1 [23]. Это свидетельствует о том, что нейтрофилы в организме имеют несколько фенотипов, что отражает разные функции данного типа лейкоцитов.

Влияние обратной миграции нейтрофилов на макроорганизм

Полагают, что ОМ регулирует стадию воспаления, уменьшает задержку нейтрофилов в очаге воспаления и ускоряет разрешение локального воспаления [20], однако некоторые исследователи обнаружили, что ОМ способна приводить к перераспределению активированных нейтрофилов в другие органы и вызывать генерализацию системного воспаления [24, 25]. Феномен ОМ указывает на то, что нейтрофилы обладают множественными функциями, а точный контроль этого процесса может быть важной терапевтической стратегией, способствующей разрешению воспаления.

C.D. Buckley et al. [23] установили, что обратная трансмиграция нейтрофилов человека происходит через монослой эндотелия *in vitro*, идентифицировав маркеры, характерные для обратномигрировавших нейтрофилов ($ICAM-1^{high}CXCR1^{low}$), и выявили этот фенотип клеток в периферической крови пациентов с системным воспалением. В совокупности исследования этих авторов показали, что ОМ является потенциальной новой мишенью для лекарственной терапии заболеваний, характеризующихся чрезмерной нейтрофильной инфильтрацией.

Потенциальные механизмы обратной миграции нейтрофилов

Сигналы, которые опосредуют ОМ нейтрофилов из мест повреждения тканей, остаются в значительной степени неизвестными. Было предложено несколько механизмов для объяснения ОМ из воспаленных тканей, включая конкуренцию между источниками хемоаттрактантов в ране и сосудистой сети, а также снижение уровня раневых хемоаттрактантов и/или внутренние транскрипционные изменения нейтрофилов [26]. Вполне вероятно, что такой сложный процесс как ОМ нейтрофилов происходит за счет комбинации этих механизмов.

При поиске ответа на вопрос, от чего зависит, мигрируют ли нейтрофилы обратно в кровоток или погибают в месте повреждения, установлено, что их разные субпопуляции могут быть предрасположены к ОМ с момента выхода из кровообращения или из-за транскрипционных изменений, индуцированных в месте повреждения [27, 28]. На основании опытов *in vitro* высказано предположение [18, 19], что нейтрофилы с меньшей вероятностью будут обратно мигрировать из

мест инфекции, чтобы предотвратить распространение внутриклеточных патогенов.

Установлено, что нейтрофилы, подвергшиеся ОТМ *in vitro*, экспрессируют специфические маркеры: ICAM-1^{high} и CXCR1^{low}. Эти маркеры использовались для идентификации нейтрофилов, предположительно подвергшихся ОТМ, в периферической крови человека [23] и во вторичных очагах воспаления у мышей [29]. Важно отметить, что нейтрофилы человека и мыши, подвергшиеся ОТМ *in vitro* и *in vivo*, продуцируют более высокие уровни АФК [23, 29]. Хорошо известно, что активированные нейтрофилы склонны продуцировать АФК, избыток которых может привести к повреждению тканей или органов. После ОМ со сдвигом фенотипа в сторону провоспалительного состояния нейтрофилы продуцируют большое количество АФК [23, 29]. Эти клетки накапливаются в легких или других органах, что может легко вызвать повреждение тканей и быть одной из причин распространения системного воспаления из-за ОМ.

Пытаясь выяснить, является ОМ хорошим или плохим исходом воспаления, S. de Oliveira et al. показали [1], что хотя чрезмерная и длительная нейтрофильная инфильтрация может привести к развитию хронического воспаления тканей, миграция нейтрофилов обратно в кровоток способна вызвать системное воспаление и повреждение тканей дистальных органов. В случае повреждения тканей обратная миграция имеет положительные эффекты в локальном очаге воспаления, поскольку истощение нейтрофилов улучшает заживление ран, но может вызывать системные негативные последствия, такие как полиорганная недостаточность [30]. Следовательно, необходимы четкие доказательства того, что обратно-мигрировавшие нейтрофилы обладают про- или противовоспалительным фенотипом. Диссеминированные нейтрофилы, демонстрирующие сильный провоспалительный или противовоспалительный фенотип, могут иметь вредные эффекты, такие как содействие повреждению органов тканей или системной иммуносупрессии, соответственно.

Гетерогенность нейтрофилов у здоровых и болеющих людей

Нейтрофилы традиционно считаются короткоживущими терминально дифференцированными клетками врожденного иммунитета, фундаментальная роль которых заключается в антимикробной защите с широким спектром функций [31]. Потенциальное существование отдельных подмножеств (субпопуляций) нейтрофилов с функциональной и фенотипической гетерогенностью долгое время широко не исследовалось. В последнее десятилетие на разных моделях получены доказательства существования различных субпопуляций нейтрофилов как в физиологических, так и в патологических условиях [28, 32–35]. Исследования нейтрофильной гетерогенности начались еще в 1970–1980-х годах,

но проблема до сих пор остается актуальной. В связи с этим в настоящее время важным становится изучение разнообразия нейтрофильных фенотипов и их характеристик [36, 37].

Около 50–70% всех лейкоцитов периферической крови составляют циркулирующий гранулоцитарный пул [38]. Апоптоз лейкоцитов является основной формой естественной гибели нейтрофилов, которая, как известно [39, 40], протекает без воспаления.

По классификации М.П. Потапнева и соавторов (2019), с учетом этапов созревания в костном мозге, распределения в периферической крови, органах и тканях макроорганизма, выделяются различные фенотипические субпопуляции нейтрофилов [37]: незрелые (в костном мозге в норме, в периферической крови при патологических состояниях), зрелые (в периферической крови в норме и при патологических состояниях), зрелые активированные (в периферической крови при воспалительных процессах), стареющие (обычно в тканях, где нейтрофилы подвергаются удалению тканевыми макрофагами путем эффероцитоза).

В последние 20 лет установлена длительная продолжительность жизни нейтрофилов в периферической крови (вплоть до 90 часов и более), что может заложить основу для фенотипических и функциональных изменений этих клеток и объяснить гетерогенность нейтрофилов [22, 41]. При этом уже высказывалось предположение, что нейтрофилы способны переключаться с классического фенотипа на долгоживущий в зависимости от условий внутренней среды организма [42]. Выявлено, что нейтрофилы старых мышей («стареющая» подгруппа) имеют гиперсегментированное ядро и уменьшенный размер [43, 44]. Показано [43–46], что субпопуляция стареющих нейтрофилов имеет фенотип CD62L^{low} CXCR4^{high} CD11b^{high} CD49^{high}, а подтип N1 нейтрофилов с антинеопластической активностью – CD11b⁺/Ly6G⁺ (в отличие от иммуносупрессорных нейтрофилов) [47, 48]. Маркерами иммунофенотипа зрелых активированных при воспалении нейтрофилов являются CD15+CD11b^{high} CD16^{high} CD62L^{low} CD11c+CD10+CD66b^{high} CXCR2^{low} CXCR4^{high} [41]. Как отметили М.П. Потапнев и соавт. [37], фенотипические характеристики субпопуляций нейтрофилов не отражают напрямую их функцию. Установлено, что субпопуляционный состав нейтрофилов зависит от стадии и активности воспаления, имеет прогностическое значение и может учитываться при терапевтическом воздействии у пациентов [45].

В периферической крови циркулируют нейтрофилы с тремя или четырьмя сегментами ядра. Для нейтрофилов, покидающих кровеносное русло, характерно большее (четыре–пять) количество сегментов ядра, ассоциированное с высокой экспрессией молекул адгезии LFA-1, LFA-3, PECAM-1 [49].

Большинство нейтрофилов периферической крови в норме относится к популяции высокой плотности,

тогда как при патологических состояниях (в том числе при воспалении) часть лейкоцитов периферической крови выделяется как нейтрофилы низкой плотности, имеющие преимущественно незрелый тип морфологии (палочкоядерные клетки или миелоциты) [50, 51]. Это характерная субпопуляция провоспалительных нейтрофилов, идентифицированная как клетки фенотипа CD15⁺/CD14^{low}, CD10⁺/CD14^{low}, CD16^{high}/CD86. Такие нейтрофилы высвобождают повышенное количество интерферонов типа I и IFN- γ , а также TNF- α , однако они демонстрируют снижение фагоцитарной активности, для выяснения причины которого необходимы дальнейшие исследования. При септических состояниях в крови увеличивается содержание нейтрофилов низкой плотности с иммуносупрессорными характеристиками (G-MDSCs), что свидетельствует о тяжести заболевания [52, 53]. Популяция нейтрофилов низкой плотности в основном связана с аутоиммунными патологиями [53–55], сепсисом и синдромом системного воспалительного ответа [56]. Существуют также незрелые нейтрофилы костного мозга, характеризующиеся как клетки CD10^{low}/CD16^{low} и выявляемые при тяжелых системных инфекциях [57]. У пациентов с воспалением обнаружены зрелые нейтрофилы с оболочкой из антител CD11c^{bright}/CD62L^{dim}/CD11b^{bright}/CD16^{bright}, уникальная циркулирующая популяция миелоидных клеток, способная подавлять пролиферацию Т-клеток человека [58].

Таким образом, нейтрофилы долго рассматривались только как гомогенная популяция клеток, фагоцитирующих микроорганизмы и обеспечивающих врожденный противоинфекционный иммунитет. В настоящее время функции и субпопуляционный состав нейтрофилов характеризуются большим разнообразием, то есть гетерогенностью. При патологических состояниях нейтрофилы не только мигрируют в очаг поражения/воспаления и погибают там, но частично подвергаются ОМ в кровотоке либо распространяются в другие органы и ткани, включая костный мозг.

Хотя до сих пор многие вопросы остаются без ответа, однозначно определено, что миграция нейтрофилов играет решающую роль в воспалительной патологии. В последнее время были разработаны модели и технологии, которые позволяют дополнительно выяснить сигналы прямой миграции и значение ОМ в патогенезе инфекционных заболеваний. Установлено, что молекула соединительной адгезии-С (JAM-C) имеет ключевое значение в стимулировании ОТМ нейтрофилов, которая способствует распространению системного воспаления и вторичному повреждению органов [24, 25]. Из очага воспаления нейтрофилы могут успешно прорываться через эндотелиальные клетки и возвращаться в кровоток вследствие наличия в сосудистой стенке специального канала, «переключателем» которого является JAM-C, регулирующая ОМ [29]. Разрушение JAM-C на эндотелиальных клетках или нокдаун гена *JAM-C* значительно увеличивают вероятность ОМ нейтрофи-

лов, которая в основном достигается парацеллюлярным путем [29]. Установлено, что нейтрофилам, которые мигрируют обратно в кровоток, трудно снова рекрутироваться в очаг воспаления [23], это указывает на то, что канал обратной миграции, связанный с JAM-C, является односторонним.

Основной интегрин b2 опосредует перемещение нейтрофилов вдоль эндотелиальных клеток к точкам парацеллюлярной (между эндотелиоцитами) и трансцеллюлярной (через эндотелиоциты) миграции [59]. ICAM-2, сконцентрированный в эндотелиальных клеточных соединениях, далее направляет нейтрофилы к проникновению в эндотелиальные клетки [60]. Считается, что трансцеллюлярный путь использует около 20% нейтрофилов, но он может сильно различаться в разных тканях и зависеть от стимуляции эндотелиальных клеток в условиях *in vitro* [59].

Заключение

В течение последнего десятилетия получены доказательства формирования различных фенотипов нейтрофилов как в физиологических, так и в патологических условиях, что имеет тесную связь с их миграционной способностью. Однако, несмотря на многолетние исследования, проблема нейтрофильной гетерогенности до сих пор остается актуальной, поэтому требуется дальнейшее углубленное изучение разнообразия нейтрофильных фенотипов и их функциональных характеристик. Точный контроль обратной миграции нейтрофилов может быть важной терапевтической стратегией, способствующей разрешению воспаления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. de Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):378–91. DOI: 10.1038/nri.2016.49.
2. Xu Q, Zhao W, Yan M, Mei H. Neutrophil reverse migration. *J Inflamm (Lond).* 2022;19(1):22. DOI: 10.1186/s12950-022-00320-z.
3. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med.* 2013;210(7):1283–99. DOI: 10.1084/jem.20122220.
4. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, Lazzeri E, Tamassia N, Costantini C et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood.* 2010;115(2):335–43. DOI: 10.1182/blood-2009-04-216085.
5. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):377–96. DOI: 10.1002/jlb.4mir0220-574rr.
6. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159–75. DOI: 10.1038/nri3399.

7. *Borregaard N.* Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*. 2010;33(5):657–70. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.11.011.
8. *Castanheira FVS, Kubes P.* Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*. 2019;133(20):2178–85. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844530.
9. *Nourshargh S, Alon R.* Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*. 2014;41(5):694–707. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.008.
10. *Weninger W, Biro M, Jain R.* Leukocyte migration in the interstitial space of non-lymphoid organs. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(4):232–46. DOI: 10.1038/nri3641.
11. *Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F.* Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:669–92. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132557.
12. *Futosi K, Fodor S, Mócsai A.* Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(3):638–50. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.06.034.
13. *Sun L, Ye RD.* Role of G protein-coupled receptors in inflammation. *Acta Pharmacol Sin*. 2012;33(3):342–50. DOI: 10.1038/aps.2011.200.
14. *Kienle K, Lämmermann T.* Neutrophil swarming: an essential process of the neutrophil tissue response. *Immunol Rev*. 2016;273(1):76–93. DOI: 10.1111/imr.12458.
15. *Wirhies S, Stefanie BS, Kopp HG.* Steady-state neutrophil homeostasis is a demand-driven process. *Cell Cycle*. 2013;12(5):709–10. DOI: 10.4161/cc.23859.
16. *Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN, Stockinger B, Tak PP.* The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):59–66. DOI: 10.1038/nri3362.
17. *Loynes CA, Lee JA, Robertson AL, Steele MJ, Ellett F, Feng Y et al.* PGE₂ production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines inflammation resolution outcome *in vivo*. *Sci Adv*. 2018;4(9):eaar8320. DOI: 10.1126/sciadv.aar8320.
18. *Hamza B, Irimia D.* Whole blood human neutrophil trafficking in a microfluidic model of infection and inflammation. *Lab Chip*. 2015;15(12):2625–33. DOI: 10.1039/c5lc00245a.
19. *Hamza B, Wong E, Patel S, Cho H, Martel J, Irimia D.* Retrotaxis of human neutrophils during mechanical confinement inside microfluidic channels. *Integr Biol (Camb)*. 2014;6(2):175–83. DOI: 10.1039/c3ib40175h.
20. *Mathias JR, Perrin BJ, Liu TX, Kanki J, Look AT, Huttenlocher A.* Resolution of inflammation by retrograde chemotaxis of neutrophils in transgenic zebrafish. *J Leukoc Biol*. 2006;80(6):1281–8. DOI: 10.1189/jlb.0506346.
21. *Wang J, Hossain M, Thanabalasuriar A, Gantzer M, Meininger C, Kubes P.* Visualization of neutrophil function and fate during sterile injury and repair. *Science*. 2017;358(6359):111–6. DOI: 10.1126/science.aam9690.
22. *Marki A, Ley K.* Leaking chemokines confuse neutrophils. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2177–9. DOI: 10.1172/JCI136259.
23. *Buckley CD, Ross EA, McGettrick HM, Osborne CE, Haworth O, Schmutz C et al.* Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of endothelial reverse migration. *J Leukoc Biol*. 2006;79(2):303–11. DOI: 10.1189/jlb.0905496.
24. *Wu D, Zeng Y, Fan Y, Wu J, Mulatibieke T, Ni J et al.* Reverse-migrated neutrophils regulated by JAM-C are involved in acute pancreatitis-associated lung injury. *Sci Rep*. 2016;6:20545. DOI: 10.1038/srep20545.
25. *Kim YR, Kim YM, Lee J, Park J, Lee JE, Hyun YM.* Neutrophils return to bloodstream through the brain blood vessel after crosstalk with microglia during LPS-induced neuroinflammation. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:613733. DOI: 10.3389/fcell.2020.613733.
26. *Starnes TW, Huttenlocher A.* Neutrophil reverse migration becomes transparent with zebrafish. *Adv Hematology*. 2012;2012:398640. DOI: 10.1155/2012/398640.
27. *Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, Rieber N, Radsak M, von Bernuth H et al.* Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog*. 2015;11(3):e1004651. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004651.
28. *Beyrau M, Bodkin JV, Nourshargh S.* Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol*. 2012;2(11):120134. DOI: 10.1098/rsob.120134.
29. *Woodfin A, Voisin MB, Beyrau M, Colom B, Caille D, Diapouli FM et al.* The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils *in vivo*. *Nat Immunol*. 2011;12(8):761–9. DOI: 10.1038/ni.2062.
30. *Li L, Yan B, Shi YQ, Zhang WQ, Wen ZL.* Live imaging reveals differing roles of macrophages and neutrophils during zebrafish tail fin regeneration. *J Biol Chem*. 2012;287(30):25353–60. DOI: 10.1074/jbc.M112.349126.
31. *Garley M, Jabłońska E.* Heterogeneity among neutrophils. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018;66(1):21–30. DOI: 10.1007/s00005-017-0476-4.
32. *Ellett F, Elks PM, Robertson AL, Ogryzko NV, Renshaw SA.* Defining the phenotype of neutrophils following reverse migration in zebrafish. *J Leukoc Biol*. 2015;98(6):975–81. DOI: 10.1189/jlb.3MA0315-105R.
33. *Hu N, Mora-Jensen H, Theilgaard-Mönch K, Doornbos-van der Meer B, Huitema MG, Stegeman CA et al.* Differential expression of granulopoiesis related genes in neutrophil subsets distinguished by membrane expression of CD177. *PLoS One*. 2014;9(6):e99671. DOI: 10.1371/journal.pone.0099671.
34. *Welin A, Amirbeagi F, Christenson K, Björkman L, Björnsdóttir H, Forsman H et al.* The human neutrophil subsets defined by the presence or absence of OLFM4 both transmigrate into tissue *in vivo* and give rise to distinct NETs *in vitro*. *PLoS One*. 2013;8(7):e69575. DOI: 10.1371/journal.pone.0069575.
35. *Hong CW.* Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. *Immune Netw*. 2017;17(5):298–306. DOI: 10.4110/in.2017.17.5.298.
36. *Андрюков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н.* Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(2):211–221. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221.
- Andryukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN.* Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian*

- journal of hematology and transfusiology. 2019;64(2):211–221 (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221.
37. *Потапнев М.П., Гуцина Л.М., Мороз Л.А.* Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. Иммунология. 2019;40(5):84–96. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-15009.
Potapnev MP, Hushchyna LM, Moroz LA. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. Immunologiya. 2019;40(5):84–96 (In Russ.). DOI: 10.24411/0206-4952-2019-15009.
 38. *Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR.* Influence of microbes on neutrophil life and death. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:159. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00159.
 39. *Deniset JF, Kubes P.* Neutrophil heterogeneity: bona fide subsets or polarization states? J Leukoc Biol. 2018;103(5):829–38. DOI: 10.1002/JLB.3R10917-361R.
 40. *Yang P, Li Y, Xie Y, Liu Y.* Different faces for different places: heterogeneity of neutrophil phenotype and function. J Immunol Res. 2019;2019:8016254. DOI: 10.1155/2019/8016254.
 41. *Silvestre-Roig C, Hidalgo A, Soehnlein O.* Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. Blood. 2016;127(18):2173–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-688887.
 42. *Chakravarti A, Rusu D, Flamand N, Borgeat P, Poubelle PE.* Reprogramming of a subpopulation of human blood neutrophils by prolonged exposure to cytokines. Lab Invest. 2009;89(10):1084–99. DOI: 10.1038/labinvest.2009.74.
 43. *Casanova-Acebes M, Pitaval C, Weiss LA, Nombela-Arrieta C, Chèvre R, A-González N et al.* Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance. Cell. 2013;153(5):1025–35. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.040.
 44. *Zhang D, Chen G, Manwani D, Mortha A, Xu C, Faith JJ et al.* Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. Nature. 2015;525(7570):528–32. DOI: 10.1038/nature15367.
 45. *Chaffield SM, Thieblemont N, Witko-Sarsat V.* Expanding neutrophil horizons: new concepts in inflammation. J Innate Immun. 2018;10(5-6):422–31. DOI: 10.1159/000493101.
 46. *Rankin SM.* The bone marrow: a site of neutrophil clearance. J Leukoc Biol. 2010;88(2):241–51. DOI: 10.1189/jlb.0210112.
 47. *Fridlender ZG, Albelda SM.* Tumor-associated neutrophils: friend or foe? Carcinogenesis. 2012;33(5):949–55. DOI: 10.1093/carcin/bgs123.
 48. *Shen L, Smith JM, Shen Z, Eriksson M, Sentman C, Wira CR.* Inhibition of human neutrophil degranulation by transforming growth factor-beta1. Clin Exp Immunol. 2007;149(1):155–61. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03376.x.
 49. *Кашутин С.Л., Данилов С.И., Верещагина Е.Н., Ключарева С.В.* Уровень экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах в зависимости от сегментации их ядер. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;11:45–47. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21107695> (получено 24.02.2025).
 - Kashutin SL, Danilov SI, Vereschiagina EN, Klutchareva SV.* The expression level of adhesion molecules on neutrophils depending at the segmentation of their nuclei. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2013;11:45–47 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21107695> (accessed 24.02.2025).
 50. *Scapini P, Marini O, Tecchio C, Cassatella MA.* Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. Immunol Rev. 2016;273(1):48–60. DOI: 10.1111/imr.12448.
 51. *Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, Thacker SG, Anderson M, Sandy AR et al.* A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. J Immunol. 2010;184(6):3284–97. DOI: 10.4049/jimmunol.0902199.
 52. *Deng Y, Ye J, Luo Q, Huang Z, Peng Y, Xiong G et al.* Low-density granulocytes are elevated in mycobacterial infection and associated with the severity of tuberculosis. PLoS ONE. 2016;11(4):e0153567. DOI: 10.1371/journal.pone.0153567.
 53. *Midgley A, Beresford MW.* Increased expression of low-density granulocytes in juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients correlates with disease activity. Lupus. 2016;25(4):407–11. DOI: 10.1177/0961203315608959.
 54. *Carmona-Rivera C, Kaplan MJ.* Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. Semin Immunopathol. 2013;35(4):455–63. DOI: 10.1007/s00281-013-0375-7.
 55. *Wright HL, Makki FA, Moots RJ, Edwards SW.* Low-density granulocytes: functionally distinct, immature neutrophils in rheumatoid arthritis with altered properties and defective TNF signaling. J Leukoc Biol. 2017;101(2):599–611. DOI: 10.1189/jlb.5A0116-022R.
 56. *Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissières P, Pugin J.* Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2013;41(3):820–32. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318274647d.
 57. *Manz MG, Boettcher S.* Emergency granulopoiesis. Nat Rev Immunol. 2014;14(5):302–14. DOI: 10.1038/nri3660.
 58. *Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers JW et al.* A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. J Clin Invest. 2012;122(1):327–36. DOI: 10.1172/JCI57990.
 59. *Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S.* Recent developments and complexities in neutrophil transmigration. Curr Opin Hematol. 2010;17(1):9–17. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3283333930.
 60. *Woodfin A, Voisin MB, Imhof BA, Dejane E, Engelhardt B, Nourshargh S.* Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1. Blood. 2009;113(24):6246–57. DOI: 10.1182/blood-2008-11-188375.

Информация об авторах

Лариса Михайловна Сомова – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Светлана Алексеевна Абрамова – младший научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Ирина Николаевна Ляпун – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Елена Игоревна Дробот – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Михаил Юрьевич Щелканов – доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии с международным научно-образовательным Центром биологической безопасности в Школе медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета.

Author information

Larisa M. Somova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of Laboratory, Head of Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0003-2023-1503>

Svetlana A. Abramova – Junior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0002-2428-3186>

Irina N. Lyapun – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0002-5290-3864>

Elena I. Drobot – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0001-7672-1582>

Mikhail Yu. Shchelkanov – Dr. Sci. (Biol.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Parasitology with the International Scientific and Educational Center for Biological Safety, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>