

Н.И. Лисяный, А.А. Лисяный

Нейтрофилы и онкогенез

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

Получено 09.02.2018

Принято в печать 16.03.2018

В обзоре приведены данные о роли нейтрофилов периферической крови и нейтрофилов, инфильтрирующих опухоли, в противоопухолевых и опухольстимулирующих процессах, которые происходят при развитии многих видов раков. Приведена характеристика двух основных фенотипов Н1 и Н2 клеток, обсуждаются их функции и механизмы перехода от Н1 клеток с противоопухолевой активностью в Н2 клетки, стимулирующие пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез и метастазирования. Представлены данные о функционально важных цитокинах и хемокинах, выделяемых опухолевыми клетками, микроокружением, лимфоцитами и самими нейтрофилами, которые стимулируют выработку костным мозгом нейтрофилов и обуславливают накопление этих клеток в опухолевом очаге, развитие нейтрофилии в крови. Приведены основные функциональные молекулы нейтрофилов, такие как нейтрофильная эластаза, катепсин, матриксная металлопротеиназа-9, аргиназа 1 и др., с которыми связывают протуморогенные свойства Н2 нейтрофилов. Многие процессы, вызываемые в опухолевом очаге как Н1, так и Н2 нейтрофилами, еще не до конца изучены. Кратко отмечается о существовании сегодня многих подходов к генерации и активации нейтрофилов с противоопухолевыми свойствами и подавлению опухольстимулирующих нейтрофилов.

Ключевые слова: опухоли; Н1 и Н2 нейтрофилы; механизмы онкостимуляции и онкосупрессии.

ВВЕДЕНИЕ

Общезвестно, что нейтрофилы являются наиболее распространенными лейкоцитами крови и считаются первой линией защиты при воспалении и инфекциях [1]. Проникшие в организм микроорганизмы вызывают воспалительную реакцию, которая привлекает нейтрофилы из кровообращения в ткани. Там нейтрофилы разрушают микроорганизм с помощью ряда механизмов, главным образом за счет фагоцитоза, высвобождения противомикробных веществ и образования внеклеточных ловушек нейтрофилов [1, 2]. Активированные нейтрофилы также выделяют различные протеиназы в окружающую ткань, вызывая повреждение возбудителей и зачастую собственных тканей [3]. Кроме того, нейтрофилы способны продуцировать множество цитокинов и хемокинов, которые могут влиять на воспалительную реакцию, а также иммунный ответ организма [4, 5].

Помимо этой классической роли нейтрофилов в антимикробной защите, также выявлено накопление нейтрофилов во многих типах опухолей. Первоначально считалось, что эти связанные с опухолью нейтрофилы (опухольинфильтрирующие нейтрофилы — ОН) являются простыми свидетелями, потому что трудно представить, что нейтрофилы, будучи короткоживущими клетками, могут влиять на такое хроническое и прогрессирующее заболевание, как рак. Однако в последнее время стало известно, что ОН играют важную роль при злокачественных новообразованиях. Этот частично объясняется признанием того, что развитие воспаления, с одной стороны, в организме связано с нейтрофилами, а с другой, является важной характеристикой многих опухолей [6, 7]. Показано, что нейтрофилы могут быть активными эффекторными клетками с противоопухолевыми функциями [8]. Различные противомикробные и цитотоксические соединения, содержащиеся в их гранулах, могут разрушать злокачественные клетки, а цитокины и хемокины, секретируемые нейтрофилами, могут также активировать другие клетки с противоопухолевой активностью [5, 7, 9].

Однако большее число клинических наблюдений и лабораторных исследований показали, что наличие нейтрофилов в опухоли часто коррелирует с плохим прогнозом. Это хорошо доказано при целом ряде опухолей, в частности при бронхоальвеолярной карциноме [10], почечно-клеточной карциноме [12] и плоскоклеточной карциноме головы и шеи [13], а также меланоме [11]. Во всех этих случаях нейтрофилы проявляют другой фенотип, который может быть неблагоприятным для

исхода заболевания. Механизмы формирования и реализации этого фенотипа нейтрофилов только начинают выяснять, но предполагается, что некоторые из них связаны с генотоксичностью, ангиогенезом и иммуносупрессией [8]. Следовательно, ОН могут быть полезны или вредны для хозяина [14]. Эти два типа нейтрофилов, четко описанные у мышей, были названы Н1 и Н2 [15] подобно противоопухолевому и опухольстимулирующим макрофагам (М1 и М2) [16]. Положение о том, что нейтрофилы могут являться действительно важными клетками в развитии рака у человека, детально обсуждается в ряде обзоров [16–18].

Стимуляция образования нейтрофилов. У многих пациентов с распространенным раком выявлены повышенные уровни нейтрофилов в крови. Как опухоли индуцируют нейтрофилию, окончательно неизвестно, но синтез опухолевыми клетками гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), возможно, является одним из механизмов стимуляции продукции нейтрофилов костным мозгом [19]. Кроме того, и другие цитокины, такие как интерлейкин (IL)-1 и IL-6, продуцируемые также опухолями, по-видимому, способствуют увеличению числа нейтрофилов в крови [7, 20]. Эта нейтрофилия связана с плохим прогнозом при нескольких типах рака, таких как рак легкого, меланомы и почечная карцинома [11, 21, 22]. В соответствии с этим наличие большого количества нейтрофилов в определенных типах опухолей также является показателем неблагоприятного прогноза. Поскольку нейтрофилия в крови часто ассоциируется с воспалительными реакциями на инфекцию и повреждение тканей, то в опухолевом очаге она представляет собой одно из доказательств концепции о роли воспаления в онкогенезе и индуцированного им прогрессирования роста опухоли [7].

Предполагается, что отношение числа нейтрофилов в крови к другим типам лейкоцитов служит фактором прогноза для больных раком. Так, например, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО) было введено как прогностический фактор для больных колоректальным раком [25]. Из-за своей простоты определения НЛО показало, что является легкодоступным и недорогим биомаркером для многих типов опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого [26], гепатоцеллюлярную карциному [24], карциному носоглотки [27], колоректальный рак [26], меланому [11] и рак грудной железы [28, 29]. Высокий уровень НЛО коррелирует с неблагоприятной общей выживаемостью при многих солидных опухолях [30–32].

В то же время, несмотря на данные многих исследований, часть которых упомянута выше, нейтрофилия (большее количество нейтрофилов в крови как следствие повышенного выхода клеток из костного мозга) не всегда является плохим показателем прогрессирования рака. При некоторых типах опухолей, например раке желудка, повышенный уровень нейтрофилов в крови сопряжен с положительным прогнозом [33]. Это означает, что нейтрофилы могут в некоторых случаях контролировать развитие рака. Способность нейтрофилов непосредственно убивать опухолевые клетки как *in vitro*, так и *in vivo* зарегистрирована давно [34–36]. Также сообщалось, что нейтрофилы от животных с экспериментальными опухолями обладают повышенной цитотоксической активностью [7]. Нейтрофилы, выделенные из крови здоровых людей, оказывают прямое цитотоксическое действие на некоторые линии опухолевых клеток [40]. Таким образом, точная роль нейтрофилов в развитии опухолевого роста различных типов рака является спорным вопросом [7, 14, 37] и не до конца изученной, что требует дальнейших исследований.

Типы нейтрофилов. В дополнение к увеличенному количеству нейтрофилов в крови отмечено повышение уровня в крови незрелых миелоидных клеток на ранних стадиях дифференцировки, что выявлено в нескольких типах опухолей [38], включая пациентов с терминальной стадией рака легкого, грудной железы и желудочно-кишечного тракта [39]. Эти незрелые клетки костномозгового происхождения, представляющие гетерогенную популяцию, фенотипически разделяли на гранулоцитарные (G-MDSC) и моноцитарные (Mo-MDSC) подгруппы [40–42]. Их выявляют в большом количестве в селезенке экспериментальных животных с опухолями, где они представляют иммунодепрессивный фенотип, что приводит к прогрессированию опухолей [43, 44]. G-MDSC характеризуются незрелой морфологией нейтрофилов и фенотипом CD33⁺/CD11b⁺/HLA-DR^{low}/CD15⁺ у людей [45]. Они выявлены в периферической крови пациентов с глиобластомой [46], множественной миеломой, лимфомой Ходжкина [47], раком головы и шеи [48].

Эти G-MDSC могут осуществлять иммуносупрессию различными механизмами. Основной механизм включает в себя производство активных форм кислорода (АФК) при дыхательной вспышке этих клеток. У больных онкологического профиля пероксид водорода (H₂O₂), продуцируемый активированными гранулоцитами, снижал экспрессию CD3 цепи Т-клеточного рецептора и уменьшал выработку цитокинов Т-клетками пациентов [49]. Эти окисленные Т-клетки человека имели дефектный хемотаксис. Более того, АФК, продуцируемые MDSC, могут приводить к блокаде также CD8⁺ Т-клеток и с помощью другого механизма, в частности пероксинитрита [50].

Как отмечалось выше, в зависимости от фенотипа нейтрофилы можно классифицировать как Н1 или Н2 [15], и подобно инфильтрирующим опухоль макрофагам (M1) клетки Н1 проявляют провоспалительную и противоопухолевую функции. Напротив, клетки M2 и Н2 обладают протуморогенной активностью [16]. Установлено, что ОН отличаются от циркулирующих нейтрофилов, а также от G-MDSC в костном мозге и селезенке мышей. Мышинные CD11b⁺/LubG⁺ нейтрофилы, выделенные из опухоли и активированные трансформирующим фактором роста бета (TGF-β), были гиперсегментированы и более цитотоксичны к опухолевым клеткам, экспрессировали более высокие уровни провоспалительных цитокинов [15]. Напротив, истощение этих нейтрофилов из крови угнетало рост опухоли и сопровождалось активацией внутриопухолевых CD8⁺ Т-клеток [15]. В подтверждение идеи о разных фенотипах нейтрофилов проведены исследования на двух моделях рака у мышей (карцинома легкого Льюиса и мезотелиома АВ12), у которых нейтрофилы были выявлены прежде всего на периферии опухолевого узла на ранних стадиях развития опухоли. Эти ОН были более цитотоксичны по отношению к опухолевым

клеткам и продуцировали более высокие уровни фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), NO и H₂O₂. Напротив, ОН на поздних стадиях развития этих опухолей уже не проявляли таких свойств и демонстрировали протуморогенный фенотип [51]. Эти результаты исследований свидетельствуют, что нейтрофилы, попадая в опухоль, со временем становятся клетками, способными стимулировать рост опухолей [51]. Следовательно, ОН, полученные от мышей с растущими опухолями, могут иметь как противоопухолевый (Н1), так и протуморогенный (Н2) фенотип, который способен поддерживать рост опухоли и подавлять противоопухолевые иммунные реакции [14, 37], зависящие от микроокружения опухоли [17].

Несмотря на эту классификацию ОН у мышей, природа и функция ОН, находящихся в опухолях человека, остаются еще малоизученными, но уже получены результаты, подтверждающие такое деление ОН. Так, в исследовании биопсийного материала опухоли легкого человека ОН составляли 5–25% всех клеток в опухоли [65]. Эти ОН представляли активированный фенотип (CD62L^{lo}/CD54^{hi}) с экспрессией отчетливого репертуара рецепторов хемокинов, которые включали CCR5, CCR7, CXCR3 и CXCR4 [65]. Кроме того, ОН продуцировали большее количество провоспалительных факторов MCP-1, IL-8, MIP-1α и IL-6, чем нейтрофилы в крови. ОН также стимулировали пролиферацию Т-клеток и выделение интерферона-гамма (IFN-γ). Эти результаты показывают, что на ранних стадиях рака легкого ОН не являются иммунодепрессантами, а скорее всего стимулируют ответы Т-клеток [52]. В исследовании [53] изучена роль хронического воспаления, в частности IL-23 и IL-17, при раке толстой кишки человека. Авторы выявили, что врожденные γδТ (γδТ17) клетки являются основным клеточным источником IL-17 при колоректальном раке. Эти активированные клетки индуцировали клетки γδТ17 секретировать IL-8, TNF-α и GM-CSF, что приводит к накоплению нейтрофилов в опухоли. Эти ОН характеризовались CD45⁺/Lin⁻/HLADR⁻/CD11b⁺/CD33⁺/CD66b⁺ и имели типичную полиморфноядерную морфологию. Они были описаны как G-MDSC [66]. Эти ОН (G-MDSC) продуцировали намного больше аргиназы-1 (ARG1) и АФК, чем аутологичные нейтрофилы в крови, и ингибировали пролиферацию активированных аутологичных Т-клеток и продукцию IFN-γ [53]. Результаты приведенных исследований указывают, что и в опухолях человека могут быть нейтрофилы с двойной функцией. В ранних стадиях развития опухоли ОН, по-видимому, способны стимулировать противоопухолевые иммунные реакции, особенно Т-клеток [52], на поздних этапах роста опухоли ОН уже становятся иммунодепрессивными клетками [54]. Сегодня остается еще много неясных вопросов. Например, являются ли ОН в ранних стадиях роста опухолей незрелыми нейтрофилами с противоопухолевыми свойствами, или ОН — это зрелые нейтрофилы, которые меняют фенотип со временем при прогрессировании опухоли, как предполагают ряд исследователей [17, 51]. Уже идентифицировано несколько субпопуляций нейтрофилов в крови как мышей с опухолями, так и людей, больных раком, и описывается несколько вариантов взаимосвязей этих клеток в связи с прогрессированием рака [54]. Показано, что циркулирующие в крови нейтрофилы от животных с опухолями распределяли на субпопуляции (фракции) при разделении их в различных градиентах плотности фикола. Одна субпопуляция состояла из «нормальных» нейтрофилов с высокой плотностью, которую выделяли на градиенте с высокой плотностью фикола. Другая субпопуляция имела нейтрофилы с меньшей плотностью, которые находились вместе со слоем мононуклеарных лимфоидных клеток низкой плотности [55]. У здоровых мышей, не имеющих опухоли, большинство нейтрофилов были высокой плотности, а у животных с опухолями прогрессивно возрастало количество нейтрофилов с низкой плотностью, и они становились доминирующим типом нейтрофилов в циркуляции [54]. Эти нейтрофилы обладали меньшей цитотоксичностью и имели меньшую

экспрессию различных хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL10, CCL2 и CCL3) и хемокиновых рецепторов (CXCR2 и CCR5), что свидетельствовало о снижении их провоспалительных возможностей. Предполагается, что нейтрофилы с низкой плотностью являются незрелыми нейтрофилами. Важно отметить, что TGF- β способен индуцировать трансформацию нейтрофилов с высокой плотностью от мышей с опухолями в нейтрофилы с низкой плотностью, и в то же время этот фактор не влиял на нейтрофилы крови животных без опухолей [54]. Это указывает на то, что для такого изменения ОН у животных с раком необходимы и другие стимулы, помимо TGF- β . На основании этих результатов авторы предложили гипотезу, согласно которой три субпопуляции нейтрофилов могут присутствовать в крови при раке: нормальные нейтрофилы высокой плотности, незрелые нейтрофилы низкой плотности (G-MDSC) и крупные зрелые нейтрофилы низкой плотности. Эти типы клеток обладают разной функциональностью и пластичностью. Так, нейтрофилы с высокой плотностью являются противоопухолевыми, а низкой — клетками, способными стимулировать рост опухоли [67], они могут изменяться под влиянием различных хемокинов и цитокинов в микроокружении опухоли [17].

Очевидно, высокий уровень нейтрофилов в опухоли происходит под действием нейтрофил-притягивающих хемокинов, которые могут продуцироваться не только иммунными клетками, но и опухолевыми клетками, в частности интерлейкином-8 (IL-8/CXCL8). Другим хемокином, который также участвует в рекрутировании нейтрофилов в опухоли, является хемокин GCP-2/CXCL6. В мышинной модели меланомы специфические моноклональные антитела против CXCL6 уменьшали количество ОН, а также размер опухоли [56]. Кроме того, из карциноматозных опухолей человека выделен и идентифицирован фактор ингибирования миграции (MIF), уровень которого был высоким в опухолях с большим содержанием ОН и низкой выживаемостью этих пациентов [57]. Используя те же рецепторы CXCR1 и CXCR2, нейтрофилы могут также реагировать и на другие хемокины, такие как CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6 и CXCL7 [58]. Не исключено, что нейтрофилы активируют сами себя по механизму положительной обратной связи, высвобождая нейтрофильные хемокины, которые привлекают больше нейтрофилов в опухоль, подобно миграции нейтрофилов в очаги инфекции [59]. При исследовании 919 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой выявлено, что CXCL5 сверхэкспрессируется у пациентов с рецидивирующими опухолями, уровни CXCL5 коррелировали с большим накоплением в опухоли нейтрофилов и с меньшей общей выживаемостью [60]. В частности, известно, что активированные Т-клетки продуцируют GM-CSF, CXCL1, CXCL2, TNF- α и IFN- γ [59]. Эти факторы могут прямо или косвенно привлекать больше нейтрофилов к опухоли. Хотя конкретные механизмы влияния активированных Т-клеток на миграцию нейтрофилов в опухоль изучены недостаточно.

Нейтрофильные молекулы. Большой объем клинических данных показывает, что нейтрофилы участвуют в развитии рака и прогрессировании опухолей. В большинстве случаев увеличенное количество ОН ассоциируется с прогрессирующей болезнью и плохим прогнозом для больных онкологического профиля. Установлено, что такая отрицательная ассоциация характерна для ряда солидных опухолей, таких как меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, немелкоклеточная карцинома легкого, глиома, аденокарцинома и рак толстой кишки [37, 61]. Предполагается, что в стимуляцию онкогенеза включаются те же молекулы, которые нейтрофилы используют для уничтожения микроорганизмов и модуляции воспаления [7]. Важными молекулами, которые могут влиять на темп роста и инвазивность опухолей, являются гранулярные белки, деградирующие в матриксе протеиназы, реактивные виды кислорода, хемокины и цитокины [7]. В последнее время появились сообщения, описывающие, как ОН используют эти молекулы для воздействия на пролиферацию опухолевых

клеток, ангиогенез, метастазы и иммунный надзор. Среди этих молекул следует выделить такие, как нейтрофильная эластаза (NE), катепсин, матриксная металлопротеиназа (ММР)-9 и др.

NE представляет собой основной белок азурофильных гранул, который выделяется при клеточной дегрануляции нейтрофилов. NE — сериновая протеаза с широким спектром субстратов. Помимо своей роли в воспалении и уничтожении бактерий, NE проявляет различные протуморогенные эффекты как *in vivo*, так и *in vitro* [62]. Выявлено, что NE непосредственно стимулирует пролиферацию опухолевых клеток A459, когда мышинные нейтрофилы культивировали вместе с клеточной линией карциномы легкого [62, 63]. Кроме того, также установлено, что NE стимулирует миграцию опухолевых клеток. Нейтрофилы человека при культивировании с клетками аденокарциномы поджелудочной железы стимулировали миграцию клеток опухоли из монослоя. NE также повышала миграционную способность раковых клеток пищевода [64].

Катепсин G представляет собой пептидазу из азурофильных гранул, которая участвует в деградации фагоцитированных микроорганизмов и ремоделировании белков внеклеточного матрикса [98]. Кроме того, катепсин G может стимулировать ангиогенез и миграцию опухолевых клеток [65–67]. На модели метастазирования рака грудной железы в костную ткань также показано, что катепсин G усиливает передачу сигналов TGF- β и повышает уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) для стимуляции ангиогенеза [66].

ММР-9 — желатиназа В — высвобождается из вторичных (специфических) гранул и, как установлено, приводит к пролиферации опухолей кожи человека вирусом папилломы человека 16-го типа (HPV-16). Кроме того, иммуногистохимическое исследование ММР-9 в плоскоклеточных опухолях карциномы показало, что ММР-9 присутствовала только в опухолевых инфильтрирующих лейкоцитах, а не в самих опухолевых клетках. Показано, что ММР-9 ингибирует апоптоз опухолевых клеток при раке легкого [68]. Таким образом, ММР-9 ответственна за усиление роста опухоли как за счет увеличения пролиферации клеток, так и уменьшения их апоптоза. Другим важным эффектом ММР-9, который поддерживает рост опухоли, является ангиогенез. Протеолитическое высвобождение VEGF из тканевого матрикса при действии ММРs считается необходимым условием ангиогенеза *in vivo* [68, 69]. Ангиогенный эффект ММР-9 зарегистрирован в нескольких моделях рака — меланоме, аденокарциноме поджелудочной железы [70–72].

Прямое доказательство того, что нейтрофилы являются основным, ассоциированным с опухолью лейкоцитарным типом, экспрессирующим ММР-9, предоставлено в исследовании с использованием человеческих ксенотрансплантатов и сингенных опухолей в эксперименте на мышах [73]. Когда опухоли или изолированные из них макрофаги или нейтрофилы были дважды окрашены для выявления ММР-9 и соответствующих антигенов макрофагов или нейтрофилов, только ОН содержали большое количество ММР-9 [74, 75]. Кроме того, подсчитано, что $1 \cdot 10^6$ нейтрофилов в крови или ОН могут высвободить приблизительно 100–200 нг проММР-9 в течение 1–2 ч инкубации. Напротив, для макрофагов $1 \cdot 10^6$ потребуется несколько недель для получения такого же количества проММР-9 [73, 74]. Следовательно, ММР-9, полученная из нейтрофилов, ответственна за усиление ангиогенеза за счет высвобождения VEGF из внеклеточного матрикса, что отмечается при многих типах опухолей. С внеклеточным матриксом связывают и другие процессы онкогенеза, например метастазирование опухолей [75, 76].

Нейтрофилы являются эффективными производителями АФК для уничтожения микроорганизмов. АФК также может косвенно способствовать росту опухоли. Во-первых, нейтрофилы генерируют пероксид водорода (H_2O_2), который затем превращается в гипохлорид (НОСl) с помощью миелопероксидазы. НОСl затем может активировать несколько ММРs,

включая MMP-2, -7, -8 и -9. Кроме того, NOCl может блокировать ингибитор MMP-1 и таким образом потенцировать протеолитическую активность MMPs [77, 78].

Выделенная из гранул нейтрофилов ARG1 способна разрушать внеклеточный аргинин, незаменимую аминокислоту для активации Т-клеток. Таким образом, дегрануляция нейтрофилов может оказывать иммуносупрессивный эффект в опухолях, ингибируя опухольинфильтрирующие Т-клетки таким же образом, как описано для G-MDSC [79]. Показано, что истощение ОН у опухолисодержащих животных увеличило число активированных CD8⁺ Т-клеток, способствовало уменьшению размера опухолей и удлинению времени жизни животных [15].

Нейтрофилы могут также продуцировать цитокины или факторы роста, которые увеличивают туморогенный потенциал раковых клеток [5]. Это пока что установлено для двух цитокинов — онкостатина-М [79–81] и для фактора роста гепатоцитов [10, 82, 83]. Раковые клетки грудной железы могут стимулировать нейтрофилы к выделению онкостатина-М, IL-6-подобного цитокина. Онкостатин-М, в свою очередь, стимулировал клетки рака грудной железы секретировать VEGF [84]. Аналогично, клетки гепатоцеллюлярной карциномы стимулировали нейтрофилы высвобождать фактор роста гепатоцитов (HGF). В свою очередь, этот фактор стимулировал инвазивный рост опухолевых клеток [85].

Нейтрофилы также могут влиять на миграционный потенциал раковых клеток. При нескольких типах рака показано, что нейтрофилы способствуют метастазированию плоскоклеточного рака кожи [86], меланомы [87], аденокарциномы [88] и рака грудной железы [89]. Способ, которым нейтрофилы повышают миграционную активность опухолевых клеток, может включать несколько различных механизмов. Циркулирующие опухолевые клетки непосредственно прилипают к сосудистому эндотелию, приводя к экстравазации для создания новых метастазов. В месте образования метастатического очага клетками рака легкого отмечалась их тесная связь с нейтрофилами [90]. В этом процессе нейтрофилы усиливают задержку опухолевых клеток, и, как следствие, возникает больше метастазов [91]. Показано прямое взаимодействие между клетками нейтрофилов и клетками карциномы грудной железы путем взаимодействия молекул адгезии ICAM-1 в опухолевых клетках и β₂-интегринов на нейтрофилах. Нейтрофилы связывали опухолевые клетки с участием интегринов и индуцировали кластеризацию ICAM-1 в опухолевой клетке [91]. Это активировало в опухолевой клетке сигнальный путь с участием фокальной адгезии киназы (ФАК) и p38-MAPK, что привело к усиленной миграции [89]. Вследствие этого повышенная миграция, как показано *in vivo*, приводила к увеличению количества метастазов в печени [92]. Раковые клетки непосредственно прикреплялись поверх адгезированных нейтрофилов, которые выступали в качестве мостика при взаимодействии между опухолевыми клетками и паренхимой печени, что ускоряло развитие метастазов [93].

Несмотря на большое количество доказательств отрицательной роли нейтрофилов во время прогрессирования опухоли, имеются также четкие свидетельства положительной роли нейтрофилов в канцерогенезе. Как упоминалось ранее, нейтрофилы могут проявлять противоопухолевую активность в различных формах. Фактически, противоопухолевая способность нейтрофилов установлена давно, более трех десятилетий назад. Нейтрофилы могут непосредственно уничтожать опухолевые клетки как *in vitro* [36], так и *in vivo* [37]. Нейтрофилы потенцируют этот противоопухолевый эффект, когда они активированы. Важность ОН типа Н1 в противоопухолевых реакциях также подчеркивается экспериментальными исследованиями о том, что истощение уровня нейтрофилов в крови приводит к увеличению роста опухоли [15, 93, 94]. Очевидно, что нейтрофилы обладают потенциалом непосредственного уничтожения опухолевых клеток. Механизмы, посредством

которых нейтрофилы выполняют эту функцию, многочисленны и еще не полностью изучены, но они включают в себя многие уже известные механизмы антиинфекционной защиты [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно представленным выше кратким сведениям подчеркивается двойной противоопухолевой и протуморальный потенциал нейтрофилов и предполагается, что нейтрофилы могут быть использованы для усиления различных противоопухолевых реакций в организме.

Хотя во многих случаях наличие нейтрофилов в опухолях оказывает негативное влияние на течение раковой болезни, эти клетки, несомненно, обладают способностью разрушать опухолевые клетки. Сегодня рассматривается около десяти новых терапевтических стратегий и подходов для усиления противоопухолевого потенциала нейтрофилов или блокирования доступа ОН к растущим опухолям, такие как активация нейтрофилов интерфероном, синтез и накопление высоких уровней провоспалительных цитокинов в опухоли, которые могут убивать опухолевые клетки, блокирование инфильтрации нейтрофилами опухоли и многие другие. Как указывалось выше, в некоторых опухолях образуются хемокины, главным образом IL-8, которые привлекают нейтрофилы в опухолевый очаг. Показано, что применение антагонистов IL-8 (таких как полностью гуманизованное нейтрализующее моноклональное антитело ABX-IL8) к IL-8 уменьшает рост опухоли, метастазы и ангиогенез меланомы и рака легкого [95]. Наличие двух фенотипов Н1 и Н2 нейтрофилов, предполагает также, что, влияя на микроокружение опухоли, можно манипулировать ОН и генерировать большее количество противоопухолевых нейтрофилов. Также получены многообещающие результаты с использованием моноклональных терапевтических антител, индуцирующих нейтрофилы для выполнения антителозависимой цитотоксичности и высвобождения цитокинов, которые модулируют иммунный противоопухолевый ответ [96, 97].

На развитие опухоли оказывают влияние многие типы клеток организма, в том числе ОН. Точная роль ОН до конца не установлена, и ее предстоит еще выяснить. В настоящее время широко изучаются разные способы привлечения их в опухоль и превращения Н1 нейтрофилов в противоопухолевые эффекторные клетки. Научиться превращать «монеты» нейтрофилов на «выигрышную сторону», как считают E. Uribe-Querol и C. Rosales [98], а именно, заставить действовать их как противоопухолевые эффекторные клетки, является вызовом и задачей для будущих исследований, что, возможно, позволит усовершенствовать существующие методы лечения рака.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borregaard N. (2010) Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*, 33(5): 657–670. doi: 10.1016/j.immuni.2010.11.011.
2. Kolaczowska E., Kubes P. (2013) Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 13(3): 159–175. doi: 10.1038/nri3399.
3. Pham C.T.N. (2006) Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 6(7): 541–550. doi: 10.1038/nri1841.
4. Scapini P., Lapinet-Vera J.A., Gasperini S. et al. (2000) The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol. Rev.*, 177: 195–203. doi: 10.1034/j.1600-065x.2000.17706.
5. Tecchio C., Scapini P., Pizzolo G., Cassatella M.A. (2013) On the cytokines produced by human neutrophils in tumors. *Sem. Cancer Biol.*, 23(3): 159–170. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.02.004.
6. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. (2008) Cancer-related inflammation. *Nature*, 454 (7203): 436–444. doi: 10.1038/nature07205.
7. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. (2005) Иммунология злокачественного роста. Наукова думка, Киев, 791 с.
8. Gregory A.D., Houghton A.M. (2011) Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res.*, 71(7): 2411–2416. doi: 10.1158/0008-5472.can-10-2583.
9. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. (2011) Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 11(8): 519–531. doi: 10.1038/nri3024.
10. Wislitz M., Rabbe N., Marchal J. et al. (2003) Hepatocyte growth factor production by neutrophils infiltrating bronchioloalveolar subtype pulmonary adenocarcinoma: role in tumor progression and death. *Cancer Res.*, 63(6): 1405–1412.
11. Schmidt H., Bastholt L., Geertsen P. et al. (2005) Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Brit. J. Cancer*, 93(3): 273–278. doi: 10.1038/sj.bjc.6602702.
12. Jensen H.K., Donskov F., Marcussen N. et al. (2009) Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 27(28): 4709–4717. doi: 10.1200/jco.2008.18.9498.

13. Trellakis S., Bruderek K., Dumitru C.A. et al. (2011) Polymorphonuclear granulocytes in human head and neck cancer: enhanced inflammatory activity, modulation by cancer cells and expansion in advanced disease. *Int. J. Cancer*, 129(9): 2183–2193. doi: 10.1002/ijc.25892.
14. Fridlender Z.G., Albelda S.M. (2012) Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*, 33(5): 949–955. doi: 10.1093/carcin/bgs123.
15. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S. et al. (2009) Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : 'N1' versus 'N2' TAN. *Cancer Cell*, 16(3): 183–194. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017. [PMC free article].
16. Galdiero M.R., Garlanda C., Jaillon S. et al. (2013) Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J. Cell. Physiol.*, 228(7): 1404–1412. doi: 10.1002/jcp.24260.
17. Sionov R.V., Fridlender Z.G., Granot Z. (2014) The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron.*, 1–34. doi: 10.1007/s12307-014-0147-5.
18. Swierczak A., Mouchemore K.A., Hamilton J.A., Anderson R.L. (2015) Neutrophils: important contributors to tumor progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Rev.*, 34(4): 735–751. doi: 10.1007/s10555-015-9594-9.
19. McGary C.T., Miele M.E., Welch D.R. (1995) Highly metastatic 13762NF rat mammary adenocarcinoma cell clones stimulate bone marrow by secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3 activity. *Am. J. Pathol.*, 147(6): 1668–1681.
20. Lechner M.G., Liebertz D.J., Epstein A.L. (2010) Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol.*, 185(4): 2273–2284. doi: 10.4049/jimmunol.1000901.
21. Atzpodien J., Reitz M. (2008) Peripheral blood neutrophils as independent immunologic predictor of response and long-term survival upon immunotherapy in metastatic renal-cell carcinoma. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 23(1): 129–134. doi: 10.1089/cbr.2007.0429.
22. Bellocq A., Antoine M., Flahault A. et al. (1998) Neutrophil alveolitis in bronchioalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. *Am. J. Pathol.*, 152(1): 83–92.
23. Reid M.D., Basturk O., Thirabanasak D. et al. (2011) Tumor-infiltrating neutrophils in pancreatic neoplasia. *Modern Pathol.*, 24(12): 1612–1619. doi: 10.1038/modpathol.2011.113.
24. Halazun K.J., Hardy M.A., Rana A.A. et al. (2009) Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.*, 250(1): 141–151. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a77e59.
25. Walsh S.R., Cook E.J., Goulder F. et al. (2005) Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 91(3): 181–184. doi: 10.1002/jso.20329.
26. Peng B., Wang Y.-H., Liu Y.-M., Ma L.-X. (2015) Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8(3): 3098–3106.
27. Malietzis G., Giacometti M., Kennedy R.H. et al. (2014) The emerging role of neutrophil to lymphocyte ratio in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.*, 21(12): 3938–3946. doi: 10.1245/s10434-014-3815-2.
28. Krenn-Pilko S., Langsenlehner U., Thurner E.-M. et al. (2014) The elevated preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in breast cancer patients. *Brit. J. Cancer*, 110(10): 2524–2530. doi: 10.1038/bjc.2014.163.
29. Pistelli M., De Lisa M., Ballatore Z. et al. (2015) Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio may be a useful tool in predicting survival in early triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer*, 15, article 195. doi: 10.1186/s12885-015-1204-2.
30. Guthrie G.J.K., Charles K.A., Roxburgh C.S.D. et al. (2013) The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 88(1): 218–230. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.
31. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B. et al. (2014) Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J. Nat. Cancer Institute*, 106(6). doi: 10.1093/jnci/dju124. doi:10.1093/jnci/dju124.
32. Paramanathan A., Saxena A., Morris D.L. (2014) A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg. Oncol.*, 23(1): 31–39. doi: 10.1016/j.suronc.2013.12.001.
33. Caruso R.A., Bellocco R., Pagano M. et al. (2002) Prognostic value of intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in Northern Italy. *Modern Pathol.*, 15(8): 831–837. doi: 10.1097/01.mp.0000020391.98998.6b.
34. Pickaver A.H., Ratcliffe N.A., Williams A.E., Smith H. (1972) Cytotoxic effects of peritoneal neutrophils on a syngeneic rat tumour. *Nature: New biology*, 235(58): 186–187.
35. Gerrard T.L., Cohen D.J., Kaplan A.M. (1981) Human neutrophil-mediated cytotoxicity to tumor cells. *J. Natl Cancer Inst.*, 66(3): 483–488 (19820701) 50:160;62:aid-cncr282050011362;3:0.co;2-0.
36. Katano M., Torisu M. (1982) Neutrophil-mediated tumor cell destruction in cancer ascites. *Cancer*, 50(1): 62–68. doi: 10.1002/1097-0142.
37. Brandau S., Dumitru C.A., Lang S. (2013) Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes. *Seminars in Immunopathology*, 35(2): 163–176. doi: 10.1007/s00281-012-0344-6.
38. Almand B., Clark J.L., Nikitina E. et al. (2001) Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J. Immunol.*, 166(1): 678–689. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.678.
39. Choi J., Suh B., Ahn Y. et al. (2012) CD15⁺/CD16^{low} human granulocytes from terminal cancer patients: granulocytic myeloid-derived suppressor cells that have suppressive function. *Tumor Biology*, 33(1): 121–129. doi: 10.1007/s12277-011-0254-6.
40. Peranzoni E., Zillo S., Marigo I. et al. (2010) Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition. *Curr. Opin. Immunol.*, 22(2): 238–244. doi: 10.1016/j.coi.2010.01.021.
41. Raber P.L., Thevenot P., Sierra R. et al. (2014) Subpopulations of myeloid-derived suppressor cells impair T cell responses through independent nitric oxide-related pathways. *Int. J. Cancer*, 134(12): 2853–2864. doi: 10.1002/ijc.28622.
42. Youn J.-I., Nagaraj S., Collazo M., Gabrilovich D.I. (2008) Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.*, 181(8): 5791–5802. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
43. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. (2009) Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 9(3): 162–174. doi: 10.1038/nri2506.
44. Nagaraj S., Schrum A.G., Cho H.-I. et al. (2010) Mechanism of T cell tolerance induced by myeloid-derived suppressor cells. *J. Immunol.*, 184(6): 3106–3116. doi: 10.4049/jimmunol.0902661.
45. Favaloro J., Liyadipitya T., Brown R. et al. (2014) Myeloid derived suppressor cells are numerically, functionally and phenotypically different in patients with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, 55(12): 2893–2900. doi: 10.3109/10428194.2014.904511.
46. Raychaudhuri B., Rayman P., Huang P. et al. (2015) Myeloid derived suppressor cell infiltration of murine and human gliomas is associated with reduction of tumor infiltrating lymphocytes. *J. Neuro-Oncology*, 122: 293–301. doi: 10.1007/s11060-015-1720-6.
47. Gallamini A., Di Raimondo F., La Nasa G. et al. (2013) Standard therapies versus novel therapies in Hodgkin lymphoma. *Immunol. Letters*, 155(1–2): 56–59. doi: 10.1016/j.imlet.2013.09.011.
48. Trellakis S., Bruderek K., Hütte J. et al. (2013) Granulocytic myeloid-derived suppressor cells are cryosensitive and their frequency does not correlate with serum concentrations of colony-stimulating factors in head and neck cancer. *Innate Immunity*, 19(3): 328–336. doi: 10.1177/1753425912463618.
49. Schmielau J., Finn O.J. (2001) Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T-cell function in advanced cancer patients. *Cancer Res.*, 61(12): 4756–4760.
50. Nagaraj S., Gupta K., Pisarev V. et al. (2007) Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8⁺ T cell tolerance in cancer. *Nat. Med.*, 13(7): 828–835. doi: 10.1038/nm1609.
51. Mishalian I., Bayuh R., Levy L. et al. (2013) Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression. *Cancer Immunol., Immunother.*, 62(11): 1745–1756. doi: 10.1007/s00262-013-1476-9.
52. Eruslanov E.B., Bhojnarwal P.S., Quatromoni J.G. et al. (2014) Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer. *J. Clin. Invest.*, 124(12): 5466–5480. doi: 10.1172/JCI77053.
53. Wu P., Wu D., Ni C. et al. (2014) γ T17 cells promote the accumulation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in human colorectal cancer. *Immunity*, 40(5): 785–800. doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.013.
54. Sagiv J.Y., Michaeli J., Assi S. et al. (2015) Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Reports*, 10(4): 562–573. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.039.
55. Garcia-Garcia E., Uribe-Querol E., Rosales C. (2013) A simple and efficient method to detect nuclear factor activation in human neutrophils by flow cytometry. *J. Vis. Exp.* (74). doi: 10.3791/50410.e50410 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref] [DOI] [PubMed] [Cross Ref].
56. Verbeke H., Struyf S., Berghmans N. et al. (2011) Isotypic neutralizing antibodies against mouse GCP-2/CXCL6 inhibit melanoma growth and metastasis. *Cancer Letters*, 302(1): 54–62. doi: 10.1016/j.canlet.2010.12.013.
57. Dumitru C.A., Gholaman H., Trellakis S. et al. (2011) Tumor-derived macrophage migration inhibitory factor modulates the biology of head and neck cancer cells via neutrophil activation. *Int. J. Cancer*, 129(4): 859–869. doi: 10.1002/ijc.25991. [PubMed] [Cross Ref].
58. Lazennec G., Richmond A. (2010) Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation. *Trends Mol. Med.*, 16(3): 133–144. doi: 10.1016/j.molmed.2010.01.003. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
59. Kobayashi Y. (2008) The role of chemokines in neutrophil biology. *Front. Biosci.*, 13(7): 2400–2407. doi: 10.2741/2853. [PubMed] [Cross Ref].
60. Okabe H., Beppu T., Ueda M. et al. (2012) Identification of CXCL5/ENA-78 as a factor involved in the interaction between cholangiocarcinoma cells and cancer-associated fibroblasts. *Int. J. Cancer*, 131(10): 2234–2241. doi: 10.1002/ijc.27496.
61. Dumitru C.A., Moses K., Trellakis S. et al. (2012) Neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: immunophenotyping, cell biology and clinical relevance in human oncology. *Cancer Immunol., Immunother.*, 61(8): 1155–1167. doi: 10.1007/s00262-012-1294-5.
62. Houghton A.M., Rzymkiewicz D.M., Ji H. et al. (2010) Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat. Med.*, 16(2): 219–223. doi: 10.1038/nm.2084.
63. Wada Y., Yoshida K., Tsutani Y. et al. (2007) Neutrophil elastase induces cell proliferation and migration by the release of TGF- α , PDGF and VEGF in esophageal cell lines. *Oncol. Reports*, 17(1): 161–167.
64. Segal A.W. (2005) How neutrophils kill microbes. *Ann. Rev. Immunol.*, 23: 197–223. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653.
65. Morimoto-Kamata R., Mizoguchi S.-I., Ichisugi T., Yui S. (2012) Cathepsin G induces cell aggregation of human breast cancer MCF-7 cells via a 2-step mechanism: Catalytic site-independent binding to the cell surface and enzymatic activity-dependent induction of the cell aggregation. *Mediators Inflamm.*, 2012: 13. doi: 10.1155/2012/456462.456462.
66. Wilson T.J., Nannuru K.C., Futakuchi M., Singh R.K. (2010) Cathepsin G-mediated enhanced TGF- β signaling promotes angiogenesis via upregulation of VEGF and MCP-1. *Cancer Letters*, 288(2): 162–169. doi: 10.1016/j.canlet.2009.06.035.
67. Yui S., Osawa Y., Ichisugi T., Morimoto-Kamata R. (2014) Neutrophil cathepsin G, but not elastase, induces aggregation of MCF-7 mammary carcinoma cells by a protease activity-dependent cell-oriented mechanism. *Mediators Inflamm.*, 2014: 12. doi: 10.1155/2014/971409.971409.
68. Acuff H.B., Carter K.J., Fingleton B. et al. (2006) Matrix metalloproteinase-9 from bone marrow-derived cells contributes to survival but not growth of tumor cells in the lung microenvironment. *Cancer Res.*, 66(1): 259–266. doi: 10.1158/0008-5472.can-05-2502.
69. Ebrahem Q., Chaurasia S.S., Vasanji A. et al. (2010) Cross-talk between vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases in the induction of neovascularization *in vivo*. *Am. J. Pathol.*, 176(1): 496–503. doi: 10.2353/ajpath.2010.080642.
70. Hawinkels L.J.A.C., Zuidwijk K., Verspaget H.W. et al. (2008) VEGF release by MMP-9 mediated heparan sulphate cleavage induces colorectal cancer angiogenesis. *Eur. J. Cancer*, 44(13): 1904–1913. doi: 10.1016/j.ejca.2008.06.031.
71. Coillie E.V., Aelst I.V., Wuyts A. et al. (2001) Tumor angiogenesis induced by granulocyte chemotactic protein-2 as a countercurrent principle. *Am. J. Pathol.*, 159(4): 1405–1414. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62527-8.
72. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. (2000) Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat. Cell Biol.*, 2(10): 737–744. doi: 10.1038/35036374.
73. Deryugina E.I., Zajac E., Juncker-Jensen A. et al. (2014) Tissue-infiltrating neutrophils constitute the major *in vivo* source of angiogenesis-inducing MMP-9 in the tumor microenvironment. *Neoplasia*, 16(10): 771–788. doi: 10.1016/j.neo.2014.08.013.
74. Deryugina E.I., Quigley J.P. (2015) Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation and metastasis-sustaining neovasculature. *Matrix Biology*, 44.
75. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. (2016) Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. Экстрацеллюлярный матрикс и метастазирование. *Онкология*, 18(3): 164–176.

76. Чехун В.Ф., Бережная Н.М. (2017) Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. Формирование резистентности к химиопрепаратам. Онкология, 19(3): 156–170.

77. De Larco J.E., Wuerztz B.R.K., Furcht L.T. (2004) The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. Clin. Cancer Res., 10(15): 4895–4900. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0760.

78. Shabani F., McNeil J., Tjappet L. (1998) The oxidative inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) by hypochlorous acid (HOCl) is suppressed by anti-rheumatic drugs. Free Radical Res., 28(2): 115–123. doi: 10.3109/10715769809065797.

79. Cross A., Edwards S.W., Bucknall R.C., Moots R.J. (2004) Secretion of oncostatin M by neutrophils in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 50(5): 1430–1436. doi: 10.1002/art.20166.

80. Goren I., Kämpfer H., Müller E. et al. (2006) Oncostatin M expression is functionally connected to neutrophils in the early inflammatory phase of skin repair: Implications for normal and diabetes-impaired wounds. J. Invest. Dermatol., 126(3): 628–637. doi: 10.1038/sj.jid.5700136.

81. Grenier A., Combaux D., Chastre J. et al. (2001) Oncostatin M production by blood and alveolar neutrophils during acute lung injury. Lab. Invest., 81(2): 133–141. doi: 10.1038/labinvest.3780220.

82. Grenier A., Chollet-Martin S., Crestani B. et al. (2002) Presence of a mobilizable intracellular pool of hepatocyte growth factor in human polymorphonuclear neutrophils. Blood, 99(8): 2997–3004. doi: 10.1182/blood.v99.8.2997.

83. Matsushima A., Ogura H., Koh T. et al. (2004) Hepatocyte growth factor in polymorphonuclear leukocytes is increased in patients with systemic inflammatory response syndrome. J. Trauma, 56(2): 259–264. doi: 10.1097/01.ta.0000111752.60500.da.

84. Queen M.M., Ryan R.E., Holzer R.G. et al. (2005) Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression. Cancer Res., 65(19): 8896–8904. doi: 10.1158/0008-5472.can-05-1734.

85. Imai Y., Kubota Y., Yamamoto S. et al. (2005) Neutrophils enhance invasion activity of human cholangiocellular carcinoma and hepatocellular carcinoma cells: an *in vitro* study. J. Gastroenterol. Hepatol., 20(2): 287–293. doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03575.x.

86. Loukinova E., Dong G., Enamorado-Ayala I. et al. (2000) Growth regulated oncogene-alpha expression by murine squamous cell carcinoma promotes tumor growth, metastasis, leukocyte infiltration and angiogenesis by a host CXCR2-dependent mechanism. Oncogene, 19(31): 3477–3486. doi: 10.1038/sj.onc.1203687.

87. Schaidt H., Oka M., Bogenrieder T. et al. (2003) Differential response of primary and metastatic melanomas to neutrophils attracted by IL-8. Int. J. Cancer, 103(3): 335–343. doi: 10.1002/ijc.10775.

88. Welch D.R., Schissel D.J., Howrey R.P., Aeed P.A. (1989) Tumor-elicited polymorphonuclear cells, in contrast to 'normal' circulating polymorphonuclear cells, stimulate invasive and metastatic potentials of rat mammary adenocarcinoma cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 86(15): 5859–5863. doi: 10.1073/pnas.86.15.5859.

89. Strell C., Lang K., Niggemann B. et al. (2010) Neutrophil granulocytes promote the migratory activity of MDA-MB-468 human breast carcinoma cells via ICAM-1. Exp. Cell Res., 316(1): 138–148. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.09.003.

90. Crissman J.D., Hatfield J., Schaldenbrand M. et al. (1985) Arrest and extravasation of B16 amelanotic melanoma in murine lungs. A light and electron microscopic study. Lab. Invest., 53(4): 470–478.

91. Huh S.J., Liang S., Sharma A. et al. (2010) Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. Cancer Res., 70(14): 6071–6082. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-4442.

92. Spicer J.D., McDonald B., Cools-Lartigue J.J. et al. (2012) Neutrophils promote liver metastasis via Mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells. Cancer Res., 72(16): 3919–3927. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2393.

93. Kousis P.C., Henderson B.W., Maier P.G., Gollnick S.O. (2007) Photodynamic therapy enhancement of antitumor immunity is regulated by neutrophils. Cancer Res., 67(21): 10501–10510. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-1778.

94. Suttman H., Riemensberger J., Bentien G. et al. (2006) Neutrophil granulocytes are required for effective Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of bladder cancer and orchestrate local immune responses. Cancer Res., 66(16): 8250–8257. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-1416.

95. Huang S., Mills L., Mian B. et al. (2002) Fully humanized neutralizing antibodies to interleukin-8 (ABX-IL8) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis of human melanoma. Am. J. Pathol., 161(1): 125–134. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64164-8.

96. Otten M.A., Leusen J.H.W., Rudolph E. et al. (2007) FcR γ -chain dependent signaling in immature neutrophils is mediated by Fc α RI, but not by Fc γ RI. J. Immunol., 179(5): 2918–2924. doi: 10.4049/jimmunol.179.5.2918.

97. Bakema J.E., Ganzevles S.H., Fluitsma D.M. et al. (2011) Targeting Fc α RI on polymorphonuclear cells induces tumor cell killing through autophagy. J. Immunol., 187(2): 726–732. doi: 10.4049/jimmunol.1002581.

98. Uribe-Querol E., Rosales C. (2015) Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. J. Immunol. Res., 2015: 983698. Pub. online 2015 Dec. 24. doi: 10.1155/2015/983698.

Нейтрофіли та онкогенез

М.І. Лисяний, А.О. Лисяній

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромодянова НАМН України», Київ

Резюме. В огляді наведено дані про роль нейтрофілів периферичної крові і нейтрофілів, які інфільтрують пухлини, у протипухлинних та пухлинностимулюючих процесах, які відбуваються при розвитку багатьох видів раку. Наведено

характеристику двох основних фенотипів Н1 і Н2 клітин, обговорюються їх функції і механізми переходу від Н1 клітин з протипухлинною активністю в Н2 клітини, які стимулюють проліферацію пухлинних клітин, ангиогенез і метастазування. Наведено дані про функціонально важливі цитокіни та хемокіни, що виділяються пухлинними клітинами, мікрооточенням, лімфоцитами і самими нейтрофілами, які стимулюють вироблення кістковим мозком нейтрофілів і спричиняють накопичення цих клітин у пухлинному вогнищі, розвитку нейтрофілії в крові. Описано основні функціональні молекули нейтрофілів, такі як нейтрофільна еластаза, катепсин, матриксна металопротеїназа-9, аргіназа 1 та ін., з якими зв'язуються протуморогенні властивості Н2 нейтрофілів. Багато процесів, викликані як Н1, так і Н2 нейтрофілами, ще недостатньо вивчені. Коротко зазначається про існування сьогодні багатьох підходів до генерації та активації нейтрофілів з протипухлинними властивостями і гальмування нейтрофілів, які стимулюють ріст пухлин.

Ключові слова: пухлини; Н1 і Н2 нейтрофіли; механізми онкостимуляції і онкосупресії.

Neutrophils and oncogenesis

M.I. Lisyaniy, A.O. Lisyaniy

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine», Kyiv

Summary. The review presents data on the role of peripheral blood and tumors neutrophils in antitumor and tumor-stimulating processes that are observed in the development of many cancers. The characteristics of the two main phenotypes of H1 and H2 cells are described, their functions and mechanisms of the transition from H1 cells with antitumor activity to H2 cells, stimulating the proliferation of tumor cells, angiogenesis and metastasis are discussed. The data on the functionally important cytokines and chemokines released by tumor cells, microenvironment, lymphocytes and neutrophils themselves, which stimulate the production of neutrophils by the bone marrow and promote the accumulation of these cells in the tumor and the development of neutrophilia in the blood are presented. The main functional molecules of neutrophils such as neutrophil elastase, cathepsin, matrix metalloproteinase-9, arginase 1, etc. with which the protumorigenic properties of H2 neutrophils are associated are noted. It is pointed out that many processes caused by both H1 and H2 neutrophils have not yet been studied and briefly notes the existence of today many approaches for the generation and activation of neutrophils with antitumor properties and suppression of tumor-stimulating neutrophils

Key words: tumors; H1 and H2 neutrophils; mechanisms of onco-stimulation and oncosuppression.

Адрес:

Лисяний Николай Иванович
04050, Киев, ул. П. Майбороды, 32
ГУ «Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»
Тел.: (044) 483-01-93
E-mail: nimun.neuro@gmail.com

Correspondence:

Lisyaniy Mykola
32 P. Mayborody str., Kyiv 04050
SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov
NAMS of Ukraine»
Tel.: 044 483-01-93
E-mail: nimun.neuro@gmail.com