

# Нейтрофіли спричиняють пухлинний ріст та метастазування. Що робити?

**О. В. Кайряк**

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

**Ключові слова:** екстраклітинні нуклеїнові кислоти, загибель нейтрофілів, сплячі метастази, нейтрофільні пастки, ДНКаз, терапія супроводу зараз і в майбутньому.

## Вступ

Екстраклітинні нуклеїнові кислоти продовжують привертати увагу науковців. Якщо в восьмидесятих та дев'яностих роках минулого століття цьому явищу присвячували кілька робіт на рік, то в 2024 р. база даних PUBMed за ключовими словами «екстраклітинні ДНК, рак» видала інформацію про результати 618 наукових досліджень, опублікованих за цією проблемою. У більшості статей розглядаються спроби використання екстраклітинних нуклеїнових кислот з метою ранньої діагностики злоякісних новоутворень. Однією з перших робіт, присвячених позаклітинним нуклеїновим кислотам при пухлинному зростанні, в Україні була публікація Донецького протипухлинного центру в 2000 р. [3].

## Нетоз та його види

В останні роки з'явилося багато публікацій, присвячених позаклітинним нуклеїновим кислотам, які походять з нейтрофілів. У 2004 р. було описано новий вид клітинної загибелі, який назвали нетозом — NETosis [9]. Під впливом ліпополісахариду, форбол-мерістатацетату, тютюнового диму нейтрофіли деконденсували хроматин, змішували його з протеїнами, які походять з цитоплазматичних нейтрофільних гранул (нейтрофільна еластаза, мієлопероксидаза, катепсин G, лактоферин та желатиназа). У нейтрофільних пастках також ідентифікують цитоплазматичні білки. При цьому нейтрофіл гине, утворюючи так звані позаклітинні пастки (neutrophil extracellular traps — NETs), у яких нуклеосоми хроматину перемежаються з міжнуклеосомними ділянками ДНК, утворюючи намисто. Нейтрофільні позаклітинні пастки збираються з хроматину (ДНК і гістонів) та цитоплазматичних протеїнів гранул, які утворюють каркаси з павутинних ниток нейтрофілів, у яких заплутуються патогени та пухлинні клітини, що циркулюють [12]. Із часом цей вид нетозу назвали суїцидальним.

NETs можуть утворювати також живі нейтрофіли шляхом часткового викидання своєї генетичної інформації, схожої на демінуцію хроматину. Цей варіант нетозу має назву вітального. Проте такий нейтрофіл через деякий час також гине. Завдяки частковому викиданню генома нейтрофіл змінює

свою морфологію: з палицеподібного стає сегментоядерним. Третій варіант нетозу є мітохондріальним. У такому разі ДНК має не ядерне, а мітохондріальне походження. Після стимуляції гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулювальним фактором за наявності активних форм кисню протягом 15 хв 80% нейтрофілів демонстрували мітохондріальний нетоз. Мітохондріальна ДНК разом з протеїнами цитоплазматичних гранул викидається через пору в клітинній мембрані [17].

## Чинники нетозу

Чинниками, які викликають нетоз, є фактори фізичної, хімічної та біологічної природи. Цікаво, що радіоактивне випромінювання у відносно низьких дозах (0,25 Гр) здатне викликати нетоз [14]. До етіологічних факторів нетозу належать віруси, бактерії, гриби, паразити, ліпополісахариди, тромбоцити, кристали холестерину та амілоїду, імунні комплекси тощо [11]. Нетоз відбувається тільки в активованих нейтрофілах. Морфологічними ознаками нейтрофілів, схильних до нетозу, є їх підвищена здатність до адгезії. Вони розпластуються на пластику або склі *in vitro*, але згодом приймають округлу форму [15]. Нейтрофільні пастки спостерігаються в тканинах, кровообігу, лімфатичному руслі. Їх фізіологічна роль полягає в позаклітинному уловлюванні патогенів. Як апоптоз сприяє збереженню інформації загиблої клітини шляхом фагоцитозу апоптотичних тілець фагоцитами та сусідніми клітинами, так нетоз індукує запалення та попереджає макроорганізм про небезпеку.

Ключовим фактором, який відрізняє нетоз від інших форм клітинної загибелі, є деконденсація хроматину. Ядро втрачає гетерохроматинові ділянки, у ньому міститься тільки еухроматин. Деконденсація хроматину під час підготовки до поділу клітини або транскрипції відбувається за рахунок ацетилювання гістонів, але у випадку утворення NETs пріоритетним є цитрулювання. Цитрулювання є посттранскрипційною модифікацією, під час якої аргінін перетворюється на цитрулін. Каталізатором є PAD4, який має ядерну локалізацію в нейтрофілах. PAD4 здійснює цитрулювання нуклеосомних гістонів H3 в положенні аргінінів 2, 8, 17, 26 і H4 та H2A

в положенні аргініну 3. У нейтрофілах мишей з наутом гена *PAD4* нетоз не спостерігається [15].

### **Нетоз, запалення та пухлинна прогресія**

Раніше функція нейтрофілів в нашому уявленні обмежувалася лише професійним фагоцитозом, але зараз показано, що нейтрофіл відіграє ключову роль у запальному процесі і пухлинній прогресії. Цікаво, що нетоз притаманний і такому патологічному стану, як стерильне запалення.

Запалення є однією з ключових характеристик пухлинного процесу. Це твердження належить корифею світової онкології Рудольфу Вірхову і блискуче підтверджується дослідженнями нашого часу [13]. Під час ініціації пухлинного зростання нейтрофіли обумовлюють становлення пухлини шляхом підтримання хронічного запалення. Пізніше, під час збільшення маси первісної пухлини, пропухлинні нейтрофіли викидають запальні та неоангіогенні медіатори, ферменти-протеази, що «розчищають місце під сонцем» для пухлини за рахунок знищення нормальних клітин. Також вивільняються речовини, які викликають в імунній системі стан імунологічної толерантності до пухлини. При метастазуванні нейтрофіли за допомогою нетозу пробуджують сплячі метастази, підтримуючи хронічне запалення. Найбільш вивченим з групи прозапальних цитокінів є інтерлейкін-8. Він виробляється макрофагами та активованими ендотеліальними клітинами. Мішенню для інтерлейкіна-8 слугують нейтрофіли, які зв'язують його CXCR1-та CXCR2-рецепторами. Нейтрофіли мігрують до тканини, де розташоване запальне вогнище і знаходиться сплячий метастаз, перетинаючи гематотканинний бар'єр. Під впливом інтерлейкіна-8 виробляються ангіогенні фактори, які в нормі є обов'язковими для загоєння ран. Але у разі метастазування ці фактори спричиняють проліферацію ендотелію та утворення нових судин (неоангіогенез). Отримавши нутрієнти, мікрометастаз прокидається і зростає.

### **Нейтрофіли, тромбоз та метастазування**

Не менш важливою є участь нетозу в тромбоутворенні [18]. Як ми пам'ятаємо, для утворення тромбу необхідним чинником є тканинний тромбопластин, який походить з ушкоджених тканин. Якщо ушкодження тканин імітує нетоз, тромб утворюється значно швидше. Наявність тромбів при пухлинному процесі викликає венозний стаз, який сповільнює рух формених елементів крові. Тим самим полегшується подолання гематотканинного бар'єру пухлинними клітинами в посткапілярних венулах. Крім того, у «тихій заводі» циркулюючим пухлинним клітинам простіше «укритися плащем» з тромбоцитів та нейтрофільних пасток, щоб уникнути контакту з цитотоксичними лімфоцитами. Тромбоз завжди супроводжується підвищенням рівня коагуляції. Уповільнений рух елементів крові полегшує перетинання комплексом клітин гематотканинного бар'єру. Зафіксовано, що нейтрофіли потрапляють з кровеносного русла до тканини шляхом транцитозу, а не шляхом руйнування міжклітинних контактів ендотеліоцитів. Доведено, що пухлинна клітина долає гематотканинний бар'єр разом з нейтрофілом, як вершник на коні [6]. Під час вивчення поведінки

меланобластами на мишачій моделі було показано, що під впливом інтерлейкіна-8 (прозапального цитокіна), який продукується пухлиною, збільшується кількість нейтрофілів у кровообігу. Також інтерлейкін-8 обумовив міграцію нейтрофілів до легень, що призвело до затримки клітин меланоми в легенях приблизно в 3 рази порівняно з групою тварин, яким не вводили нейтрофіли. Зниження продукції інтерлейкіна-8 меланомними клітинами призвело до зменшення утворення легеневих метастазів на 50% [10].

Такі умови полегшують перетинання циркулюючою пухлинною клітиною гематотканинного бар'єру та утворення мікрометастазів.

### **Нетоз та хіміотерапія**

Ще один цікавий аспект нетозу пов'язаний із хіміотерапією. З клінічних спостережень відомо, що хіміотерапії краще піддаються менш розповсюджені пухлини. З іншого боку, відомий факт, що рівень нетозу зростає з поширеністю пухлинної хвороби. Логічним є припущення, що хіміопрепарат, введений в вену, першочергово поглинається екстраклітинними нуклеїновими кислотами, у тому числі й нетозними пастками. Це стосується у першу чергу препаратів платини, інтеркаляторів (доксорубіцин) та багатьох антиметаболітів, які здатні зв'язуватися з нуклеїновими кислотами. Чим більше нетозних пасток, тим більшу частку хіміопрепарату вони поглинають, а пухлина отримує тільки мізерну частину від запланованої дози. Цікаво було б простежити, яка частка хіміопрепаратів зв'язується з нетозною ДНК у конкретного пацієнта і що далі з нею відбувається. Якщо відсоток нетозу великий, значна частина хіміопрепаратів не буде отримана пухлинними клітинами та пропухлинними елементами сполучної тканини. Можливо, саме із цим механізмом пов'язана резистентність до лікування, яка корелює з нетозом. Чинником, який впливає на засвоєння комплексу «екстраклітинна ДНК — хіміопрепарат», є рівень фагоцитозу. З іншого боку, нетозні пастки можуть сприйматися системою вродженого імунітету як образи небезпеки.

Парадоксальна ситуація складається, якщо розглядати нейтрофіли під час ад'ювантної хіміотерапії. Клінічно доведено, що ад'ювантна хіміотерапія поліпшує віддалені результати спеціального лікування при онкопатології молочної залози, легені, яєчника, остеогенних саркомах, пухлинах мозку, стравоходу, шлунка, товстої кишки, сечового міхура, саркомі Юїнга, нефробластомі, медулобластомі, трофобластичній хворобі, меланобластомі. Ціллю і сенсом проведення ад'ювантної хіміотерапії є ерадикація віддалених мікрометастазів. Водночас ті ж самі автори в тій самій монографії пишуть про нечутливість до хіміотерапії мікрометастазів, які знаходяться в сплячому стані [7, 8]. Протиріччя нівелюється, якщо припустити, що первинною мішенню ад'ювантної хіміотерапії є нейтрофіли. Якщо нейтрофіл під впливом хіміопрепарату гине шляхом апоптозу, утворюються апоптотичні тільця [16], які фагоцитуються оточенням мікрометастазу. Здатність апоптотичних тілець та тромбоцитів переносити

хіміопрепарати була показана нами в попередніх статтях [1, 4]. Мікрометастаз, отримавши хіміопрепарат, гине або продовжує спати.

### Сучасність та терапія майбутнього

Вищенаведені наукові факти ведуть до того, що сучасна протипухлинна терапія має змінитися. Тривають розробки новітніх технологій із філігранно відточеною молекулярною складовою. Обов'язковим компонентом утворення нейтрофільної пастки є деконденсована ДНК, яка добре знешкоджується ДНКазою. У нормі ДНКазу виробляється підшлунковою залозою і належить до панкреатичного секрету, сприяє перетравленню ДНК їжі. Але ДНКазу реєструється також у сироватці або плазмі крові і впливає на утилізацію нетозних утворень [2]. Тому важливо, в якому стані знаходиться підшлункова залоза пацієнта, бо вона впливає на виникнення та перебіг злоякісних новоутворень. Людина має уникати шкідливих звичок, які спричиняють руйнування підшлункової залози: не палити, не вживати систематично алкоголь, не переїдати, не споживати зовсім маргарину та мінімізувати частку обробленого м'яса (ковбаси, окороки та ін.)

Використання штучно створеної ДНКазу I в доклінічних дослідженнях показало зменшення розмірів первинних та метастатичних пухлин. Однак фермент, введений в кровообіг, швидко деградує [19]. З другої половини ХХ ст. відомо, що під час оперативного втручання в кровоносному руслі збільшується циркуляція пухлинних клітин. Клініцистами-онкологами розроблено прийоми, які запобігають розповсюдженню пухлинних клітин. Те, наскільки вдало хірург використовує ці прийоми, позначається на результатах лікування. Але нейтрофіли під час оперативного втручання теж спочатку фагоцитують частини пухлинних клітин, а потім викидають цю інформацію в кровообіг у вигляді NETs. Якщо це відбувається у віддаленій тканині, то спостерігається «прокидання» метастазів, які спали. Наприклад, гідрогель з наночастинками, на яких зафіксована штучна ДНКазу, для обробки пухлинного ложа після паліативної резекції знижує рівень запалення та запобігає розвитку рецидивів і метастазів у майбутньому [19]. Проте поки розробки новітньої таргетної терапії проходять доклінічні та клінічні випробування, час іде. Захворюваність на злоякісні новоутворення продовжує зростати, і хворі мріють дожити до тієї хвилини, коли дієві таргетні препарати з'являться на фармацевтичному ринку. А ми повинні допомогти їм у цьому, призначаючи не тільки спеціальне лікування, а й грамотну терапію супроводу.

З часів другої світової війни існує метод промивання ран або черевної порожнини при перитоніті спирто-фурациліновим розчином. Застосування цієї методики в Донецькому протипухлинному обласному центрі під час проведення мастектомії дозволило звести рівень рецидивів у ділянці післяопераційного рубця практично до нуля. Спеціалісти з молекулярної медицини знають, що нуклеїнові кислоти у разі їх виділення *in vitro* накопичуються та візуалізуються в спиртовій фазі. Застосування спирто-фурацилінового розчину в клініці є прикладом того, коли

практичні дії випереджають теоретичне обґрунтування методу. Застосування гідрогелю зменшує всмоктування вільної ДНК з післяопераційної рани до кровоносних та лімфатичних судин. Цікаво було б простежити віддалені результати оперативних втручань в онкології за допомогою зварювального апарату Б. Патона. Ця методика дозволяє припинити надходження до лімфатичного та кровоносного русла рідини з операційної рани шляхом зварювання країв тканини з мікроскопічними лімфатичними та кровоносними судинами.

Інший клінічний приклад стосується інтрачеревної хіміотерапії. Відомо, що метастазування раку яєчника в першу чергу реєструється в черевній порожнині. У разі наявності цитологічно верифікованого асциту на додаток до ендолімфатичної хіміотерапії проводилася внутрішньочеревна хіміотерапія. Хіміопрепарати вводилися через дренаж, який було встановлено під час лапароцентезу. Через 24 год рідина з черевної порожнини видалася. У видаленій рідині цитологічно ідентифікували мертві пухлинні клітини, лейкоцити. Потім у черевну порожнину вводили 3–4 л гарячого фізіологічного розчину на пів години з наступним видаленням. У цій рідині при цитологічному дослідженні також відмічали багато загинувших пухлинних клітин та лейкоцитів. У пацієнтів, у яких застосовували відмивання черевної порожнини, частіше і в більш короткі терміни зникав асцит, ніж у контрольній групі.

Позаклітинні нуклеїнові кислоти видаляються з організму переважно нирками з сечею та через шлунково-кишковий тракт із жовчю. У Донецькому протипухлинному центрі на початку 2014 р. було встановлено факт наявності позаклітинних нуклеїнових кислот у жовчі пацієнтів онкологічного профілю. Жовч забирали із загального жовчного протоку під час виконання фіброгастроуденоскопії з приводу виключення стероїдних виразок. Загальна концентрація нуклеїнових кислот у жовчі була того ж порядку, що і в сироватці крові пацієнта.

Під час проведення променевої або хіміотерапії зростає рівень позаклітинних нуклеїнових кислот у рідинах організму, тому що пухлинні клітини та клітини крові, у тому числі й нейтрофіли, гинуть. Щоб не відбувалося всмоктування нуклеїнових кислот пухлинної природи в тонкій кишці, призначали сорбенти зранку натще під час променевої або хіміотерапії та після закінчення лікування. Це призводило до зменшення або повного зникнення симптомів загальної інтоксикації, тим самим покращувалася якість життя пацієнта.

Нами вже згадувалася ДНКазу як природний винищувач позаклітинних нуклеїнових кислот. Однак активність цього фермента знижується в разі відсутності іонів магнію та кальцію. Раніше було доведено, що за сприятливого перебігу захворювання рівень двониткових нуклеїнових кислот знижується після закінчення ендолімфатичної терапії. Глюконат кальцію, використаний у складі терапії супроводу, достовірно знижував ступінь неврологічної, гематологічної та гастроінтестинальної токсичності в порівнянні з контрольною групою. Загальний стан

хворих, визначний за шкалою Об'єднаної східної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) Всесвітньої організації охорони здоров'я також покращувався у тих пацієнтів, які отримували глюконат кальцію шляхом внутрішньовенних інфузій. У контрольній групі загальний стан навпаки, погіршувався. Дані були статистично достовірними [5].

### Висновки

Злоякісні пухлини є системними захворюваннями, які потребують комплексного підходу в лікуванні. Важливим науковим досягненням останніх років є усвідомлення дуальної ролі вродженого та набутого

імунітету в становленні та прогресуванні злоякісних пухлин. Визначення деталей взаємодії між пухлиною та імунною системою окреслило мішені для таргетної терапії. Застосування новітніх таргетних препаратів у клініці поліпшить виживаність хворих онкологічного профілю в майбутньому. У наш час бажано ввести в стандарти лікування терапію супроводу, яка націлена на позбавлення пацієнта екстраклітинних нуклеїнових кислот, доки на фармацевтичному ринку не з'являться новітні таргетні препарати. Крім того, протизапальне лікування також слід призначати хворим на рак з метою зниження рівня прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення.

### Список використаної літератури

1. Бондарь Г. В., Кайряк О. В., Лисовская Н. Ю. и соавт. Определение индивидуальной чувствительности к 5-фторурацилу у больных злокачественными опухолями различных локализаций. *Antibiot Khimioter.* 1999; 44(2): 25–28.
2. Бондар В. Г., Губергіц Н. Б., Кайряк О. В. Можлива роль підшлункової залози у регуляції рівня нуклеїнових кислот при пухлинному зростанні. *Вісник клубу панкреатологів.* 2022; 1(54): 23–28.
3. Кайряк О. В., Лисовская Н. Ю., Лифарь П. В. и соавт. Содержание нуклеиновых кислот в лейкоцитах периферической крови и сыворотке у больных солидными опухолями при проведении эндолимфатической химиотерапии. *Архив клинической и экспериментальной медицины.* 2000; 9(4): 504–507.
4. Кайряк О. В., Семикоз Н. Г., Лисовская Н. Ю. и соавт. Апоптотические тельца как переносчики химиопрепаратов в опухолевую ткань. *Новообразования.* 2007; (2): 129–135.
5. Кайряк О. В., Лифарь П. В., Савицька В. В. і співавт. Використання препаратів кальцію як терапія супроводження при застосуванні хіміотерапії в онкологічних хворих. *Вісник наукових досліджень.* 2009; (4): 126–129.
6. Лисяний Н. І., Лисяний А. А., Петренко Т. В. і співавт. Нейтрофіли та онтогенез. *Клінічна онкологія.* 2018; 8(1): 29–35.
7. Переводчикова Н. І. (ред.). *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний.* М.: Практическая медицина; 2005. 697 с.
8. Чу Э., Де Вита В. (ред.). *Химиотерапия злокачественных новообразований.* М.: Практика. 2008. 447 с.
9. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303(5663): 1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
10. Huh S. J., Liang S., Sharma A. et al. Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. *Cancer Res.* 2010; 70(14): 6071–6082. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4442>.
11. Mowery Y. M., Luke J. J., Karam S. D. et al. NETosis impact on tumor biology, radiation, and systemic therapy resistance. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(18): 3965–3967. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1363>.
12. Park W., Wei S., Kim B. S. et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Exp Mol Med.* 2023; 55(8): 1573–1594. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01078-x>.
13. Spicer J. D., McDonald B., Cools-Lartigue J. J. et al. Neutrophils promote liver metastasis via Mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells. *Cancer Res.* 2012; 72(16): 3919–3927. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2393>.
14. Teijeira A., Garasa S., Ochoa M. C. et al. Low-dose ionizing  $\gamma$ -radiation elicits the extrusion of neutrophil extracellular traps. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(10): 2150–2162. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-3860>.
15. Thiam H. R., Wong S. L., Wagner D. D. et al. Cellular mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020; 36: 191–218. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016>.
16. Wang J., Li P., Du L. et al. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell Tissue Res.* 2018; 371(3): 531–539. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2785-7>.
17. Wang Y., Yang K., Li J. et al. Neutrophil extracellular traps in cancer: from mechanisms to treatments. *Clin Transl Med.* 2025; 15: e70368. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70368>.
18. Zhang J., Miao C., Zhang H. et al. Targeting neutrophil extracellular traps in cancer progression and metastases. *Theranostics.* 2025; 15(12): 5846–5869. <https://doi.org/10.7150/thno.111096>.
19. Zhou H., Zhu C., Zhao Q. et al. Wrecking neutrophil extracellular traps and antagonizing cancer-associated neurotransmitters by interpenetrating network hydrogels prevent postsurgical cancer relapse and metastases. *Bioact Mater.* 2024; 39: 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.05.022>.

**UA** **Нейтрофіли спричиняють пухлинний ріст та метастазування. Що робити?****О. В. Кайряк**

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

**Ключові слова:** екстраклітинні нуклеїнові кислоти, загибель нейтрофілів, сплячі метастази, нейтрофільні пастки, ДНКаза, терапія супроводу зараз і в майбутньому.

У 2004 р. було описано новий вид клітинної загибелі, який нарекли нетозом (NETosis). Виділено 3 варіанти нетозу: суїцидальний, вітальний та мітохондріальний. Ключовим фактором, який відрізняє нетоз від інших форм клітинної загибелі, є деконденсація хроматину. Ядро втрачає гетерохроматинові ділянки, у ньому міститься тільки еухроматин. Цей процес здійснюється за рахунок цитрулювання. Деконденсований хроматин змішується з протеїнами, які походять із цитоплазматичних нейтрофільних гранул (нейтрофільна еластаза, мієлопероксидаза, катепсин G, лактоферин та желатиназа). При суїцидальному нетозі клітина гине, а її вміст викидається в міжклітинне середовище. Нитки деконденсованого хроматину разом з гранулярними протеїнами утворюють нейтрофільну пастку, схожу на намисто. Вітальний нетоз демонструє наявність пори в клітинній мембрані, через яку частина деконденсованої ДНК ядра покидає клітину. Але такий нейтрофіл через деякий час зазнає загибелі. Третій варіант нетозу є мітохондріальним. При цьому ДНК має не ядерне, а мітохондріальне походження. Мітохондріальна ДНК разом з протеїнами цитоплазматичних гранул викидається через пору в клітинній мембрані.

При пухлинному зростанні нейтрофіли відіграють ключову роль. Нетозні пастки імітують тканинний фактор, необхідний при тромбоутворенні. Тромб сповільнює швидкість руху формених елементів крові, тим самим полегшуючи подолання гематотканинного бар'єру пухлинними клітинами в посткапілярних венулах. Крім того, в «тихій заводі» циркулюючим пухлинним клітинам простіше «вкритись плащем» з тромбоцитів та нейтрофільних пасток, щоб уникнути контакту із цитотоксичними лімфоцитами. Нейтрофіли спричиняють становлення пухлини шляхом підтримання хронічного запалення. Пізніше, під час збільшення маси первинної пухлини, пропухлинні нейтрофіли викидають запальні та неоангіогенні медіатори, ферменти-протеази, що «розчищають місце під сонцем» для пухлини за рахунок знищення нормальних клітин. Також вивільняються речовини, які викликають в імунній системі стан імунологічної толерантності до пухлини. Доведено, що пухлинна клітина долає гематотканинний бар'єр разом з нейтрофілом, як вершник на коні. При запаленні виробляються ангіогенні фактори, які в нормі є обов'язковими для загоєння ран. Однак у разі метастазування ці фактори спричиняють проліферацію ендотелію та утворення нових судин (неоангіогенез). Отримавши нутрієнти, мікрометастаз прокидається і зростає. NETs негативно впливає на проведення хіміотерапії та віддалені результати лікування, тому обов'язковим є проведення терапії супроводу,

метою якої є максимальне видалення нетозних пасток. Зараз проводяться доклінічні дослідження таргетних препаратів, які запобігають утворенню пасток та нищать їх.

**EN** **Neutrophils promote tumour growth and metastasis. What can be done?****О. V. Kairiak**

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

**Key words:** extracellular nucleic acids, neutrophil death, dormant metastases, neutrophil traps, DNase, supportive therapy now and in the future.

In 2004, a new type of cell death was described, known as NETosis. Three types of NETosis are described: suicidal, vital, and mitochondrial. The key factor that distinguishes NETosis from other forms of cell death is the decondensation of chromatin. The nucleus loses heterochromatin regions and contains only euchromatin. This process is carried out by means of citrullination. Decondensed chromatin mixes with proteins that come from cytoplasmic neutrophil granules (neutrophil elastase, myeloperoxidase, cathepsin G, lactoferrin, and gelatinase). In suicidal NETosis, the cell dies and its contents are released into the intercellular environment.

Decondensed chromatin threads together with granular proteins form a neutrophil trap similar to a necklace. Vital NETosis demonstrates the presence of a pore in the cell membrane through which part of the decondensed DNA of the nucleus leaves the cell. However, such neutrophils die after a while. The third variant of NETosis is mitochondrial. At the same time, DNA is not of nuclear origin but mitochondrial origin. Mitochondrial DNA, together with cytoplasmic granule proteins, is expelled through a pore in the cell membrane.

Neutrophils play a key role in tumour growth. Net traps mimic the tissue factor necessary for thrombus formation. A thrombus slows down the movement of blood cells, thereby facilitating the passage of tumour cells through the tissue-haematological barrier in postcapillary venules. In addition, in a “quiet environment” circulating tumour cells can more easily cover themselves with a “cloak” of platelets and neutrophil traps to avoid contact with cytotoxic lymphocytes. Neutrophils contribute to tumour formation by maintaining chronic inflammation. Later, as the initial tumour grows, tumour neutrophils release inflammatory and neoangiogenic mediators, enzymes (proteases) that “clear the way” for the tumour by destroying normal cells. Substances are also released that cause the immune system to develop immunological tolerance to the tumour. It has been proven that tumour cells overcome the blood-tissue barrier together with neutrophils, like a horseman on a horse. Inflammation produces angiogenic factors, which are normally essential for wound healing. However, in metastasis, these factors promote endothelial proliferation and the formation of new blood vessels (neoangiogenesis). Once it receives nutrients, the micrometastasis awakens and grows.

NETs negatively affect chemotherapy and long-term treatment outcomes, so it is essential to provide supportive therapy aimed at maximising the removal of NET traps. Preclinical studies are currently being conducted on targeted drugs that prevent the formation of traps and destroy them.

# УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ

Статті в журналі публікуються українською або англійською мовами.

Авторський оригінал подають в електронному вигляді. Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів декілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме, яке має містити повну назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст з усіма розділами статті обсягом понад 1800 знаків з пробілами, ключові слова (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті), які відділяють крапкою з комою. Для зарубіжних авторів реферат буде перекладений на українську мову в редакції. Резюме англійською мовою має точно відповідати резюме українською мовою;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3×4 см та роздільністю 300 dpi;
- поштову та електронну адресу, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами;
- **окремий документ, у якому українською та англійською мовами наводять відомості про авторів (прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, контактні дані та ідентифікатори ORCID).**

**УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються і друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

У кінці статті надають дані щодо конфлікту інтересів, участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо), джерела фінансування дослідження. Повідомте, якщо ви одержали гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

За потреби висловлюють подяку співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті.

Авторський оригінал надсилають в електронній формі **головному редактору** (profbnbg@ukr.net).

Структура основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Резюме до такої статті повинно мати таку саму структуру, що й стаття, і містити рубрики «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати», «Висновки». Статті мають містити такі необхідні елементи: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми, зазначення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття; цілі статті; формулювання невирішених проблем; виклад основного матеріалу дослідження з обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з дослідження в цьому напрямі; перспективи дослідження.

## Вимоги до тексту:

шрифт Times New Roman, 12 пунктів, через 1,5 інтервалу (стаття за результатами оригінального дослідження — до 12 сторінок; огляд, лекція, проблемна стаття — до 15 сторінок; коротка

інформація — до 5 сторінок, опис клінічного спостереження — до 7 сторінок). У деяких випадках за рішенням головного редактора обсяг статті може бути збільшений.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<https://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти і рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <https://www.equator-network.org>.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст.

Таблиці слід будувати в редакторі Microsoft Word. Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування в статті. Діаграми та графіки вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови. Малюнки приймаються у форматі TIFF (не менше 300 dpi), графіки та схеми — у форматі EPS або AI. Фотографії, ехограми, виконані професійно вручну малюнки подають в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi та збережені у форматах TIFF чи JPEG). Написи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

**Величини наводять** в одиницях Міжнародної системи одиниць (СИ), **терміни** — відповідно до Міжнародної анатомічної номенклатури, **назви захворювань** — за Міжнародною класифікацією хвороб. Згадуючи лікарський препарат, перевагу слід віддавати міжнародній непатентованій назві (INN).

## Список літератури

Джерела наводять за алфавітом.

Посилання в тексті зазначають цифрами у квадратних дужках.

Загальна кількість джерел не має перевищувати 50, при цьому 50% з них мають бути опубліковані за останні 5 років. У лекціях та оглядах літератури у деяких випадках за рішенням головного редактора кількість джерел може бути збільшена.

Посилання мають відповідати стилю Ванкувер.

Посилання на публікації мають містити doi, PMID і PMCID (за наявності), у разі їхньої відсутності — URL статті. Бажано, щоб всі джерела були доступні в Інтернеті.

Стиль Ванкувер (із зазначенням doi, PMID і PMCID) використовує PubMed. Щоб витягти коректний опис статті з цієї бази, необхідно на сторінці шуканого джерела праворуч від назви статті знайти кнопку «Cite». При натисканні на неї відкриється вікно «Citation Text», у нижньому правому кутку якого оберіть Format: «NLM», у нижньому лівому кутку натисніть «Сору». Це і є посилання в стилі Ванкувер з doi та PMID (PMCID). Якщо в PubMed відсутній doi, спробуйте пошукати його на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо doi слід увести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Якщо цитована наукова праця написана мовою, яка використовує кирилицю, то її бібліографічний опис наводять або англійською мовою (якщо стаття має англійське резюме), або в транслітерації (якщо стаття не має англійського резюме). У кінці опису джерела зазначають мову оригінальної статті.

Транслітерувати опис джерел кирилицю необхідно за стандартом BGN, використовуючи системи автоматичної транслітерації:

- для української мови <http://translit.kh.ua/#bgn>
- для російської мови <http://translit.net/ru/bgn/>

Посилання на статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книжки, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації можна ознайомитися на сайті [vkr.org.ua](http://vkr.org.ua) (розділ «Про журнал»).

**Статті надсилати на адресу: Вул. Сім'ї Штепенків 1, офіс 1, 03148, м. Київ, Україна. E-mail: profbnbg@ukr.net**