

Нейтрофіли: хіба не диво?

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман, Україна

Ключові слова: нейтрофіли, апоптоз, нетоз, тканинна архітектура в нормі і за злоякісного зростання, нуклеїнові кислоти.

Вступ

Чим більше років минає зі студентської пори, тим більше вражає будова організму людини. Хіба не дивовижні ці цифри: маса червоного кісткового мозку (а саме там відбувається кровотворення) становить приблизно 50% від усієї маси кісткового мозку (1400 г) і дорівнює масі печінки? Кістковий мозок загорнутий у своєрідну броню — кістку, яка захищає стовбурові клітини кровотворної тканини від шкідливих факторів середовища.

Щоб підтримувати стабільні показники периферичної крові, кістковий мозок середньостатистичної людини з масою тіла 70 кг виробляє за добу 2×10^{11} еритроцитів, 45×10^9 нейтрофілів, 1×10^9 моноцитів та 175×10^9 тромбоцитів. Термін життя еритроцита становить близько 120 діб, тоді як нейтрофіл функціонує дуже короткий час — близько доби. Зрілі еритроцити та нейтрофіли не здатні до проліферації. Моноцити є клітинами з більш тривалим терміном життя, ніж нейтрофіли, і мають обмежену здатність до проліферації. Моноцити знаходяться в кровеносному руслі близько 12 год, далі перетинають гематотканинний бар'єр і як тканинні макрофаги (клітини Купфера, остеокласти, альвеолярні макрофаги) існують 27 діб. Час циркуляції тромбоцитів становить 10–12 діб [2, 8]. Природа не робить нічого зайвого. Тому виникає закономірне питання: навіщо викидати в кровотік настільки велику кількість нейтрофілів, якщо в подальшому вони загинуть у тканинах протягом доби?

Кінетика нейтрофілів

Цікавою є кінетика нейтрофілів: вони впродовж дуже короткого часу (години) знаходяться в кровообігу, а потім близько 30% з них повертаються до кісткового мозку, 30% мігрують до печінки, 20% опиняються в легенях та 15% колонізують селезінку. Нейтрофіли мігрують у всі клітини організму, крім забар'єрних (головний та спинний мозок, яєчники та яєчка). Міграція нейтрофілів до тканини відбувається в посткапілярних венулах. Вони долають гематотканинний бар'єр дуже швидко — за 20–30 с. Що нейтрофіли роблять в тканинах? Відповіді на це питання поки що немає. Відомо, що і в кровообігу, і в тканинах вони здійснюють першу ланку оборони проти вірусних, бактеріальних та грибкових збудників шляхом фагоцитозу. Через деякий час (12 год) тканинні нейтрофіли гинуть. Відомо про клітинну загибель нейтрофілів шляхом апоптозу

або внаслідок формування нейтрофільних пасток. Загибель нейтрофілів відбувається і за відсутності інфекції. Чому вони гинуть, які таємниці життєдіяльності пов'язані з такою їх поведінкою? Останнім часом з'явилися наукові факти, аналіз яких може пролити світло на цю загадку.

30% полісегментоядерних нейтрофілів, що старіють, мігрують до кісткового мозку. Там вони зустрічаються з макрофагами. «У кістковому мозку макрофаги наявні в кровотворних тяжках, відокремлених від крові синусоїдальним ендотелієм кісткового мозку. Ці стромальні макрофаги є важливим джерелом цитокінів і забезпечують міжклітинний контакт, необхідний для кровотворення та лімфопоезу. Крім того, вони також є важливими фагоцитарними клітинами» [12]. Макрофаги кісткового мозку фагоцитують як ядра, що виштовхуються еритробласти, так і пре-В-клітини, які мають непродуктивні перебудови рецепторів В-клітин, та автореактивні незрілі В-клітини». Учені показали, що 30% нейтрофілів виводяться з кровообігу шляхом апоптозу через кістковий мозок [12].

Клітини Купфера у печінці також є тканинними макрофагами, які видаляють усе, що надійшло до неї через ворітну вену. Крім того, ці клітини відіграють провідну роль в обміні білірубину та поглинають старі еритроцити. Вони також беруть участь у кліренсі нейтрофілів [17].

Альвеолярні макрофаги не лише забезпечують першу лінію захисту від інфекцій і паразитів, а й виконують гомеостатичну та регенеративну функції в легенях. Ця популяція є неоднорідною. Окрім клітин моноцитарного генезу, у легенях існує самопідтримувана популяція макрофагів ембріонального походження. Легеневі макрофаги тісно взаємодіють з нейтрофілами [9].

Нейтрофіли в нормальних тканинах

Після подолання гематотканинного бар'єру нейтрофіли знаходяться в тканині впродовж незначного проміжку часу (згідно з даними різних авторів — від 12 год до доби), а після цього гинуть.

У виданнях 1980–1990-х років наявна інформація стосовно того, що тканинні нейтрофіли виробляють речовини (кейлони), які мають антипроліферативну дію на тканину [8]. На сьогодні відомо, що нейтрофіли спільно з резидентними тканинними макрофагами беруть участь у відновленні тканин. Вони сприяють ангіогенезу, справляють проти-запальний ефект.

Нейтрофіли можуть гинути двома шляхами: внаслідок апоптозу та в результаті утворення нейтрофільних пасток. При апоптозному варіанті загибелі нейтрофільні апоптичні тіลця здатні активувати вроджені лімфоїдні клітини третього типу. Вроджені лімфоїдні клітини відрізняються від Т- та В-ланцюгів адаптивного імунітету тим, що в них не відбувається генетична перебудова локусів імуноглобулінів та Т-клітинних рецепторів, але їх морфологія відповідає вигляду клітин лімфоїдного паростка [26]. Зовнішня мембрана нейтрофільних апоптичних тілець, а саме фосфатидилсерин, викликає активацію цих клітин, основною функцією яких є відновлення тканини в стаціонарних умовах або у разі пошкодження, захист епітеліального бар'єру. Крім того, нейтрофіли здатні продукувати деякі цитокіни (інтерлейкін-17А та -22) і можуть впливати на адаптивний імунітет [23].

Апоптоз

Варіант клітинної загибелі, який відрізняється від некрозу, було вперше описано в 1972 р. J. F. Kerr, A. H. Wyllie та A. R. Currie [15, 16]. Автори назвали це явище апоптозом, використавши поетичне грецьке слово, що позначає опадання листя з дерев восени. Науковці характеризують апоптоз як унікальний процес, якому притаманні особливі морфологічні явища. Це базисний біологічний феномен, який відіграє протилежну мітозу роль у регуляції чисельності клітинних популяцій тварин. Апоптоз є ключовим у процесах оновлення клітин багатьох нормальних тканин, атрофії та інволюції, спонтанної загибелі та регресії злоякісних пухлин, у нормальному онтогенезі, а також при тератогенезі. У цій самій роботі J. F. Kerr та співавтори висувають наступну тезу: «...ультраструктурні особливості апоптозу, а також його ініціація й інгібування різноманітними чинниками довкілля, на нашу думку, свідчать про те, що це активний контрольований процес». Морфологічні особливості апоптозу нейтрофілів представлено на рисунку.

Синонімом терміна «апоптоз» є поняття «програмована клітинна загибель». Головна відмінність апоптозу від некрозу полягає в тому, що за своєчасного видалення клітин, що гинуть, цей процес, як правило, не супроводжується розвитком запальної реакції. При апоптозі, на відміну від некрозу, зберігається цілісність клітинної мембрани, тому внутрішньоклітинний вміст і молекули, здатні ініціювати запалення (молекулярні патерни, асоційовані з ушкодженням (damage-associated molecular patterns — DAMPs)), не вивільняються в міжклітинний простір. Це досягається завдяки тому, що конденсований хроматин разом з цитоплазмою огорнуті мембраною. Ця морфологічна сполука отримала назву апоптичного тілця. Апоптичні тілця фагоцитуються як фагоцитами, так і сусідніми клітинами. До фагоцитозу апоптичних тілець, крім нейтрофілів, макрофагів та дендритних клітин, здатні епітелії та ендотелії. Процес розпізнавання, поглинання та внутрішньоклітинної деградації апоптичних клітин та їх фрагментів отримав назву ефероцитозу (від лат. efferre — «виносити померлого», «ховати» — прим. ред.) [13].

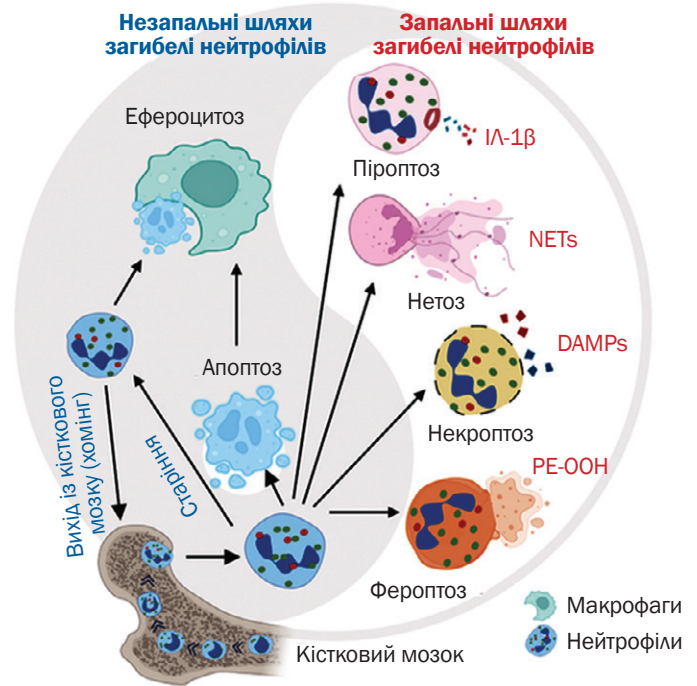


Рисунок. Морфологічні особливості апоптозу нейтрофілів [22]

Примітки: DAMPs — damage-associated molecular patterns (молекулярні патерни, асоційовані з ушкодженням); NETs — neutrophil extracellular traps (позаклітинні нейтрофільні пастки); PE-OOH — phosphatidylethanolamine hydroperoxides (гідроперокси фосфатидилетаноламіну); IL-1β — інтерлейкін-1β.

Апоптоз відіграє ключову роль в існуванні багатоклітинних організмів. Баланс між проліферацією та програмованою клітинною загибеллю створює ілюзію про сталість та непохитність зовнішньої форми багатоклітинного організму.

Чому еволюція зосередилася на більш складному механізмі існування тканини? Вік багатоклітинного організму в разі перевищує вік однієї клітини. У першу чергу це стосується епітелію, який безпосередньо контактує з навколишнім середовищем. У багатшаровому епітелії стовбурові клітини розташовуються на базальній мембрані та забезпечують постійне оновлення тканини. За асиметричного розподілу одна з дочірніх клітин зберігає властивості стовбурової, а інша стає на шлях диференціювання. У міру дозрівання вона поступово мігрує до поверхні епітелію, де виконує свою функцію, після чого видаляється шляхом апоптозу. Завдяки такому безперервному циклу проліферації, диференціювання та програмованої клітинної загибелі підтримуються структура та бар'єрна функції епітелію. Логічно припустити, що саме ці клітини одержують більше канцерогенів фізичної та хімічної природи, ніж ті, які знаходяться біля базальної мембрани. Канцерогени ушкоджують клітинний геном. Якщо клітина після впливу канцерогенів буде ділитися, то вона або загине шляхом апоптозу (система репарації не дозволить їй перейти до синтетичної фази клітинного циклу), або малігнізується. Таким чином, життя багатоклітинного організму опиняється під загрозою. Імовірність загибелі зменшує відібрана еволюцією

тканинна архітектура, яка ховає стовбурові клітини вглиб тканини, зменшуючи на них канцерогенне навантаження.

Нетоз

Раніше вважалося, що нейтрофіли здатні до загибелі лише шляхом апоптозу. Втім у 2004 р. було описано інший вид клітинної загибелі нейтрофілів — нетоз. Під дією різних інфекційних та неінфекційних стимулів, у тому числі ліпополісахариду, форбол-12-міристан-13-ацетату та компонентів тютюнового диму, у нейтрофілах відбувається деконденсація хроматину. Потім він поєднується з білками нейтрофільних гранул (нейтрофільною еластазою, мієлопероксидазою, катепсином G, лактоферином). У результаті утворюються так звані позаклітинні пастки (neutrophil extracellular traps — NETs), у яких нуклеосоми хроматину чергуються з міжнуклеосомними ділянками дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), утворюючи структуру, що нагадує 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 циркулюючі пухлинні клітини [19]. Із часом цей вид нетозу назвали суїцидальним. NETs можуть утворювати також живі нейтрофіли шляхом часткового викиду своєї генетичної інформації, що нагадує демінуцію хроматину. Цей варіант нетозу має назву вітального. Однак такий нейтрофіл через деякий час теж гине. Внаслідок часткового вивільнення геному нейтрофіл змінює морфологію: з палицеподібного стає сегментоядерним. Третій варіант нетозу — мітохондріальний. При цьому 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 [24]. Наслідком нетозу, на відміну від апоптозу, є розвиток запалення.

Апоптоз, пухлинне зростання та протипухлинне лікування: конкуренція програм розвитку

Цікавим залишається питання стосовно того, які чинники викликають диференціювання. Можливо, до цього причетні апоптичні тільця.

Найбільш показовим прикладом порушення диференціювання є злоякісні новоутворення. На сьогодні доведено, що при різних локалізаціях злоякісних пухлин рівень нейтрофілів у периферичній крові підвищується по відношенню до лімфоцитів [18]. Зростання може відбуватися з кількох причин: по-перше, внаслідок збільшення вироблення нейтрофілів кістковим мозком, по-друге, у результаті порушення здатності нейтрофілів долати гематотканинний бар'єр, по-третє — за рахунок зниження апоптозу.

У Донецькому протипухлинному центрі в 1997 р. вивчали, чи впливає рівень спонтанного апоптозу лімфоцитів на ефективність хіміо- та променевої терапії [7]. У дослідженні взяли участь 36 пацієнтів із солідними пухлинами 3–4-ї стадії, у тому числі

12 хворих на рак молочної залози ($T_{2-4}N_{1-3}M_1$), 7 — на рак шлунка ($T_4N_{2-3}M_1$), 12 — на рак яєчників ($T_{2-3}N_{0-1}M_{0-1}$), 5 — на рак шийки матки ($T_3N_{0-2}M_0$). На першому етапі пацієнтам проводили курс ендолімфатичної хіміотерапії. До початку лікування у хворих здійснювали забір венозної крові. Мононуклеари виділяли за стандартною методикою на фікол-верографіні 1078. Кількість загинувших клітин визначали за допомогою забарвлення трипановим синім для ідентифікації таких клітин. У 24 хворих було зареєстровано повну або часткову регресію, у 12 — стабілізацію або прогресування. У групі, у якій безпосередній ефект від лікування виглядав як повна або часткова регресія, індекс спонтанного апоптозу становив $14,13 \pm 0,81\%$, у групі зі стабілізацією та прогресуванням — $4,76 \pm 0,55\%$. Показники між групами є статистично достовірними.

Як апоптоз лейкоцитів при злоякісних новоутвореннях впливає на здатність пухлин відповідати на протипухлинне лікування?

Зараз ні в кого не виникає сумнівів, що основною функцією імунної системи є контроль за станом лімфоїдних та нелімфоїдних тканин багатоклітинного організму. Ми припустили, що в організмі-пухлиноносія існують дві програми розвитку, які конкурують між собою: нормальної тканини та злоякісної пухлини. Це положення було доведено під час дослідження. До проведення комбінованого лікування у 78 хворих на рак шлунка протестовано афінність лейкоцитів до мозаїки антигенів алогенних ракових пухлин та нормальної слизової оболонки шлунка. Залежно від фактичної виживаності пацієнтів розподілили на дві групи. Першу групу склали хворі, які перебували в стані ремісії від 3 до 7 років, а другу — пацієнти, що померли в термін до 3 років від прогресування хвороби. Афінитет лейкоцитів до нормальної слизової оболонки у хворих, які перебували в ремісії, відмічали вірогідно частіше (38,89%), ніж у пацієнтів з несприятливим прогнозом (6,0%). Інтенсивність реакції в групі ремісії також була вищою ($11,25 \pm 4,67$), ніж у осіб з несприятливим прогнозом ($-1,45 \pm 2,29$) [1, 3]. Найбільш вражаючий випадок виживаності зареєстровано в жінки, якій було виконано паліативну гастректомію в радикальному обсязі в 1984 р. з приводу низькодиференційованої аденокарциноми шлунка $T_3N_3M_0$. Далі було проведено 2 курси хіміотерапії. Ця хвора була єдиною з усіх обстежених, у якої афінність лейкоцитів до нормальної тканини в декілька разів перевищувала їх афінність до мозаїки антигенів ракової пухлини. На початку 2023 р. жінка була жива без подальших ознак прогресування хвороби, далі зв'язок з нею обірвався. Позитивний вплив нормальної тканини на перебіг пухлинного захворювання зареєстрував Л. О. Зільбер (1968 р.). Він разом з колегами намагався довести наявність пухлинних антигенів. Для того щоб виключити вплив антигенів нормальної тканини, дослідних тварин попередньо імунізували нормальною тканиною, а згодом вводили канцерогени та перевивали пухлину. У тих особин, що були попередньо імунізовані нормальною тканиною, пухлини, що перевивалися, приживалися

рідше, ніж у контрольній групі. На жаль, вплив нормальних тканин на зменшення проявів пухлин, що перевивалися, авторами було наведено як факт. Результати подальших досліджень з цього приводу групи Л. О. Зільбера в літературі не знайдено.

Відомо, що більшість хіміопрепаратів викликає апоптоз, у тому числі і в нейтрофілів під час проведення хіміотерапії. Можливо, лавина апоптичних тілець з гемопоетичних клітин, утворених під впливом хіміопрепаратів, фагоцитуються тканинними макрофагами та вродженими лімфоїдними клітинами, відтворюючи пошкоджену архітектуру нормальних клітин макроорганізму завдяки відродженню ланок вродженого та адаптивного імунітету, що працюють на тканинний гомеостаз. Клінічно це може проявлятися не тільки повною або частковою регресією пухлини, а й помітним зниженням пухлинної інтоксикації: відновлюються апетит та фізична активність, збільшується маса тіла, зникає характерний землисто-сірий відтінок шкіри, обличчя набуває здорового кольору. Наведемо приклад із власної практики. Одного разу хворий, прийшовши на черговий огляд, саяв, як нова копійчина. На питання, що сталося, він розповів, як його вилаяла кондуктор у тролейбусі, коли він надав посвідчення про інвалідність: «Понакупляли свідоцтв! Глянь у дзеркало на свою рум'яну морду».

Крім того, апоптичні тілця здатні виводити з організму шкідливі хімічні сполуки, важкі метали, радіонукліди, оберігаючи нормальні тканини від пошкодження. Нами вперше показано здатність апоптичних тілець засвоювати та переносити хіміопрепарати до пухлинних клітин. У підручниках перенесення таких препаратів пов'язують з альбуміном. Насправді 40% інтеркалятора (мітоксантрон, який зв'язується з нуклеїновими кислотами у ланках з дволанцюговою структурою) пов'язані з апоптичними тільцями. Спочатку з плазми видаляли клітини за допомогою центрифугування. Проводили візуальний контроль видалення клітин під мікроскопом. Далі апоптичні тілця після інкубації з мітоксантроном відокремлювали від плазми за допомогою центрифугування, а потім спектрофотометрично досліджували вміст препарату в осаді та супернатанті [6]. Пізніше нами було продемонстровано, що еритроцити онкохворих здатні фіксувати на своїй поверхні апоптичні тілця. Здатність до фіксування залежала від рН. Чим він вищий, тим більша кількість апоптичних тілець візуалізується на поверхні еритроцитів. Що далі з ними трапляється? *In vivo* такі еритроцити «з вантажем» потрапляють до селезінки, а потім до печінки. Далі вони опиняються у дванадцятипалій кишці з жовчю та зрештою виводяться з каловими масами.

Чи впливає варіант клітинної загибелі нейтрофілів на перебіг захворювання у людей зі злоякісними пухлинами? Світова наукова спільнота підкреслює, що нейтрофіли є дуже пластичними і мають як пропухлинні, так і протипухлинні ефекти. До пропухлинних властивостей нейтрофілів належить здатність утворювати позаклітинні нейтрофільні пастки (NETs), секретувати протизапальні цитокіни

і ухилятися від імунної відповіді. Вони створюють умови для ангіогенезу, тромбозу, інвазії пухлини та метастазування, вивільняючи фактор росту судинного ендотелію (vascular endothelial growth factor — VEGF) та матриксні металопротеїнази. Водночас протипухлинні властивості нейтрофілів зумовлюють такі явища, як руйнівний вплив активних форм кисню на нормальні та пухлинні клітини, секреція прозапальних цитокінів та активація деяких ланок імунної відповіді [25]. Цікаво, що при виразковій формі меланобластоми (27 хворих) визначали рівень загибелі нейтрофілів шляхом нетозу, водночас нетоз не реєстрували при меланобластомі без наявності виразки (7 пацієнтів) [21]. Логічно, що завдяки ферментам, які потрапляють до міжтканинного середовища при нетозі, відбувається тканинна деструкція.

Безпосередньо з клітинною загибеллю пов'язане ще одно цікаве явище. Це наявність у рідинах організму позаклітинних нуклеїнових кислот. Хоча з моменту перших публікацій, присвячених цій темі, минуло багато часу (В. Shapiro, G. Fournie, P. Anker) [10, 11, 20], питання джерела вільних ДНК та рибонуклеїнової кислоти (РНК) залишається відкритим. Одним із механізмів появи позаклітинних нуклеїнових кислот є гемопоєз, зокрема неефективний еритропоєз. У разі впливу шкідливих зовнішніх сполук, наприклад, іонізуючого випромінювання або важких металів показник позаклітинних нуклеїнових кислот зростає за рахунок підвищеного рівня клітинної загибелі. Згодом було з'ясовано, що здорові тканини макроорганізму «спілкуються» одна з одною шляхом вивільнення субклітинних часточок. Спільним у всіх часточок є наявність клітинної мембрани, яка захищає їх від ферментів крові та інших рідин організму. Відрізняються вони розмірами та вмістом, який знаходиться всередині. Така комунікація притаманна в першу чергу регуляторним системам (нервовій, ендокринній та імунній), які попереджають інші тканини про небезпеку шляхом секреції позаклітинних везикул, всередині яких знаходяться протеїни теплового шоку, ДНК, матрична РНК, мікроРНК, довга некодувальна РНК (long non-coding RNA — lncRNA) та інші регуляторні молекули. Завдяки мозаїці молекул адгезії, і в першу чергу інтегринів на поверхні везикул, ця «пошта» завжди є адресною, направленою до потрібної тканини. Клітини злоякісних новоутворень вивільняють значно більше позаклітинних везикул (у тому числі екзосом), що містять нуклеїнові кислоти, порівняно зі здоровими клітинами [14]. В одній з перших виконаних в Україні робіт, присвячених позаклітинним нуклеїновим кислотам, показано, що під час проведення ендолімфатичної хіміотерапії 65 хворим на занедбаний рак жіночої репродуктивної системи у пацієнтів з тривалістю безрецидивного періоду не менше ніж 30 міс спостерігалось зменшення кількості нуклеїнових кислот у лейкоцитах периферичної крові та зростання концентрації одониткових нуклеїнових кислот у сироватці. Протилежна тенденція спостерігалася у жінок, які померли в перші 30 міс після лікування. Дослідження

проводили до та через 24 доби від початку курсу. Тобто за умови ефективної терапії лейкоцити звільняються від зайвого вантажу нуклеїнових кислот [4].

В іншому дослідженні порівнювали вміст нуклеїнових кислот у мононуклеарах, сегментоядерних нейтрофілах та аутоциркульованих хворих на злоякісні пухлини і донорів [5]. Мазки периферичної крові 23 хворих (10 жінок з раком молочної залози $T_{3-4}N_{2-3}M_1$, 7 хворих на рак яєчників $T_{3-4}N_{2-3}M_{0-1}$, 6 пацієнтів з онкопатологією товстої кишки $T_3N_{2-3}M_1$) та 20 донорів фарбували акридинним помаранчевим. Цей барвник, якщо зв'язується з донитковими нуклеїновими кислотами, дає спектр випромінювання 530 нм, а якщо з одонитковими — 640 нм. Під час мікроскопії мазків можна оцінити люмінесценцію як клітин, так і плазми. При пухлинній хворобі інтенсивність флюоресценції як мононуклеарів, так і сегментоядерних нейтрофілів при 530 нм (двониткові нуклеїнові кислоти) є достовірно вищою, ніж у здорових добровольців. Цікаво, що флюоресценція нейтрофілів перевищує флюоресценцію мононуклеарів більше у хворих, ніж у донорів. Різниця між показниками є достовірною. Складається враження, що при пухлинній хворобі як мононуклеари, так і більшою мірою нейтрофіли перевантажені двонитковими нуклеїновими кислотами. Можливо, це відбувається внаслідок зворотної міграції клітин із тканини, де пройшов інтенсивний фагоцитоз нейтрофілами пухлини, до кісткового мозку. Інший варіант полягає в тому, що фагоцитоз відбувається в кровеносному руслі внаслідок підвищеної концентрації вільних нуклеїнових кислот. Також існує можливість того, що нейтрофіли

отримують додатковий вантаж нуклеїнових кислот при пухлинній хворобі в кістковому мозку. Внаслідок цього їм складніше долати гематотканинний бар'єр і вони не гинуть у тканині-мішені шляхом апоптозу. Як зазначалося раніше, 30% нейтрофілів з кровообігу повертаються до кісткового мозку. Можливо, саме там вони «розвантажують» нуклеїнові кислоти, які так необхідні для гемопоезу. Крім того, у кровообігу нейтрофіли зазнають епігенетичного впливу і, мігруючи до кісткового мозку, постають цю інформацію до клітин-попередників різних паростків кровотворення.

Висновки

З точки зору обмеження запалення найбільш сприятливою формою клітинної загибелі нейтрофілів при злоякісних новоутвореннях є апоптоз, оскільки при цьому вміст клітини не додається до міжклітинного середовища та не викликає запалення.

Однією із функцій системи імунітету є догляд за гомеостазом лімфоїдних та нелімфоїдних тканин макроорганізму. Під час пухлинного зростання є дві програми, які конкурують між собою: розвитку та репарації здорової і пухлинної тканини.

При пухлинній хворобі як мононуклеари, так і нейтрофіли перевантажені двонитковими нуклеїновими кислотами. Можливо, це заважає їм перетинати гематотканинний бар'єр.

Ефект хіміотерапії при злоякісних новоутвореннях опосередкований впливом препаратів не тільки на малігнізовані клітини, а й на нейтрофіли, які лавиною апоптичних тілець активують вроджену та адаптивну ланки імунітету, відновлюючи пошкоджену тканинну архітектоніку.

Список використаної літератури

- Бондарь Г. В., Яковец Ю. И., Кайряк О. В. Иммунологические критерии в прогнозе продолжительности жизни больных раком желудка. Шляхи впровадження найбільш ефективних методів в обліку та лікуванні онкохворих: тези доповідей науково-практичної конференції онкологів України. 1993; 46–47.
- Исследование системы крови в клинической практике. Ред. Г. И. Козинец. М.: Триада Х; 1998. 480 с.
- Кайряк О. В. Сенсификация лейкоцитов к антигенам опухоли и нормальной слизистой у больных раком желудка. Тезисы докладов 8 съезда онкологов СССР. 1990; 548–9.
- Кайряк О. В. Содержание нуклеиновых кислот в лейкоцитах периферической крови и сыворотке у больных солидными опухолями при проведении эндолімфатической химиотерапии. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2000; 9(4): 504–7.
- Кайряк О. В., Лисовская Н. Ю., Фролов А. К. и др. Возможная роль иммунной системы в контроле пролиферации и дифференцировки при опухолевом росте. Достижения и проблемы генетики, селекции и биотехнологии: сборник научных работ. 2007; 451–4.
- Кайряк О. В., Семикоз Н. Г., Лисовская Н. Ю. и др. Апоптотические тельца как переносчики химиопрепаратов в опухолевую ткань. Новообразования. 2007; 2: 129–35.
- Кайряк О. В., Лисовская Н. Ю., Семикоз Н. Г. Частота спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови опухоленосителей как критерий прогнозирования эффективности специального лечения. Цитология и генетика. 1999; 33(2): 23–6.
- Файнштейн Ф. Э., Козинец Г. И., Бахрамов С. М. и др. Болезни системы крови. Ташкент: Медицина УзССР. 1987. 671 с.
- Aegerter H., Lambrecht B. N., Jakubzick C. V. Biology of lung macrophages in health and disease. Immunity. 2022; 55(9): 1564–80. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.08.010>.
- Anker P., Stroun M., Maurice P. A spontaneous release of DNA by human blood lymphocytes in vitro. Cancer Res. 1975; 35: 2375–8.
- Fournie G. J., Courtin J. P., Laval F. et al. Plasma DNA as a marker of cancerous cell death. Investigations in patient suffering from lung cancer and in nude mice bearing human tumours. Cancer Lett. 1995; 91: 221–7.
- Furze R. C., Rankin S. M. The role of the bone marrow in neutrophil clearance under homeostatic

- conditions in the mouse. *FASEB J.* 2008; 22: 3111–9. <https://doi.org/10.1096/fj.08-109876>.
13. Mehrotra P., Ravichandran K. S. Drugging the effero-cytosis process: concept and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2022; 21(8): 601–20. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00470-y>.
 14. Nadeau A., Tsering Th., Abdouh M. et al. Characterization of extracellular vesicle-associated DNA and proteins derived from organotropic metastatic breast cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2025; 44: 157. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03418-3>.
 15. Kerr J. F., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972; 26: 239–57. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
 16. Kerr J. F. R. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept. *Toxicology.* 2002; 181–182: 471–4.
 17. Li J., Xiao C., Li C. et al. Tissue-resident immune cells: from defining characteristics to roles in diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10: 12. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02050-5>.
 18. Ocana A., Nieto-Jiménez C., Pandiella A. et al. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer.* 2017; 16: 137. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0707-7>.
 19. Park W., Wei Sh., Kim Bo-S. et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Exp Mol Med.* 2023; 55(8): 1573–94. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01078-x>.
 20. Shapiro B., Chakralorti M., Cohn E. M. et al. Determination of circulation DNA level in patients with benign or malignant gastrointestinal disease. *Cancer.* 1983; 51: 2116–20.
 21. Schedel F., Mayer-Hain S., Pappelbaum K. I. et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020; 33: 63–73. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12818>.
 22. Tu H., Ren H., Jiang J. et al. Dying to defend: Neutrophil death pathways and their implications in immunity. *Adv Sci (Weinh).* 2024; 11(8): e2306457. [doi:10.1002/adv.202306457](https://doi.org/10.1002/adv.202306457).
 23. Wang X., Cai J., Lin B. et al. GPR34-mediated sensing of lysophosphatidylserine released by apoptotic neutrophils activates type 3 innate lymphoid cells to mediate tissue repair. *Immunity.* 2021; 54: 1123–36.
 24. 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>.
 25. Wahnou H., Kebbjaj R., Hba S. et al. Neutrophils and Neutrophil-Based Drug Delivery Systems in Anti-Cancer Therapy. *Cancers.* 2025; 17(7): 1232. <https://doi.org/10.3390/cancers17071232>.
 26. Withers D. R. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity. *Immunology.* 2016; 149(2): 123–30. <https://doi.org/10.1111/imm.12639>.

УДК: 611.018.53:612.112.91
doi: 10.33149/vkp.2026.03.10

UA Нейтрофіли: хіба не диво?

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман, Україна

Ключові слова: нейтрофіли, апоптоз, нетоз, тканинна архітектура в нормі і за злоякісного зростання, нуклеїнові кислоти.

Огляд присвячено нейтрофілам, а саме відповіді на запитання: навіщо щодня 45 млрд нейтрофілів викидаються кістковим мозком у кровообіг, де вони знаходяться кілька годин, потім мігрують у тканини і гинуть упродовж доби? Розглянуто варіанти загибелі нейтрофілів шляхом апоптозу та нетозу. Представлено архітектуру епітеліальної тканини в нормі та зі змінами в разі пухлинного зростання.

Найбільш доцільною формою клітинної загибелі нейтрофілів при злоякісних новоутвореннях є апоптоз, так як при цьому вміст клітини не додається до міжклітинного середовища та не викликає запалення, активує вроджені лімфоїдні клітини та адаптивну ланку імунітету.

Однією із функцій системи імунітету є підтримання гомеостазу лімфоїдних та нелімфоїдних тканин макроорганізму. Під час пухлинного зростання є дві програ-

ми, які конкурують між собою: розвитку та репарації нормальної і пухлинної тканин.

При пухлинній хворобі як моноклеарні, так і нейтрофіли перевантажені дивитковими нуклеїновими кислотами. Можливо, це заважає їм перетинати гематотканинний бар'єр.

Ефект хіміотерапії при злоякісних новоутвореннях опосередкований впливом препаратів не тільки на малігнізовані клітини, а й на нейтрофіли, які лавиною апоптичних тілець активують вроджену та адаптивну ланку імунітету, відновлюючи пошкоджену тканинну архітектуру.

EN Neutrophils: aren't they a miracle?

O. V. Kairyak

Donetsk National Medical University MOH Ukraine, Lyman, Ukraine

Key words: neutrophils, apoptosis, NETosis, tissue architecture in health and malignant growth, nucleic acids.

This review focuses on neutrophils and provides a modern answer to the question: why does the bone marrow release 45 billion neutrophils into the bloodstream every day, where they remain for several hours, then migrate into tissues and die within 24 hours? The review discusses neutrophil death pathways, including apoptosis and NETosis. The architecture of epithelial tissue in the

normal state and the changes occurring during tumor growth are presented.

The most appropriate form of neutrophil cell death in malignant neoplasms is apoptosis, because in this case the cellular contents are not released into the extracellular environment and therefore do not provoke inflammation; instead, apoptosis activates innate lymphoid cells and the adaptive arm of the immune response.

One of the functions of the immune system is to maintain homeostasis of both lymphoid and non-lymphoid tissues of the macroorganism. During tumor growth, two

competing programs of development and repair coexist: those of normal tissue and tumor tissue.

In malignant disease, both mononuclear cells and neutrophils are overloaded with double-stranded nucleic acids. This may interfere with their ability to cross the blood-tissue barrier.

The effect of chemotherapy in malignant neoplasms is mediated not only by the direct impact of cytotoxic drugs on malignant cells, but also by their influence on neutrophils, which — through an avalanche of apoptotic bodies — activate both innate and adaptive immunity, thereby restoring damaged tissue architecture.