

**РОЛЬ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА***ЛИСЯНЫЙ Н.И., ГНЕДКОВА И.А., БЕЛЬСКАЯ Л.Н., ПАЛАМАРЕВА Н.В.,*ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ»,  
Отдел нейроиммунологии

Опухоли головного мозга, составляющие не более 8–10% общего количества опухолей человека, имеют различное происхождение и степень анаплазии. Среди них на глиальные опухоли приходится примерно 80% всех опухолей головного мозга. В частности, глиомы IV степени анаплазии, или глиобластомы, имеют очень агрессивное течение, средняя выживаемость больных глиобластомой составляет 12,2–18,2 мес., и менее 5% пациентов живут более 5 лет от времени установления диагноза [1, 2]. Напротив, глиомы с меньшей степенью анаплазии (II–III степени), на которые приходится примерно одна треть всех глиом у взрослых, обычно являются менее агрессивными опухолями с очень варибельным клиническим течением. Некоторые из них являются медленно растущими опухолями, тогда как другие быстро, в течение нескольких лет, переходят в более злокачественную форму или в глиобластому [2–4]. В последнюю классификацию опухолей центральной нервной системы, предложенную Всемирной организацией здравоохранения в 2016 г., включены генетические и молекулярные данные о строении глиом, что позволило оптимизировать гистологическую диагностику, прогнозировать в какой-то мере течение и исход болезни [3, 4]. Но, несмотря на усилия, направленные на уточнение диагностики и прогнозирования глиом, стандарты лечения больных со злокачественными опухолями мозга не изменились за последние 10 лет и включают в себя максимально безопасную резекцию опухоли с последующей лучевой или адъювантной химиотерапией темозоломидом [6, 7]. До сих пор другие методы терапии, в частности иммунотерапевтические стратегии, при злокачественных глиомах были лишь частично успешными и не нашли пока широкого клинического применения в нейроонкологии, что связывают с сильным иммунодепрессивным потенциалом этих опухолей [8, 10]. Клинические исследования новых методик лечения, направленных на усиление цитотоксической иммунотерапии, активацию путей передачи сигналов [10] и блокирование ангиогенеза [11], не смогли существенно повысить выживаемость пациентов с глиобла-

стомами. Одной из причин такой ситуации, как считает ряд авторов, является недостаточное, а точнее, неполное понимание взаимодействия между опухолевыми клетками и иммунной системой, которая, по предположению большинства онкоиммунологов, становится ключевым модулятором опухолевого процесса и одним из основных факторов, определяющих рост и прогрессирование рака [12–14].

Имеется большое количество доказательств того, что у пациентов со злокачественной глиомой, как и с другими злокачественными опухолями человека, существует глубокая специфическая иммуносупрессия. Эта иммуносупрессия обусловлена, во-первых, избыточной секрецией клетками глиомы растворимых факторов, таких как простагландин E<sub>2</sub>, ТФР-, индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО) и интерлейкин (IL)-10, которые приводят к снижению чувствительности Т-клеток к провоспалительным сигналам и неэффективности презентации опухолевых антигенов иммунным клеткам [13–15]. Во-вторых, эти же медиаторы управляют накоплением в опухоли иммуносупрессивных иммунных клеток, таких как регуляторные Т-клетки и миелоидные супрессорные клетки, нейтрофилы. В-третьих, среди различных клеток, входящих в состав опухолевого очага глиомы, возникают изменения, которые индуцируют иммуносупрессию или тормозят иммунный ответ. Так, клетки глиомы могут регулировать экспрессию собственных антигенов, уменьшать или изменять экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) I типа на мембране клеток, становится таким образом «невидимыми» для иммунной системы [14], а также повышать экспрессию регуляторов иммунной системы через контрольные точки пролиферации и активации иммунных клеток, таких как PD-1 [15–19]. Помимо разных типов лимфоцитов, важную роль в микроокружении злокачественных глиом играют и другие иммунные клетки, которые относятся к врожденному, неспецифическому иммунитету, в частности – макрофаги, тромбоциты и нейтрофилы. Макрофаги являются важными иммунными клетками микроокружения в опухолевом очаге, где они

изменяют свой фенотип с M1-клеток, обладающих противоопухолевой активностью, на M2-макрофаги, которые усиливают рост опухолей. Подавление макрофагальной инфильтрации глиом тем или иным способом приводит в эксперименте к увеличению выживаемости мышей с глиобластомами [21,22]. Тромбоциты играют центральную роль во взаимодействии тромбоза и воспаления и являются звеном патогенеза воспалительных заболеваний. Активация тромбоцитов осуществляется растворимыми факторами, находящимися в циркуляции и имеющими локальное и системное действие. Тромбоциты взаимодействуют с различными микробными патогенами; участвуют в разнообразных процессах, включающих повреждение тканей и иммунный ответ [23]. Тромбоциты супрессируют апоптоз эндотелиальных клеток и способствуют выживанию опухолевых клеток [24]. Факторы, продуцируемые тромбоцитами, модифицируют функцию иммунокомпетентных клеток. Тромбоциты, взаимодействуя с дендритными клетками, повышают эндоцитоз и обработку антигенов. Тромбоциты через рецептор P2 действуют на Т-клетки и повышают их дифференцировку в направлении провоспалительных Т-17 хелперов [25]. Такие факторы тромбоцитов как TGF и PDGF, препятствуют выживанию NK, активируют NK62D-рецептор и экспрессию NK PDGF-рецептора [26]. Тромбоциты обуславливают метастазирование посредством продукции ростовых фактов и металлопротеаз на участках адгезии опухолевых клеток к эндотелию сосудов. Освобождение металлопротеаз из -гранул тромбоцитов разрушает компоненты экстраклеточного матрикса, которые повышают проницаемость сосудов, экстравазацию опухолевых клеток. Молекулы адгезии, растворимые факторы тромбоцитов и фибрин синергично повышают способность раковых клеток проходить эндотелиальный барьер, проникать в паренхиму и создавать метастатическое поражение [26,27].

В опухолевом очаге глиальных опухолей также выявляются в большом количестве нейтрофилы, которые относятся к короткоживущим миелоидным клеткам [28-30]. Эти клетки, которые относятся к клеткам врожденного иммунитета, до недавнего времени считались простыми наблюдателями в строме опухоли, и их роль в онкогенезе детально не исследовалась [32]. Если нейтрофилы раньше в основном рассматривались как клетки первой линии защиты организма преимущественно с антимикробными функциями, то теперь показано, что они играют более значимую роль в регуляции иммунного ответа и онкогенеза [33]. Нейтрофилы в крови стали рассматриваться как клетки с опухолевыми стимулирующей, «протуморогенной» активно-

стью, поскольку при многих типах рака определяется повышенный уровень нейтрофилов при сниженном содержании лимфоцитов в периферической крови и это связывается с плохим прогнозом заболевания [33, 34].

У многих пациентов с распространенными формами рака выявлено увеличенное количество нейтрофилов в крови. Как опухоли индуцируют нейтрофилез, окончательно неизвестно, предполагается, что синтез опухолевыми клетками гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), возможно, является одним из механизмов стимуляции продукции нейтрофилов костным мозгом [35,36]. Кроме того, и другие цитокины, такие как IL-1 и IL-6, продуцируемые клетками опухолей, по-видимому, способствуют увеличению числа нейтрофилов в крови [37, 39]. Этот нейтрофилез связан с плохим прогнозом при многих типах рака, таких как рак легкого, меланома, почечная карцинома и др. [40- 42], что сформировало представление о том, что присутствие большого количества нейтрофилов в крови или в опухолевой ткани при злокачественных новообразованиях может являться показателем онкостимуляции и прогрессирования роста опухолей [43, 44].

В дополнение к увеличенному количеству нейтрофилов в периферической крови отмечено повышение уровня в крови незрелых миелоидных клеток на ранних стадиях дифференцировки, что было выявлено в нескольких типах опухолей [45-46], включая пациентов с терминальной стадией рака легкого, молочной железы и желудочно-кишечного тракта [47]. Эти незрелые клетки костномозгового происхождения представляют гетерогенную популяцию, фенотипически разделяясь на гранулоцитарные (G-MDSC) и моноцитарные (Mo-MDSC) подгруппы [47-50]. G-MDSCs имеют незрелую морфологию нейтрофилов и фенотип CD33+/CD11b+/HLA-DRlo/-/CD15+ у людей [50]. Они были обнаружены в периферической крови пациентов с глиобластомой [46], множественной миеломой, лимфомой Ходжкина [51], раком головы и шеи [52].

В зависимости от фенотипа, нейтрофилы можно подобно инфильтрирующим опухоль макрофагам классифицировать как H1 или H2 [39]. Клетки H1 проявляют провоспалительную и противоопухолевую функции, и напротив, клетки H2 обладают протуморогенной активностью [38, 40]. Установлено, что опухолеинфильтрирующие нейтрофилы (ОН) отличаются от циркулирующих нейтрофилов, а также от G-MDSC в костном мозге и селезенке мышей [39, 40]. В подтверждение идеи о разных фенотипах нейтрофилов проведены исследования в эксперименте на моделях рака у мышей (кар-

цинома легкого Льюиса и мезотелиома АВ12), у которых нейтрофилы были обнаружены 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- $\alpha$ ), NO и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Напротив, ОН на поздних стадиях развития этих опухолей уже не имели таких свойств и проявляли протуморогенный фенотип [51, 53]. Эти результаты исследований свидетельствуют, что нейтрофилы, попадая в опухоль, со временем становятся клетками, способными стимулировать рост опухолей [53]. Следовательно, ОН, полученные от мышей с растущими опухолями, могут иметь как противоопухолевый (Н1) фенотип, так и протуморогенный (Н2) фенотип, который способен поддерживать рост опухоли и подавлять противоопухолевые иммунные реакции [38, 45].

Несмотря на эту классификацию ОН у мышей, природа и функции ОН, находящихся в опухолях человека, остаются еще малоизученными, но уже получены результаты, подтверждающие такое деление ОН. Так, в исследованиях биопсийного материала опухоли легкого человека ОН составляли 5-25% всех клеток в опухоли, которые проявляли себя как Н1 и Н2 клетки [54, 55].

На основании этих и других исследований предложена гипотеза, 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 функцией: так, нейтрофилы с высокой плотностью являются противоопухолевыми, а с низкой — клетками, способными стимулировать рост опухоли [55]. Показано что их свойства могут изменяться под влиянием разных хемокинов и цитокинов, находящихся в микроокружении опухоли [41, 55].

Предполагается, что в стимуляцию онкогенеза включаются те же молекулы, которые нейтрофилы используют для уничтожения микроорганизмов и для модуляции воспаления [35, 56]. Среди этих молекул следует выделить такие, как нейтрофильная эластаза (NE), катепсин, аргиназа-1 (ARG1), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) и др. [57-59].

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*, непосредственно стимулирует про-

лиферацию опухолевых клеток A459 [56, 57] и их миграцию. Катепсин G представляет собой пептидазу из азурофильных гранул, которая участвует в деградации фагоцитированных микроорганизмов и в ремоделировании белков внеклеточного матрикса [59]. Кроме того, катепсин G может стимулировать ангиогенез и миграцию опухолевых клеток [60], а также повышает уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) для стимуляции ангиогенеза [59].

Матриксная металлопротеиназа MMP-9 — желатиназа, которая высвобождается из вторичных (специфических) гранул нейтрофилами. Выявлено, что MMP-9 обуславливает пролиферацию опухолей кожи человека (HPV-16), а также ингибирует апоптоз опухолевых клеток при раке легкого. Другим важным эффектом MMP-9 является способность поддерживать рост опухоли путем усиления ангиогенеза [61].

Аргиназа ARG1, выделенная из гранул нейтрофилов, способна разрушать внеклеточный аргинин — незаменимую аминокислоту, необходимую для активации Т-клеток. Таким образом, дегрануляция нейтрофилов может проявлять иммуносупрессорный эффект в опухолях, ингибируя опухольинфильтрирующие Т-клетки таким же образом, как описано для G-MDSC [39]. Показано, что снижение уровня нейтрофилов в крови у животных с опухолью увеличило число активированных CD8<sup>+</sup> Т-клеток, способствовало уменьшению размера опухолей и удлинению время жизни животных [39, 50].

Нейтрофилы могут также продуцировать цитокины или факторы роста, которые увеличивают туморогенный потенциал раковых клеток [39, 52]. Это пока что установлено для двух цитокинов — Oncostatin-M [62] и фактора роста гепатоцитов [63, 64]. При исследовании биопсийного материала опухоли легкого человека ОН представляли активированный фенотип (CD62Llo/CD54hi) с экспрессией отчетливого репертуара рецепторов хемокинов, которые включали CCR5, CCR7, CXCR3 и CXCR4 [48]. Кроме того, ОН продуцировали большее количество провоспалительных факторов MCP-1, IL-8, MIP-1 и IL-6, чем нейтрофилы крови. ОН также стимулировали пролиферацию Т-клеток и выделение интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) [57]. На ранних стадиях развития опухоли ОН, по-видимому, способны стимулировать противоопухолевые иммунные реакции, особенно Т-клеток [52], но на поздних этапах роста опухоли ОН уже становятся иммунодепрессивными клетками [53]. Сегодня остается еще много невыясненных 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, что предполагают ряд исследователей [41, 53].

Представленные выше краткие сведения подчеркивают двойной противоопухолевой и протуморогенный потенциал нейтрофилов и предполагают, что нейтрофилы могут быть использованы для усиления различных противоопухолевых реакций в организме. На развитие опухоли оказывают влияние многие типы клеток организма, в том числе ОН. Точная роль этих ОН до конца не установлена и ее предстоит еще выяснить. В настоящее время широко изучаются разные способы привлечения их в опухоль и превращения этих Н1 нейтрофилов в противоопухолевые эффекторные клетки. Научиться переворачивать «монеты» нейтрофилов на «выигрышную сторону», как считают E. Uribe-Querol и C. Rosales (2015) [65], а именно, заставить действовать их как противоопухолевые эффекторные клетки, является вызовом и задачей для будущих исследований, что, возможно, позволит усовершенствовать существующие методы лечения рака. В то же время для успешного решения этой задачи необходимы дальнейшие исследования по всестороннему изучению содержания и роли нейтрофилов, как при злокачественных, так и доброкачественных опухолях человека, в том числе различных по природе и степени злокачественности опухолях мозга. Важной задачей в этом плане является также сопоставление нарушений в содержании нейтрофилов с другими иммунными клетками, а именно лимфоцитами и тромбоцитами в крови, которые участвуют в формировании опухолевой иммуносупрессии и стимуляции роста, быстром рецидивировании и метастазировании опухолей [41, 65]. Так, известно, что тромбоциты активно стимулируют рост опухоли, диссеминацию и ангиогенез, а также супрессию иммунного ответа [23, 24]. Показано, что тромбоцитоз свыше  $> 400 \cdot 10^9/\text{л}$  сопровождался сокращением периода ремиссии у больных раком пищевода, тогда как содержание тромбоцитов  $< 205 \cdot 10^9/\text{л}$  сопровождалось 5-летней выживаемостью у этих больных [24].

Смертность у больных раком с высокими значениями лейкоцитоза или тромбозом после химиотерапии составила 6,9 и 2,9% соответственно, а совместно с лейкоцитозом и тромбозом — 20% [25]. Для клинической оценки изменения количества этих клеток используют определение отношения абсолютных значений тромбоцитов к нейтрофилам (Тр/Нф,) абсолютных значений тромбоцитов к лимфоцитам (Тр/Лф) и процентного отношения нейтрофилов к лимфоцитам (Нф/Лф,) которые интегрально отображают изменения отдельных показателей врожденного и приобретенного иммунитета.

Установлена связь значения показателей в периферической крови и степени инфильтрации нейтрофилами и лимфоцитами глиом. Так, повышенный индекс Нф/Лф коррелировал с увеличением инфильтрации глиобластомы нейтрофилами и снижением инфильтрации Т-клетками [66]. Также продемонстрировано, что при показателе воспалительного ответа Нф/Лф  $< 4$  ремиссия у больных глиобластомой составляла 11 мес., тогда как при Нф/Лф  $> 4-7,5$  мес. [67, 68].

Можно предположить, что иммунорегуляторные опухолевые факторы, стимулирующие или подавляющие активность разных типов клеток иммунной системы при злокачественных опухолях (глиобластомах), вероятно, присутствуют и при доброкачественных опухолях, но в значительно меньшем количестве, что диктует необходимость дальнейшего изучения природы и механизма действия этих факторов.

Таким образом, изучение активности клеток врожденного и приобретенного иммунитета при различных по природе и степени анаплазии опухолях человека, в том числе и головного мозга, выявило разнонаправленные изменения звеньев иммунной системы, а именно – повышенную продукцию клеток врожденного иммунитета, которые, как отмечалось выше, могут стимулировать рост опухолей и угнетение образования клеток приобретенного иммунитета, отвечающих за противоопухолевую защиту организма. Установленные изменения в различных звеньях иммунной системы зависят от гистогенеза и степени злокачественности опухолей, и указывают на дифференцированное применение иммуноотропных препаратов у онкологических пациентов, которые должны подавлять активность клеток врожденного иммунитета и стимулировать реакции приобретенного иммунитета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля Ю.А., Розуменко В.Д., Главацкий А.Я. Современные возможности хирургического лечения глиом головного мозга // Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков) / под ред. Ю.А. Зозули; Ин-т нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины. – Киев, 2007. – Гл.9. – С.307–382.
2. Шамаев М.И., Носов А.Т., Малышева Т.А. Современные представления о патоморфологии глиом головного мозга // Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков) / под ред. Ю.А. Зозули; Ин-т нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины. – Киев, 2007. – Гл.6. – С.173–234.

3. *Melin B.S., Barnholtz-Sloan J.S., Wrensch M.R. et al.* Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. – *Nat Genet.* – 2017. – 49. – P.789-794.
4. *Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al.* The 2016 World Health Organization Classification of tumors of Central Nervous System: a summary. – *Acta Neuropathol.* – 2016. – 131, № 6. – P.803-820.
5. *Зозуля Ю.А., Васильева И.Г., Главацкий А.Я., Розуменко В.Д., Лисяний Н.И., Гридина Н.Я.* Современные технологии консервативного лечения глиом //Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков) /под ред. Ю.А. Зозули; Ин-т нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины. – Киев, 2007. – Гл.10. – С.383-568.
6. *Сірко А.Г., Романуха Д.М.* Прогностичні фактори виживання пацієнтів з гліобlastомами півкуль великого мозку // Укр. нейрохірург. журнал. – 2017. – № 4. – P. 31–37.
7. *Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. – *Lancet Oncol.* – 2009. – 10, № 5. – P. 459-466.
8. *Лисяний Н.И.* Иммунология и иммунотерапия злокачественных опухолей головного мозга. – Киев: Интерсервис, 2011. – 240 с.
9. *Wang H., Xu T., Jiang Y. et al.* The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas. – *Neoplasia.* – 2015. – 17. – P. 239-255.
10. *Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S. et al.* A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. – *N. Engl. J. Med.* – 2014. – 370. – P. 699-708.
11. *Ampie L., Woolf E.C., Dardis C.* Immunotherapeutic advancements for glioblastoma. – *Front. Oncol.* – 2015. – 5. – P. 12.
12. *Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F.* Cancer-related inflammation. – *Nature.* – 2008. – 454. – P. 436-444.
13. *Лисяний Н.И.* Изменение иммунных реакций при различных видах глиом //Глиомы головного мозга (современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков) / под ред. Ю.А. Зозули; Ин-т нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины. – Киев, 2007. – Гл.7. – С.235-252.
14. *Zagzag D., Salnikow K., Chiriboga L. et al.* Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. – *Lab. Invest.* – 2005. – 85. – P. 328-341.
15. *Berghoff A.S., Kiesel B., Widhalm G. et al.* Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. – *Neuro Oncol.* – 2015. – 17. – P. 1064-1075.
16. *Nduom E.K., Wei J., Yaghi N.K. et al.* PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. – *Neuro Oncol.* – 2016. – 18. – P. 195-205.
17. *Zeng J., See A.P., Phallen J. et al.* Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – 86. – P. 343-349.
18. *Reardon D.A., Gokhale P.C., Klein S.R. et al.* Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an orthotopic, immunocompetent model. – *Cancer Immunol. Res.* – 2016. – 4. – P. 124-135.
19. *Fecci P.E., Ochiai H., Mitchell D.A. et al.* Systemic CTLA-4 blockade ameliorates glioma-induced changes to the CD4+ T cell compartment without affecting regulatory T-cell function. – *Clin. Cancer Res.* – 2007. – 13. – P. 2158-2167.
20. *Vom Berg J., Vrohligs M., Haller S. et al.* Intratumoral IL-12 combined with CTLA-4 blockade elicits T cell-mediated glioma rejection. – *J. Exp. Med.* – 2013. – 210. – P. 2803-2811.
21. *Wainwright D.A., Chang A.L., Dey M. et al.* Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. – *Clin. Cancer Res.* – 2014. – 20. – P. 5290-5301.
22. *Reardon D.A., Wen P.Y., Wucherpennig K.W., Sampson J.H.* Immunomodulation for glioblastoma. – *Curr. Opin. Neurol.* – 2017. – 30. – P. 361-369.
23. *Li Z., Ya Yang F., Dunn S. et al.* Platelets as immune mediators: Their role host defense responses and sepsis. *Tromb. Res.* – 2011. – 127, № 3. – P. 184-188.
24. *Menter D.G., Tucker S.C., Kopez S. et al.* Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. – *Cancer Metastasis Rev.* – 2014. – 33, № 1. – P. 231-269.
25. *Connolly G., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al.* Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. – *Tromb. Res.* – 2010. – 126, № 2. – P. 113-118.

26. *Mitruno A., Tormoen G.W., Kuhn P., McCarty O.J.T.* The protrombotic activity of cancer cells in the circulation. – *Blood Rev.* – 2016. – 30, № 1. – P. 11-19.
27. *Jang P., Ren Ya., Lan Y. et al.* Phagocytosis of platelets enhances endothelial cell survival under serum deprivation. – *Exp. Biol. Med (Maywood).* – 2015. – 240, № 7. – P. 876-883.
28. *Glass R., Synowitz M.* CNS macrophages and peripheral myeloid cells in braintumours. – *Acta Neuropathol.* – 2014. – 128, № 3. – P. 347-362.
29. *Pyonteck S.M., Akkari L., Schuhmacher A.J. et al.* CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. – *Nat Med.* – 2013. – 19, № 10. – P. 1264-1272.
30. *Quail D.F., Joyce J.A.* The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. – *Cancer Cell.* – 2017. – 31, № 3. – P. 326-341.
31. *Лисяний Н.И. Лисяний А.А.* Нейтрофилы и Онкогенез.—Клиническая онкология –2018.-№1,- с. 3-11
32. *Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S.* Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. – *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – 11, № 8. – P. 519–531.
33. *Shen M., Hu P., Donskov F. et al.* Tumor-associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: a systematic review and meta-analysis. – *PLoS One.* – 2014. – 9, № 6. – e98259.
34. *Templeton A.J., McNamara M.G., eruga B. et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. – *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2014. – 106, 6. – dju124. doi:10.1093/jnci/dju124. PMID: 24875653.
35. *Бережная Н.М., Чехун В.Ф.* Иммунология злокачественного роста. – Киев: Наук. думка, 2005. – 591 с.
36. *Wislez M., Rabbe N., Marchal J. et al.* Hepatocyte growth factor production by neutrophils infiltrating bronchioloalveolar subtype pulmonary adenocarcinoma: role in tumor progression and death. – *Cancer Research.* – 2003. – 63, № 6. – P. 1405-1412.
37. *Schmidt H., Bastholt L., Geertsen P. et al.* Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. – *British J Cancer.* – 2005. – 93, 3. – P. 273-278.
38. *Fridlender Z.G., Albelda S. M.* Tumor-associated neutrophils: friend or foe? – *Carcinogenesis.* – 2012. – 33, № 5. – P. 949-955.
39. *Fridlender Z.G., Sun J., Kim S. et al.* Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- : 'N1' versus 'N2' TAN. – *Cancer Cell.* – 2009. – 16, № 3. – P. 183-194.
40. *Galdiero M.R., Garlanda C., Jaillon S. et al.* Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. – *J. Cell. Physiol.* – 2013. – 228, № 7. – P. 1404-1412.
41. *Sionov R.V., Fridlender Z.G., Granot Z.* The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment. – *Cancer Microenvironment.* – 2014. – 8, № 3. – 125-128.
42. *Lechner M.G., Liebertz D.J., Epstein A.L.* Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. – *J. Immunol.* – 2010. – 185, № 4. – P. 2273-2284.
43. *Atzpodien J., Reitz M.* Peripheral blood neutrophils as independent immunologic predictor of response and long-term survival upon immunotherapy in metastatic renal-cell carcinoma. – *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2008. – 23, № 1. – P. 129-134.
44. *Bellocq A., Antoine M., Flahault A. et al.* Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. – *Am. J. Pathol.* – 1998. – 152, № 1. P. 83-92.
45. *Brandau S., Dumitru C.A., Lang S.* Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes. – *Semin. Immunopathol.* – 2013. – 35, № 2. – P. 163-176.
46. *Almand B., Clark J.I., Nikitina E. et al.* Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. – *J. Immunol.* – 2001. – 166, № 1. – P. 678-689.
47. *Peranzoni E., Zilio S., Marigo I. et al.* Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition. – *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – 22, № 2. – P. 238-244.
48. *Raber P.L., Thevenot P., Sierra R. et al.* Subpopulations of myeloid-derived suppressor cells impair T cell responses through independent nitric oxide-related pathways. – *Int. J. Cancer.* – 2014. – 134, № 12. – P. 2853–2864.
49. *Youn J.-I., Nagaraj S., Collazo M., Gabrilovich D.I.* Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. – *J. Immunol.* – 2008. – 181, № 8. – P. 5791–5802.

50. Raychaudhuri B., Rayman P., Huang P. et al. Myeloid derived suppressor cell infiltration of murine and human gliomas is associated with reduction of tumor infiltrating lymphocytes. – J. Neuro-Oncol. – 2015. – 122. – P. 293-301.
51. Gallamini A., Di Raimondo F., La Nasa G. et al. Standard therapies versus novel therapies in Hodgkin lymphoma. – Immunology Letters. – 2013. – 155, № 1-2. – P. 56-59.
52. Trellakis S., Bruderek K., Hütte J. et al. 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 Immun. – 2013. – 19, № 3. – P. 328-336.
53. Mishalian I., Bayuh R., Levy L. et al. Tumor-associated neutrophils (TAN) develop protumorigenic properties during tumor progression. – Cancer Immunol. Immunother. – 2013. – 62, № 11. – P. 1745-1756.
54. Eruslanov E.B., Bhojnagarwala P.S., Quatromoni J.G. et al. Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer. – J. Clin. Investigation. – 2014. – 124, № 12. – P. 5466-5480.
55. Sagiv J.Y., Michaeli J., Assi S. et al. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. – Cell Reports. – 2015. – 10, № 4. – P. 562-573.
56. Houghton A.M., Rzymkiewicz D.M., Ji H. et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. – Nature Medicine. – 2010. – 16, № 2. – P. 219-223.
57. Wada Y., Yoshida K., Tsutani Y. et al. Neutrophil elastase induces cell proliferation and migration by the release of TGF- $\alpha$ , PDGF and VEGF in esophageal cell lines. – Oncology Reports. – 2007. – 17, № 1. – P. 161-167.
58. Segal A.W. How neutrophils kill microbes. – Annu. Rev. Immunol. – 2005. – 23. – P. 197-223.
59. Morimoto-Kamata R., Mizoguchi S.-I., Ichisugi T., Yui S. 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. – 2012. – 456462. doi: 10.1155/2012/456462.
60. Yui S., Osawa Y., Ichisugi T., Morimoto-Kamata R. 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. – 2014. – 971409. doi: 10.1155/2014/971409.
61. Acuff H.B., Carter K.J., Fingleton B. et al. Matrix metalloproteinase-9 from bone marrow-derived cells contributes to survival but not growth of tumor cells in the lung microenvironment. – Cancer Research. – 2006. – 66, № 1. – P. 259-266.
62. Cross A., Edwards S.W., Bucknall R.C., Moots R.J. Secretion of oncostatin M by neutrophils in rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum. – 2004. – 50, № 5. – P. 1430-1436.
63. Grenier A., Chollet-Martin S., Crestani B. et al. Presence of a mobilizable intracellular pool of hepatocyte growth factor in human polymorphonuclear neutrophils. – Blood. – 2002. – 99, № 8. – P. 2997-3004.
64. Matsushima A., Ogura H., Koh T. et al. Hepatocyte growth factor in polymorphonuclear leukocytes is increased in patients with systemic inflammatory response syndrome. – J. Trauma. – 2004. – 56, № 2. – P. 259-264.
65. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. – J. Immunol. Res. – 2015. – 2015. – Article ID 983698, 21 p. doi:10.1155/2015/983698.
66. Han S., Liu Y, Li Q. et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. – BMC Cancer. – 2015. – 15. – P. 617.
67. Anezova R., Ryskeldiev N., Doskaliev A. et al. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas. – Onco Targets Ther. – 2016. – 9. – P. 611-617.
68. Bambury R.M., Teo M.Y., Power D.C. et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. – J. Neurooncol. – 2013. – 114. – P. 149-154.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лисяний Н.И., Гнедкова И.А., Бельская Л.Н., Паламарева Н.В.,

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ», Отдел нейроиммунологии

В представленном обзоре приведены данные об изменении активности клеток врожденного и приобретенного иммунитета, а именно лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов при различных злокачественных опухолях человека, в том числе и опухолях головного мозга. Показано, что на фоне иммуносупрессии специфического иммунитета, особенно реакций противоопухолевой направленности, которые вызываются такими факторами как про-

стагландин Е2, ТФР-β, індоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО) и интерлейкин (IL)-10, что приводит к снижению чувствительности Т-клеток к провоспалительным сигналам и неэффективности презентации опухолевых антигенов иммунным клеткам, происходит активация и поляризация клеток врожденного иммунитета, а именно нейтрофилов, макрофагов и тромбоцитов. Макрофаги являются важными иммунными клетками микроокружения; в опухолевом очаге они изменяют свой фенотип с М1-клеток, обладающих противоопухолевой активностью, на М2, которые усиливают рост опухолей. Освобождение металлопротеаз из α-гранул тромбоцитов разрушает компоненты экстраклеточного матрикса, повышает способность раковых клеток проходить эндотелиальный барьер, проникать в паренхиму и создавать метастатическое поражение ткани.

Нейтрофилы раньше в основном рассматривались как клетки первой линии защиты организма преимущественно с антимикробными функциями, а теперь они рассматриваются как клетки с опухоле-стимулирующей, «протуморогенной» активностью, поскольку при многих типах рака определяется повышенный уровень нейтрофилов при сниженном содержании лимфоцитов в периферической крови и это связывается с плохим прогнозом заболевания. В обзоре анализируется гипотеза, согласно которой существует три субпопуляции нейтрофилов при раке: нормальные нейтрофилы высокой плотности, незрелые нейтрофилы низкой плотности (G-MDSC) и крупные зрелые нейтрофилы низкой плотности. Эти типы клеток обладают разной функцией, так, нейтрофилы с высокой плотностью являются противоопухолевыми, а с низкой — клетками, способными стимулировать рост опухоли. Нейтрофилы реализуют свою активность посредством таких молекул как нейтрофильная эластаза (NE), катепсин, аргиназа-1 (ARG1), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9). Разнонаправленные изменения в звеньях иммунной системы зависят от гистогенеза и степени злокачественности опухолей и указывают на дифференцированное применение иммуноотропных препаратов у онкологических пациентов, одни должны подавлять активность клеток врожденного иммунитета, другие стимулировать реакции приобретенного иммунитета.

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга, врожденный и приобретенный иммунитет, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ КЛІТИН ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ У РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Лісяний М. І., Гнедкова І. О., Бельська Л. М., Паламарьова Н. В.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ», Відділ нейроімунології

У представленому огляді наведені дані про зміну активності клітин вродженого і набутого імунітету, а саме лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів і лімфоцитів при різних злоякісних пухлинах людини, в тому

числі і пухлинах головного мозку. Показано, що на тлі імуносупресії специфічного імунітету, особливо реакцій протипухлинної спрямованості, які викликаються такими факторами як простагландин Е2, ТФР-, індоламін-2,3-диоксигеназа (ИДО) і інтерлейкін (IL)-10, що призводить до зниження чутливості Т-клітин до прозапальних сигналів і неефективності презентації пухлинних антигенів імунним клітинам, відбувається активація і поляризація клітин вродженого імунітету, а саме нейтрофілів, макрофагів і тромбоцитів. Макрофаги є важливими імунними клітинами мікрооточення в пухлинному вогнищі змінюють свій фенотип з М1-клітин, що володіють протипухлинною активністю, на М2, які посилюють ріст пухлин. Звільнення металлопротеаз з α-гранул тромбоцитів руйнує компоненти екстраклітинного матриксу підвищує здатність ракових клітин проходити ендотеліальний бар'єр, проникати в паренхіму і створювати метастатичне ураження тканини.

Нейтрофіли раніше в основному розглядалися як клітини першої лінії захисту організму переважно з антимікробними функціями, а тепер вони розглядаються як клітини з пухлиностимулюючою, «протуморогенною» активністю, оскільки при багатьох типах раку визначається підвищений рівень нейтрофілів при зниженому вмісті лімфоцитів в периферичній крові і це пов'язується з поганим прогнозом захворювання. В огляді аналізується гіпотеза, згідно з якою існує три субпопуляції нейтрофілів при раку: нормальні нейтрофіли високої щільності, незрілі нейтрофіли низької щільності (G-MDSC) і великі зрілі нейтрофіли низької щільності. Ці типи клітин мають різні функції: так, нейтрофіли з високою щільністю є протипухлинними, а з низькою – клітинами, здатними стимулювати ріст пухлини. Нейтрофіли реалізують свою активність за допомогою таких молекул як нейтрофильна еластаза (NE), катепсини, аргіназа 1 (ARG1), матриксна металлопротеїназа-9 (MMP-9). Різнонаправлені зміни в ланках імунної системи залежать від гистогенезу і ступеня злоякісності пухлин і вказують на диференційоване застосування імунотропних препаратів у онкологічних пацієнтів, одні повинні пригнічувати активність клітин вродженого імунітету, інші – стимулювати реакції набутого імунітету.

**Ключові слова:** пухлини головного мозку, вроджений і набутий імунітет, нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити.

## SUMMARY

### ROLE OF CELLS OF INNATE IMMUNITY IN THE DEVELOPMENT OF MALIGNANT TUMORS OF THE BRAIN

Lisaniy N.I., Gnedkova I.A., Belska L.N., Palamaryova N.V.

GU "Institute of Neurosurgery acad. A.P. Romodanov NAMSU", Department of Neuroimmunology

This review presents data on changes in the activity of cells of innate and acquired immunity, namely leukocytes, neutrophils, platelets and lymphocytes in various malignant human tumors, including brain tumors. It was shown that against the background of immunosuppression of specific immunity, especially antitumor reactions,



which are caused by factors such as prostaglandin E<sub>2</sub>, TGF- $\beta$ , indolamine-2,3-dioxygenase (IDO) and interleukin (IL) -10, which leads to a decrease the sensitivity of T cells to pro-inflammatory signals and the ineffectiveness of the presentation of tumor antigens to immune cells, activation and polarization of innate immunity cells, namely neutrophils, macrophages and platelets, occurs. Macrophages are important immune cells of the micro-environment in a tumor site that change their phenotype from M1 cells with antitumor activity to M2, which enhance tumor growth. The release of metalloproteases from platelet  $\alpha$ -granules destroys the components of the extracellular matrix, increases the ability of cancer cells to pass through the endothelial barrier, penetrate the parenchyma and create metastatic tissue damage. Previously, neutrophils were mainly considered as cells of the body's first line of defense, mainly with antimicrobial functions, but now they are regarded as cells with tumor-stimulating, "protumorogenic" activity, since in many types of cancer an increased level of neutrophils is de-

termined with a reduced content of lymphocytes in the peripheral blood and this is associated with a poor prognosis of the disease. The review analyzes the hypothesis that there are three subpopulations of neutrophils in cancer: normal high density neutrophils, immature low density neutrophils (G-MDSC) and large mature low density neutrophils. These types of cells have different functions, for example, neutrophils with high density are antitumor, and with low density - cells that can stimulate tumor growth. ]. Neutrophils realize their activity through molecules such as neutrophilic elastase (NE), cathepsin, arginase 1 (ARG1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). Multidirectional changes in the parts of the immune system depend on the histogenesis and degree of malignancy of the tumors and indicate differentiated use immunotropic drugs in cancer patients, some should suppress the activity of innate immunity cells, others stimulate the acquired immune response.

**Key words:** brain tumors, innate and acquired immunity, neutrophils, lymphocytes, platelets.

---

### АВТОРСЬКА ДОВІДКА:

- **Лісяний Микола Іванович**  
начальник відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії НАМНУ», член-корр. НАМНУ, професор.  
моб. телефон: +38 067-595-34-36  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Лисяний Николай Иванович**  
начальник отдела нейроиммунологии ГУ «Институт нейрохирургии НАМНУ», член-корр. НАМНУ, профессор.  
моб. телефон: +38 067-595-34-36  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Lysianiy Mykola Ivanovych**  
Head of Neuroimmunology Department, State Institution «Institute of Neurosurgery NAMSU», Corr- Member NAMNU, Professor  
Mob. tel.: +38 067-595-34-36  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Бельська Людмила Миколаївна**  
старший науковий співробітник відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії НАМНУ», кандидат біологічних наук.  
Моб. Тел.: +38 050-590-88-61  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Бельская Людмила Николаевна**  
старший научный сотрудник отдела нейроиммунологии ГУ «Институт нейрохирургии НАМНУ», кандидат биологических наук.  
Моб. Тел.: +38 050-590-88-61  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Belskaya Lyudmila Nikolaevna**  
Senior Researcher, Department of Neuroimmunology, Institute of Neurosurgery NAMSU, Candidate of Biological Sciences  
Mob. tel.: +38 050-590-88-61  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Гнідкова Ірина Олександрівна**  
старший науковий співробітник відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії НАМНУ», кандидат медичних наук.  
Моб. Тел.: +38 050-590-88-61  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Гнидкова Ирина Александровна**  
старший научный сотрудник кафедры нейроиммунологии ДУ «Институт нейрохирургии НАМНУ», кандидат медичних наук.  
Моб. Тел.: +38 050-590-88-61  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Gnidkova Irina Oleksandrivna**  
Senior Researcher, Department of Neuroimmunology, Institute of Neurosurgery NAMSU, Candidate of Biological Sciences.  
Mob. tel.: +38 050-590-88-61  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Паламарьова Настя Володимирівна**  
молодший науковий співробітник відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії НАМНУ».  
моб. тел.: +38 063-842-53-86  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Паламарьова Настя Владимировна**  
младший научный сотрудник отдела нейроиммунологии ГУ «Институт нейрохирургии НАМНУ»,  
моб. тел.: +38 063-842-53-86  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com
- **Palamaryova Nastya Vladimirovna**  
Junior Research Fellow, Department of Neuroimmunology, Institute of Neurosurgery, NAMSU,  
mob. tel.: +38 063-842-53-86  
E-mail: nimun.neuro@gmail.com