

Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых

Долгушин И.И.

Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

РЕЗЮМЕ

За последние несколько десятилетий, благодаря использованию новых технологий, был значительно расширен спектр функциональных возможностей нейтрофильных гранулоцитов. Детально изучен их эффекторный потенциал в отношении инфекционных агентов, включающий фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода и азота, дегрануляцию с высвобождением многочисленных ферментов и антимикробных пептидов, образование внеклеточных ловушек. Однако установлено, что многие их тех факторов, которые нейтрофилы используют для прямого уничтожения патогенов, оказывают регулирующее влияние в отношении других клеток иммунной системы и самих нейтрофилов. Кроме того, при активации нейтрофилы способны синтезировать ряд биологически активных молекул *de novo*. Традиционно считаясь индукторами воспалительной реакции, нейтрофилы демонстрируют способность параллельно включать механизмы, влияющие на ограничение и разрешение воспаления. Амбивалентное, как хелперное, так и супрессорное, воздействие нейтрофилов на клетки врожденного и адаптивного иммунитета свидетельствует об их важной иммунорегуляторной роли как в условиях гомеостаза, так и при различных видах патологии, в частности при развитии злокачественных опухолей.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, иммунорегуляторные функции, воспаление, адаптивный иммунитет, рак, тумор-ассоциированные нейтрофилы.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 30–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-30-37>.

Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances

Dolgushin I.I.

South-Ural State Medical University (SUSMU)
64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past few decades, thanks to the use of new technologies, the spectrum of functional capabilities of neutrophil granulocytes has been significantly expanded. Their effector potential with respect to infectious agents, including phagocytosis, the production of active forms of oxygen and nitrogen, degranulation with the release of numerous enzymes and antimicrobial peptides, and the formation of extracellular traps were studied in detail. However, it has been found that many of the factors that neutrophils use to directly destroy pathogens have a regulating effect on other cells of the immune system and the neutrophils themselves. In addition, upon activation, neutrophils are capable of synthesizing a number of de novo biologically active molecules. Traditionally considered as inducers of an inflammatory reaction, neutrophils demonstrate the ability to simultaneously incorporate mechanisms that contribute to limiting and resolving inflammation. Ambivalent both helper and suppressor effects of neutrophils on cells of congenital and adaptive immunity testifies to their important immunoregulatory role both in homeostasis and various types of pathology, particularly in the development of malignant tumors.

Key words: neutrophil granulocytes, immunoregulatory functions, inflammation, adaptive immunity, cancer, tumor-associated neutrophils.

Conflict of interest. The author declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The author states that no funding for the study has been received.

For citation: Dolgushin I.I. Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 30–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-30-37>.

ВВЕДЕНИЕ

Со времен И.И. Мечникова принято считать, что основные функции нейтрофильных гранулоцитов – защита от инфекции и участие в развитии острого воспалительного ответа. Эти реакции обеспечиваются быстрой миграцией нейтрофилов в пораженную ткань, где они реализуют свои функции. В соответствии с классическими представлениями, нейтрофил характеризуется следующими признаками, отличающими его от других лейкоцитов. Во-первых, это короткоживущие клетки, срок их жизни в циркуляции составляет 8–12 ч, после чего они погибают. Во-вторых, нейтрофилы могут мигрировать только в одном направлении – из костного мозга в кровь, затем в сосуды, ткани и на поверхность слизистых оболочек. В-третьих, нейтрофилы – это клетки с весьма ограниченным и неизменным набором функций (фагоцитоз, секреторная дегрануляция, продукция активных форм кислорода и нетоз – образование ДНК-внеклеточных ловушек). В-четвертых, из-за низкой транскрипционной активности у нейтрофилов практически отсутствует способность к синтезу белковых медиаторов *de novo* [1, 2].

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ НЕЙТРОФИЛОВ

В последние годы традиционные представления об этих клетках были поставлены под сомне-

ния. Прежде всего, была пересмотрена модель жизненного цикла нейтрофилов. Установлено, что эти клетки генерируются в костном мозге из гранулоцитарно-макрофагальных предшественников и данный процесс регулируется микробиомом, несколькими факторами транскрипции и колоний-стимулирующим фактором. Вновь образуемые нейтрофилы несколько дней хранятся в костном мозге, а затем выходят в циркуляцию. Выход обусловлен взаимодействием двух противоположных удерживающих и мобилирующих хемокинов CXCR4 и CXCR2. Выйдя в сосуды, нейтрофилы быстро меняют фенотип и функции через процесс старения, которым управляют продукты комменсальной микробиоты (PAMPs) и белок 88. Примерно через 12 ч нейтрофилы покидают кровотоки, перемещаются в костный мозг, печень и селезенку, где фагоцитируются резидентными макрофагами в нишах ингибирования гемопоэза. Альтернативно нейтрофилы могут уходить в ткани или на поверхность слизистых оболочек для выполнения специфических для этих тканей функций [3].

В 2010 г. Janesh Pillay и его коллеги из Нидерландского медицинского университета опубликовали результаты исследований продолжительности жизни нейтрофилов, которые они получили с помощью необычного метода – перорального введения здоровым донорам-волонтерам тяжелой водородной воды с дейтерием с последующим

определением дейтерий-меченой ДНК в гранулоцитах. Эти результаты опровергли положение о том, что нейтрофилы – это короткоживущие клетки [4].

Установлено, что продолжительность жизни нейтрофилов в крови в среднем составляет не 8–12 ч, а 5,4 сут, т. е. примерно в 10 раз больше, чем предполагалось ранее. Математические расчеты показали, что такая продолжительность жизни уже достаточна для формирования у нейтрофилов фенотипического и функционального разнообразия, т. е. появления клеток с новыми функциями.

В течение последних 15 лет в связи с разработкой новых технологий изучения миграции нейтрофилов опровергнуто еще одно положение классической концепции о способности нейтрофилов мигрировать только в одном направлении – из костного мозга в сосуды, а затем в ткани. Для изучения миграции нейтрофилов *in vitro* используют микрофлюидные технологии. Они представляют собой капилляры, в которых создаются условия, близкие к кровеносным сосудам [5, 6].

Для исследования миграционной способности нейтрофилов *in vivo* широко применяют прижизненную микроскопию. При такой микроскопии хорошо видно перемещение нейтрофилов в сосудах, их миграцию через эндотелий в ткань и обратно [7, 8]. Использование новых методов позволило обнаружить у нейтрофильных гранулоцитов ранее неизвестное свойство – способность не только к прямой, но и к реверсивной миграции из тканей обратно в сосуды. Изучение механизма такой миграции позволило установить, что она контролируется особыми молекулами адгезии JAM-C. Обнаружено, что нейтрофилы в очаге воспаления активируются лейкотриеном B₄ и высвобождают из гранул фермент эластазу, который разрушает молекулы адгезии и позволяет нейтрофилам возвращаться обратно в кровоток [7, 8]. Исследование реверсивной миграции показало, что нейтрофилы, возвращающиеся из тканей в сосуды, приобретают новые свойства: у них усиливается продукция активных форм кислорода, замедляется апоптоз, и, как следствие, увеличивается продолжительность жизни [7, 8].

При исследовании миграции у нейтрофилов обнаружено еще одно важное и ранее неизвестное свойство, более присущее макрофагам и дендритным клеткам. Оказалось, что при воспалении, индуцированном микробными патогенами, нейтрофилы могут мигрировать в дренирующие лимфатические узлы, где они приобретают активированный фенотип (CD11b^{hi}, CD62L^{low}, CXCR2^{low}) и

способность экспрессировать костимулирующие молекулы CD80 и CD86, т. е. выполнять антигенпредставляющую функцию. В результате обратной миграции нейтрофилы, по-видимому, могут не только передавать фагоцитированный ими антиген профессиональным антигенпредставляющим клеткам, но также транспортировать живые микроорганизмы из очага воспаления в сосуды, способствуя генерализации инфекции и развитию сепсиса [9].

В соответствии с классическим взглядом, зрелые нейтрофилы обладают ограниченной способностью синтезировать белки *de novo*. Недавние исследования механизмов транскрипции у этих клеток показали, что нейтрофилы действительно содержат в 10–20 раз меньше мРНК, чем другие лейкоциты. Однако, поскольку их много, общее влияние нейтрофильных цитокинов в воспалительном ответе может быть значительным. Установлено, что нейтрофилы продуцируют цитокины, принадлежащие к самым различным семействам, включая иммунорегуляторные, провоспалительные, противовоспалительные цитокины семейства фактора некроза опухоли (TNF), хемокины, ангиогенные и фиброгенные факторы. Это заставляет думать о том, что, вопреки традиционным представлениям, нейтрофилы, которые продуцируют такую богатую гамму медиаторов, могут обладать не только эффекторными, но и регуляторными функциями [10].

В последние годы действительно появились данные о том, что нейтрофилы могут оказывать как активирующее (хелперное), так и ингибирующее (супрессорное) влияние на разные субпопуляции иммунокомпетентных клеток (макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты) [11, 12]. По классическим канонам воспаления, нейтрофилы, мигрировавшие в очаг воспаления, активируются, выделяют хемокины и цитокины, привлекающие моноциты и макрофаги. Включаясь в воспалительный ответ, макрофаги в то же время образуют так называемые эктосомы, которые обладают противовоспалительными свойствами. Установлено также, что связываясь за счет фосфатидилсерина с мембраной макрофагов, а также секретирова интерлейкины (IL) 10 и 13, нейтрофилы могут перепрограммировать макрофаги из провоспалительного фенотипа M1 в сторону противовоспалительного фенотипа M2. Таким образом, нейтрофилы, инициируя острый воспалительный ответ, с самых ранних этапов подключают механизмы, вызывающие его ограничение.

На дендритные клетки нейтрофилы также могут оказывать амбивалентное действие.

В частности, индукция нейтрофилов паразитом *Toxoplasma gondii* усиливает их антигенпредставляющую функцию и Т-хелпер (Th) 1-зависимый иммунный ответ. В то же время при инвазии другими паразитами – лейшманиями, нейтрофилы угнетают функцию дендритных клеток [13].

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕЙТРОФИЛОВ И Т-ЛИМФОЦИТОВ

Важными с точки зрения долгосрочных последствий для организма являются взаимоотношения нейтрофилов с Т-лимфоцитами. Нейтрофилы могут транспортировать антигены из очага воспаления в регионарные лимфоузлы, экспрессировать костимулирующие молекулы и становиться потенциальными антигенпрезентирующими клетками для CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, т. е. участвовать в индукции Th1 и Th2 иммунного ответа [11].

В то же время нейтрофилы могут оказывать супрессорное действие на Т-клетки с помощью протеаз, расщепляющих важнейшие для активации Т-лимфоцитов IL-2 и рецепторы для IL-2 и IL-6; аргиназы, которая метаболизирует аргинин, имеющий решающее значение для пролиферации Т-клеток и продукции ими цитокинов. Недавно у нейтрофилов обнаружен необычный белок – белок программированной клеточной смерти (PD1), который запускает апоптоз активированных Т-клеток [11].

Регуляторное влияние нейтрофилов на В-лимфоциты также проявляется по-разному. В частности при инфекции, вызванной *S. aureus*, обнаружены нейтрофилы, которые, проникая в мозговое вещество дренирующих лимфоузлов, снижают продукцию иммуноглобулина (Ig) М В-клетками [12].

Нейтрофилы, попадающие не в лимфоузлы, а в маргинальную зону селезенки, наоборот, стимулируют Т-независимый иммунный ответ. Такие нейтрофилы, продуцирующие факторы (BAFF, APRIL, IL-21), ускоряющие созревание и дифференцировку В-лимфоцитов, сейчас принято называть «В-клеточные хелперы». В-клеточные хелперы появляются только постнатально после колонизации слизистых комменсальной микрофлорой, которая усиливает выработку IL-10 и регулирует образование В-хелперов, но не из гранулоцитарных предшественников циркулирующих нейтрофилов.

По сравнению с «обычными» нейтрофилами В-клеточные хелперы, которые характеризуются повышенной экспрессией как стимулирующих, так и супрессорных молекул (IL-10, аргиназа, програнулин и другие), демонстрируют функцио-

нальную двойственность: они усиливают В-клеточный ответ на Т-независимые антигены и подавляют ответ на Т-зависимые антигены [12]. Нейтрофилы участвуют в развитии опухолевых заболеваний. Эти клетки могут вызывать как торможение роста опухоли, так и усиление роста и метастазирования опухоли. Сейчас не вызывает сомнений, что нейтрофилы играют важную роль как в торможении роста опухоли, так и в инициации, прогрессировании и метастазировании раковых клеток [14–16].

НЕЙТРОФИЛЫ И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Известно, что нейтрофилы первыми мигрируют в опухоль уже на ранних стадиях болезни и становятся активными компонентами стромы. Их принято обозначать как тумор-ассоциированные нейтрофилы (TAN) и разделять на два типа. Первый тип – это клетки со зрелым фенотипом, обладающие противоопухолевой, иммуностимулирующей активностью, они тормозят рост опухоли. Второй тип – это клетки с незрелым фенотипом, обладающие проканцерогенной, иммуносупрессорной активностью, они стимулируют опухолевую прогрессию [14–16].

Установлено, что TAN при раке имеют определенный фенотип CD15^{hi}CD66b+CD11b+ – классические TAN. Однако в процессе опухолевой прогрессии такие нейтрофилы могут менять свои свойства и фенотип [17]. На ранней стадии развития опухоли (узел <3 см) в инфильтрате выявляются TAN с противоопухолевой активностью, по-видимому, сдерживающие рост опухоли. На поздних стадиях заболевания (узел >5–7 см) опухоль инфильтрируется нейтрофилами, в основном с проканцерогенным, супрессорным фенотипом [18].

Проканцерогенная активность нейтрофилов реализуется с помощью индуцированных опухолью иммуносупрессорных молекул:

- 1) аргиназы, ингибирующей противоопухолевой иммунный ответ;
- 2) активных форм кислорода, вызывающих повреждение ДНК и индуцирующих возникновение опухоли;
- 3) фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и других цитокинов, которые усиливают метастазирование.

Противоопухолевая активность нейтрофилов обеспечивается 1) с помощью TNF α , хемокинов, которые привлекают и активируют цитотоксические Т-лимфоциты, и за счет прямого цитотоксического эффекта на опухолевые клетки нейтрофильных внеклеточных ловушек. По нашим данным, нейтрофильные внеклеточные сети могут играть двойную роль: с одной стороны, убивать опухолевые клетки

(этот процесс принято называть сейчас иммуногенной клеточной гибелью), с другой – способствовать их метастазированию [19].

В ряде исследований установлено, что при наличии опухоли в крови увеличивается количество особых гранулоцитарных клеток (G-MDSC), которые характеризуются фенотипом CD15⁺CD16^{low} и обладают выраженными супрессорными свойствами [18]. В последние годы показано, что при выделении клеток из периферической крови на градиенте плотности фиколл-верографина у больных раком и аутоиммунными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией определяется некоторое количество нейтрофилов, имеющих низкую плотность. По нашим данным, они обнаруживаются и в крови здоровых людей. Такие нейтрофилы в основном обладают провоспалительным фенотипом, повышенной способностью к спонтанному образованию ДНК-сетей (нетозу) и эндотелиотоксичностью [19].

Нейтрофилы, по-видимому, участвуют в развитии аутоиммунных и аутовоспалительных процессов. Известно, что активация нейтрофилов сопровождается индукцией фермента пептидил-аргинин-деиминазой 4 (PAD4), который, как известно, играет ключевую роль в нетозе – образовании внеклеточных сетей нейтрофилами. Однако экструзия фермента PAD4 в ткани приводит не только к деконденсации ядерного хроматина и нетозу, но и к цитруллинированию внутри- и внеклеточных белков. В результате в этих белках нормальная аминокислота аргинин преобразуется в ненормальную аминокислоту цитруллин, которая в естественных условиях не синтезируется [20]. Наличие остатков цитрулина в таких белках может превращать их в неоантигены и вовлекать в очаг воспаления дендритные миелоидные клетки, Т- и В-лимфоциты. Этот сценарий может функционировать как «инкубатор аутоиммунной презентации».

Действительно, сейчас уже установлено, что дендритные клетки легче загружаются продуктами нетоза, чем продуктами апоптоза и некроза клеток. Иммунизация дендритных клеток продуктами нетоза *in vitro* индуцирует образование аутоантител, тогда как апоптотический «мусор» таким свойством не обладает [21]. У больных с системной красной волчанкой продукты нетоза могут индуцировать у дендритных клеток синтез интерферона γ TLR-зависимым образом. Аналогичный процесс выявлен сейчас при псориазе и диабете I типа [21]. Еще одним важным усилителем воспалительного ответа может быть активация цитруллинированными продуктами внеклеточных ловушек нейтрофилов инфламмасомного

аппарата. Ловушки и, в частности кателицидин LL37 (белок нейтрофильных внеклеточных ловушек), могут активировать каспазу 1 – фермент инфламмасом, что, в свою очередь, приводит к высвобождению IL-1 β и IL-18 [21]. Данные механизмы работают при аутоиммунных и аутовоспалительных процессах, при которых под действием PAD4 образуются цитруллированные пептиды и к которым вырабатываются аутоантитела. Такие заболевания сейчас принято называть PAD4-зависимыми.

СТАРЕЮЩИЕ НЕЙТРОФИЛЫ

Помимо необычных маркеров нейтрофилов при раке и аутоиммунных заболеваниях сейчас вызывает большой интерес фенотип так называемых стареющих нейтрофилов. Оказалось, что в норме в покое состоянии циркулирующие нейтрофилы подвергаются фенотипическим изменениям в течение суток от момента их высвобождения из костного мозга до момента элиминации из кровотока. Этот естественный процесс и называется старением нейтрофилов. Отмечено, что в течение суток у нейтрофилов меняются экспрессия поверхностных маркеров CD11b^{low}CXCR4^{low}CD62L^{hi} на CD62L^{low}CD11b^{hi}CXCR4^{hi}, транскрипционные свойства, ядерная морфология, гранулярность и размеры клеток. Эти трансформации предшествуют ежедневному клиренсу и гибели нейтрофилов в вечернее время [22].

Недавно установлена еще одна интересная особенность. У нейтрофилов процесс старения регулируется компонентами комменсальной микробиоты через TLR-рецепторы и белок 88. Физиологическая роль суточного старения пока не понятна, возможно, она отражает адаптацию врожденного иммунитета к изменяющейся вероятности заражения патогенами в разное время суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейтрофилы обладают большой фенотипической пластичностью и, по-видимому, выполняют в иммунной системе роль своеобразного многофункционального центра регуляции воспалительного и адаптивного иммунного ответа. К сожалению, при оценке иммунного статуса пациентов сегодня ограничиваются, как правило, исследованием лишь нетоза и фагоцитарной функции нейтрофилов, поскольку до сих пор пока нет общепринятой фенотипической классификации этих клеток. В представленной ниже таблице систематизированы данные о некоторых фенотипах нейтрофилов, которые могут оказаться полезными в практической работе.

Фенотипы нейтрофильных гранулоцитов Phenotypes of neutrophil granulocytes	
Фенотип Phenotype	Функциональное свойство Functional feature
CD62L ^{dim} CD16b ^{right}	Иммуносупрессорные нейтрофилы. Ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов ROS-зависимым способом. Участвуют в развитии иммуносупрессии при остром системном воспалении (сепсисе) Immunosuppressor neutrophils. Inhibit proliferation of T-lymphocytes through ROS. Contribute to development of immunosuppression under sepsis
CD62L ^{low} CD11b ^{hi} CXCR4 ^{hi}	Стареющие нейтрофилы. Обладают повышенной способностью к миграции, фагоцитозу и формированию НВА (провоспалительный потенциал) Aging neutrophils. Have increased capacity for migration, phagocytosis and formation of NETs (pro-inflammatory potential)
CD49d+VEGFR1 ^{hi} CXCR4 ^{hi}	Ангиогенные нейтрофилы. Продуцируют MMP9 и способствуют ангиогенезу в тканях при гипоксии и, по-видимому, при раке Angiogenic neutrophils. Produce MMP9 and contribute to angiogenesis in tissues under hypoxia and, apparently, under cancer.
CD49d+	Нейтрофилы, связанные с атопией (аллергией): выявляются у людей с атопией в назальном содержимом и в крови (6,6%); без атопии (1,6%) Neutrophils associated with atopy (allergy): are detected in patients with atopy in nasal mucus and blood (6.6%) and in individuals without atopy (1.6%)
TCR	Вариант TCRαβ. Экспрессируют 3–5% циркулирующих нейтрофилов. Активация этого рецептора усиливает секрецию IL-8 и подавляет апоптоз нейтрофилов Subtype TCRαβ. Express 3-5% of circulating neutrophils. Activation of this receptor increases secretion of IL-8 and suppresses apoptosis in neutrophils.
ICAM-1 (CD54)	Поверхностный гликопротеин. Является молекулой адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов Surface glycoprotein. Is an adhesion molecule from the immunoglobulins superfamily.
ICAM-1 ^{low} CXCR1 ^{hi}	В норме – низкая экспрессия на циркулирующих нейтрофилах. Повышается при хроническом системном воспалении In normal conditions – low expression on circulating neutrophils. The level elevates under chronic systemic inflammation.
ICAM-1 ^{hi} CXCR1 ^{low}	Обратно мигрирующие нейтрофилы Reverse migrated neutrophils
CD11b ^{hi} , CD62L ^{low} , CXCR2 ^{low}	Фенотип активированных нейтрофилов Phenotype of activated neutrophils
CD177+ (NB1+)	Поверхностный гликопротеин, молекула адгезии. Экспрессируют около 50% циркулирующих нейтрофилов. Участвует в трансэндотелиальной миграции. Количество нейтрофилов с фенотипом CD177+ увеличивается при воспалительных и инфекционных заболеваниях Surface glycoprotein, adhesion molecule. Express about 50% of circulating neutrophils. Take part in transendothelial migration. The number of neutrophils with the CD177+ phenotype rises under inflammatory and infectious diseases.
CD177+mPR3+	Может коэкспрессироваться с mPR3. Количество CD177+mPR3+ увеличивается при ANCA-зависимом васкулите. May coexpress with mPR3. The number of CD177+mPR3+ rises under ANCA-associated vasculitis.
OLFM4+ (олфактомедин-4)	Гликопротеин специфических гранул. Выявляется у 20–25% циркулирующих нейтрофилов. Является негативным регулятором бактерицидности нейтрофилов, подавляя активацию катепсина G, эластазы и протеиназы 3, а значит – внутриклеточный киллинг. Определяется в составе НВА Glycoprotein in specific granules. Detected in 20–25% of circulating neutrophils. A negative regulator of the bactericidal activity of neutrophils, suppresses activation of cathepsin G, elastase and proteinase 3, ensuring intracellular killing. Identified as part of NETs.

Продолжение табл.

End of table

Фенотип Phenotype	Функциональное свойство Functional feature
LDN	Нейтрофилы низкой плотности. У здоровых доноров – около 17%. Гетерогенная популяция, в которой есть и иммуносупрессорные (G-MDSC) клетки (повышаются при раке) и провоспалительные клетки (повышаются при АИЗ) Low density neutrophils. In healthy donors, they account for about 17%. Heterogenic population that includes immunosuppressor (G-MDSC) cells (their number rises under cancer) and anti-inflammatory cells (their number rises under AID).

Примечание. НВА – нейтрофильные внеклеточные ловушки; АИЗ – аутоиммунные заболевания.

Note. NETs – neutrophil extracellular traps. AID – autoimmune diseases.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Куликов В.А., Гребенников И.Н. Резольвины, протектины и мазерины: новые медиаторы воспаления. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012; 11 (1): 25–30. [Kulikov V. A., Grebennikov I. N. Of the resolvent, protectins and maresins as: new mediators of inflammation. *Vestnik of Vitebsk state medical University*. 2012; 11 (1): 25–30. (in Russ.)].
- Kruger P., Saffarzadeh M., Weber A.N., Rieber N., Rad-sak M., von Bernuth H., Benarafa C., Roos D., Skokowa J., Hartl D. Neutrophils: Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury. *PLoS Pathogens*. 2015; 11 (3): e1004651. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004651.
- McDonald B., Pittman K., Menezes G.B., Hirota S.A., Slaba I., Waterhouse C.C., Beck P.L., Muruve D.A., Kubus P. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science*. 2010; 330 (6002): 362–366.
- Pillay J., Kamp V.M., van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122 (1): 327–336.
- Colom B., Bodkin J.V., Beyrau M., Woodfin A., Ody C., Rourke C., Chavakis T., Brohi K., Imhof B.A., Nourshargh S. Leukotriene B4-neutrophil elastase axis drives neutrophil reverse transendothelial cell migration *in vivo*. *Immunity*. 2015; 42 (6): 1075–1086. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.05.010
- Woodfin A., Voisin M.B., Beyrau M., Colom B., Caille D., Diapouli F.M., Nash G.B., Chavakis T., Albelda S.M., Rainger G.E., Meda P., Imhof B.A., Nourshargh S. The junctional adhesion molecule (JAM-C) regulates polarized transendothelial migration of neutrophils *in vivo*. *Nature Immunology*. 2011; 12 (8): 761–769. DOI: 10.1038/ni.2062.
- Jenne C.N., Liao S., Singh B. Neutrophils: multitasking first responders of immunity and tissue homeostasis. *Cell and Tissue Research*. 2018; 371 (3): 395–397. DOI: 10.1007/s00441-018-2802-5.
- Lopez-Lago M.A., Posner S., Thodima V.J., Molina A.M., Motzer R.J., Chaganti R.S. Neutrophil chemokines secreted by tumor cells mount a lung antimetastatic response during renal cell carcinoma progression. *Oncogene*. 2013; 32 (14): 1752–1760.
- De Kleijn S., Langereis J.D., Leentjens J., Cox M., Netea M.G., Koenderman L., Ferwerda G., Pickkers P., Hermans P.W. IFN- γ -stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through ex-pression of PD-L1. *PLoS ONE*. 2013; (8): e72249.
- Kruger P., Saffarzadeh M., Weber A.N., Rieber N., Rad-sak M., von Bernuth H., Benarafa C., Roos D., Skokowa J., Hartl D. Neutrophils: Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury. *PLoS Pathogens*. 2015; 11 (3): e1004651. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004651.
- Cross A., Bucknall R.C., Cassatella M.A., Edwards S.W., Moots R.J. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2003; 48, (10): 2796–2806.
- Puga I., Cols M., Barra C.M., He B., Cassis L., Gentile M., Comerma L., Chorny A., Shan M., Xu W., Magri G., Knowles D.M., Tam W., Chiu A., Bussel J.B., Serrano S., Lorente J.A., Bellosillo B., Lloreta J., Juanpere N., Alameda F., Bary T., de Heredia C.D., Torán N., Catala A., Torrebaddell M., Fortuny C., CUSH V., Carreras C., Diaz G.A., Blander J.M., Farber C.M., Silvestri G., Cunningham-Rundles C., Calvillo M., Dufour C., Notarangelo L.D., Lougaris V., Plebani A., Casanova J.L., Ganai S.C., Diefenbach A., Arystegui J.I., Juan M., Yagüe J., Mah-laoui N., Donadieu J., Chen K., Cerutti A. B cell-helper neutrophils stimulate immunoglobulin diversification and production in the marginal zone of the spleen. *Nature Immunology*. 2011; 13 (2): 170–180. DOI: 10.1038/ni.2194.
- Valladeau J., Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Seminars in Immunology*. 2005; 17 (4): 273–283.
- Nicolás-Ávila J.Á., Adrover J.M., Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*. 2017; 46 (1): 15–28. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.012.
- Powell D.R., Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment. *Trends in Immunology*. 2016; 37 (1): 41–52. DOI: 10.1016/j.it.2015.11.008.
- Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer related circulating and tumor-associated neutrophils – subtypes, sources and function. *The FEBS Journal*. 2018. DOI: 10.1111/febs.14524.

17. Fridlender Z.G., Albelda S.M. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*. 2012; 33 (5): 949–955. DOI: 10.1093/carcin/bgs123.
18. Singhal S., Bhojnarwala P.S., O'Brien S., Moon E.K., Garfall A.L., Rao A.S., Quatromoni J.G., Stephen T.L., Litzky L., Deshpande C., Feldman M.D., Hancock W.W., Conejo-Garcia J.R., Albelda S.M., Eruslanov E.B. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung cancer. *Cancer Cell*. 2016; 30 (1): 120–135. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.001.
19. Семенова А.Б., Казачков Е.А., Долгушин И.И., Важенин А.В. Формирование нейтрофильными гранулоцитами сетей внеклеточной ДНК как дополнительный диагностический критерий степени злокачественности карцином молочной железы. *Уральский медицинский журнал*. 2016; 3 (136): 70–73. [Semyonova A.B., Kazachkov E.L., Dolgushin I.E., Vazhenin A.V. formation of extracellular DNA networks by neutrophils as an additional diagnostic criterion of the degree of malignancy of the breast cancer. *Ural Medical Journal*. 2016; 3 (136): 70–73. (in Russ.)].
20. Park S.A., Hyun Y.M. Neutrophil ex-travasation cascade: what can we learn from two-photon intravital imaging? *Immune Network*. 2016; 16 (6): 317–321.
21. Grayson P.C., Kaplan M. At the Bench: Neutrophils extracellular traps (NETs) highlight novel aspects of innate immune system involvement in autoimmune diseases. *J. Leukoc Biol*. 2016; 99 (2): 253–264. DOI: 10.1189/jlb.5BT0615-247R.
22. Escors D., Kochan G. Myeloid-derived suppressor cells and their “inconvenient” plasticity. *Journal of Immunological Sciences*. 2018; 2 (2): 42–47.

Сведения об авторе

Долгушин Илья Ильич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент ЮУГМУ, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, ЮУГМУ, г. Челябинск.

(✉) Долгушин Илья Ильич, e-mail: dol-ii@mail.ru.

Поступила в редакцию 11.10.2018
Подписана в печать 17.12.2018

Author information

Dolgushin Ilya I., DM, Professor, Academician of RAS, President of SUSMU, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, Chelyabinsk, Russian Federation.

(✉) Dolgushin Ilya I., e-mail: dol-ii@mail.ru.

Received 11.10.2018
Accepted 17.12.2018