

АНГИОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НЕЙТРОФИЛОВ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Абакумова Т.В.¹, Генинг Т.П.¹, Генинг С.О.¹, Антонеева И.И.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

² ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновск, Россия

Резюме. Нейтрофилы играют важную роль в канцерогенезе, опосредуя воспаление, иммуносупрессию и метастазирование, а также показана двоякая роль нейтрофилов в регуляции ангиогенеза. Рак эндометрия является наиболее распространенным злокачественным новообразованием женской репродуктивной системы. С целью оценки ангиогенного потенциала в лизате нейтрофилов периферической крови больных раком эндометрия и с миомой матки (группа сравнения) методом ИФА оценивали уровень воспалительных и ангиогенных цитокинов (VEGF-A, IL-17A, IL-1 β , IL-6). В ядерной фракции нейтрофилов определяли экспрессию ядерного фактора NF- κ B. В исследуемых группах оценивали отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием ПО Statistica 10.

Установлено отсутствие значимых изменений NLR при раке эндометрия, по сравнению с контролем, и при миоме. Экспрессия NF- κ B и VEGF были повышены по сравнению с контролем на всех изученных стадиях рака эндометрия и при миоме матки. Наблюдалась изменение уровня NF- κ B в нейтрофилах в зависимости от дифференцировки опухоли. Между содержанием VEGF и NF- κ B в нейтрофилах выявлена регрессионная взаимосвязь. Нами выявлено повышение уровня IL-1 β и IL-6 в нейтрофилах при миоме матки и на разных стадиях рака эндометрия по сравнению с контролем. Уровень IL-1 β был выше в нейтрофилах пациенток с умеренной и низкой дифференцировкой опухоли в сравнении с высокой.

IL-17A в лизате нейтрофилов был значимо снижен при миоме матки и на разных стадиях рака эндометрия по сравнению с контролем.

Отмечена умеренная обратная корреляционная связь между содержанием в нейтрофилах VEGF и IL-6 ($r = -0,426$; $p = 0,001$); заметная обратная связь между VEGF и IL-17A ($r = -0,615$; $p < 0,001$).

Комбинация показателей IL-6 и IL-17A в лизате нейтрофилов (по результатам мультивариантного анализа) может быть использована для дифференциальной диагностики рака эндометрия и миомы матки.

Таким образом, различия в экспрессии нейтрофилами воспалительных и ангиогенных цитокинов, входящих в NF- κ B-зависимый сигналинг, свидетельствует о приобретении проопухолевых функций нейтрофилами при прогрессировании рака эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия, миома матки, нейтрофилы, VEGF-A, IL-17A, IL-1 β , IL-6, NF- κ B-сигналинг, ангиогенез

Адрес для переписки:

Абакумова Татьяна Владимировна
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
432017, Россия, г. Ульяновск,
ул. Архитектора Ливчака, 2.
Тел./факс: 8 (8422) 32-70-71.
E-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Address for correspondence:

Abakumova Tatyana V.
Ulyanovsk State University
432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Arch. Livchak str., 2.
Phone/fax: 7 (8422) 32-70-71.
E-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Образец цитирования:

Т.В. Абакумова, Т.П. Генинг, С.О. Генинг, И.И. Антонеева «Ангиогенный потенциал нейтрофилов циркулирующей крови при раке эндометрия» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 339-344.

doi: 10.15789/1563-0625-APO-2163

© Абакумова Т.В. и соавт., 2021

For citation:

T.V. Abakumova, T.P. Gening, S.O. Gening, I.I. Antoneeva "Angiogenic potential of circulating blood neutrophils in endometrial cancer", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 339-344.

doi: 10.15789/1563-0625-APO-2163

DOI: 10.15789/1563-0625-APO-2163

ANGIOGENIC POTENTIAL OF CIRCULATING BLOOD NEUTROPHILS IN ENDOMETRIAL CANCER

Abakumova T.V.^a, Gening T.P.^a, Gening S.O.^a, Antoneeva I.I.^{a, b}

^a Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

^b Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russian Federation

Abstract. Neutrophils play an important role in carcinogenesis, mediating inflammation, immunosuppression and metastasis. A dual role of neutrophils in regulation of angiogenesis has been shown. Endometrial cancer is the most common malignant neoplasm of the female reproductive system. To assess the cellular angiogenic potential, we determined the levels of inflammatory and angiogenic cytokines (VEGF-A, IL-17A, IL-1 β , IL-6) in cell lysate of peripheral blood neutrophils in the patients with endometrial cancer, and with uterine myoma (comparison group). Expression of the nuclear factor- κ B was determined. In nuclear fraction of neutrophils. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was assessed in the studied groups. Statistical processing of the obtained data was carried out using Statistica 10 software. We have not found any significant changes in NLR in endometrial cancer, compared with controls and the uterine myoma groups. Expression of NF- κ B and VEGF was increased as compared to the control for all the studied stages of endometrial cancer and in uterine myoma. There was a change in NF- κ B level in neutrophils, depending on the tumor differentiation grade. A regression relationship was found between the content of VEGF and NF- κ B in neutrophils. We have found increased IL-1 β and IL-6 levels in neutrophils of the uterine myoma patients, and at different stages of endometrial cancer compared with control. The IL-1 β level was higher in neutrophils of the patients with intermediate and high tumor grade, compared to low-grade cases. IL-17A expression in the neutrophil lysate was significantly reduced in uterine myoma and at different stages of endometrial cancer, as compared with controls. There was a moderate inverse correlation between the contents of VEGF and IL-6 in neutrophils ($r = -0.426$, $p = 0.001$); a remarkable inverse relationship between VEGF and IL-17A ($r = -0.615$, $p < 0.001$). The combination of IL-6 and IL-17A levels in the neutrophils lysate (according to the results of multivariate analysis) may be used for the differential diagnosis of endometrial cancer and uterine myoma. Thus, the differences in the expression of inflammatory and angiogenic cytokines included in NF- κ B-dependent signaling, may point to acquisition of pro-tumor functions by neutrophils during the endometrial cancer progression.

Keywords: endometrial cancer, myoma, neutrophils, VEGF-A, IL-17A, IL-1 β , IL-6, NF- κ B-signaling, angiogenesis

Введение

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием женской репродуктивной системы в развитых странах и единственным гинекологическим раком с растущей заболеваемостью (+1,3% в год за последние 10 лет) и смертностью [15, 20]. Нейтрофилы (Нф), являясь наиболее многочисленной популяцией среди лейкоцитов [7], играют важную роль в канцерогенезе, опосредуя воспаление, иммуносупрессию и метастазирование [9, 25]. На сегодня показана двоякая роль Нф в регуляции ангиогенеза. С одной стороны, они инициируют синтез и высвобождение проангиогенных факторов – V α 8, фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), матриксной металлопротеиназы-9, а также цитокинов, в том числе и при РЭ [3, 22]. В то же время, Нф могут секретировать эластазу и α -дефенсины, которые инактивируют проангиогенные факторы [18]. Участие Нф в процессе воспаления реализуется через NF- κ B-сигналинг [13]. Активация NF- κ B-сигналинга в Нф может способствовать стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов [17], способных прямо или косвенно способствовать росту и ми-

грации эндотелиальных клеток [21]. В связи с этим **целью исследования** явилась оценка ангиогенного потенциала нейтрофилов циркулирующей крови при РЭ.

Материалы и методы

Объектом исследования явились Нф циркулирующей крови первичных больных РЭ на стадии I (начальный РЭ) ($n = 27$), и II-III (локализованный РЭ) ($n = 12$) по международной классификации FIGO. Пациентки с миомой тела матки ($n = 20$) служили группой сравнения. Средний возраст пациенток с миомой матки составил $48,8 \pm 6,3$ (41-59) и с РЭ – $60,8 \pm 9,2$ (37-77) лет. В контрольную группу вошли 22 практически здоровых женщин-донора (23-65 лет) (табл. 1).

Уровень воспалительного ответа при прогрессировании РЭ оценивали по отношению нейтрофилов к лимфоцитам (NLR). Кровь забирал стандартным способом у больных после постановки диагноза до начала лечения. Для приготовления лизата Нф клетки выделяли из 5 мл гепаринизированной крови в двойном градиенте плотности фиколл-урографина ($r = 1,117$ и $1,077$ г/мл). Взвесь Нф трижды отмывали физио-

логическим раствором. Чистота фракции Нф составляла 92-94%. Жизнеспособность Нф в тесте с 0,5%-ным трипановым синим составляла 95%. С помощью ИФА в лизате Нф крови определяли уровень IL-17A (ООО «Цитокин»), VEGF-A, IL-1 β , IL-6 (ЗАО «Вектор-Бест-Волга», Россия), в ядерной фракции Нф – экспрессию ядерного фактора NF- κ B (eBioscience, США). Исследование проведено согласно требованиям комиссии по этике ИМЭиФК УлГУ (протокол № 3 от 15.03.2015). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Статистическая значимость различий оценивалась при помощи ANOVA, U-критерия Манна–Уитни. С целью изучения связи между количественными переменными использовался расчет коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки диагностического потенциала изученных показателей использовалась бинарная логистическая регрессия и построение ROC-кривой.

Результаты

Установлено отсутствие значимых изменений NLR (медиана 2,37, IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}) при РЭ по сравнению с показателями в контроле (медиана 2,22, IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}) и в группе сравнения (медиана 2,54, IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}). Экспрессия NF- κ B в ядерной фракции Нф была повышена по сравнению с контролем как при миоме матки (p = 0,0001), так и на всех изученных стадиях РЭ (p = 0,0001 при I стадии РЭ и p = 0,0001 при II-III стадиях РЭ). При II-III стадиях экспрессия NF- κ B в Нф была выше, чем при начальном РЭ (p = 0,006) (табл. 2). Наблюдалась тенденция к повышению уровня NF- κ B в Нф при умеренной и низкой дифференцировке РЭ в сравнении с высокой дифференцировкой (p = 0,089).

В результате проведенного нами исследования выявлено повышение уровня VEGF в лизате Нф при миоме (p = 0,0001) и на начальной стадии РЭ (p = 0,0004) по сравнению с контрольной группой. На II-III стадиях РЭ уровень VEGF в лизате Нф повышался относительно такового в контроле (p = 0,0001), в группе с миомой (p = 0,0001) и с начальной стадией РЭ (p = 0,0001) (табл. 2). Между содержанием VEGF и NF- κ B в Нф наблюдалась регрессионная взаимосвязь (p = 0,001).

Нами выявлено повышение уровня IL-1 β в Нф при миоме матки (p = 0,0001), РЭ I стадии (p = 0,0005) и локализованном РЭ (p = 0,0004) по сравнению с показателями контрольной группы. На I и II-III стадиях РЭ уровень IL-1 β в Нф значимо не отличался от такового при миоме матки (p = 0,140 и p = 0,270 соответственно) (рис. 1). Кроме того, уровень IL-1 β был выше в Нф пациенток с умеренной и низкой диффе-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С РЭ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER INCLUDED IN THE STUDY

Характеристика Characteristic	Число пациенток (%) Number of patients (%)
Средний возраст, медиана 60 лет (IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}; 57,5-64,5), n = 39 (100%) Average age, median 60 years (IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}; 57,5-64,5), n = 39 (100%)	
Стадия FIGO FIGO stage	
1	27 (69,2)
2	7 (17,9)
3	5 (12,8)
Дифференцировка опухоли Tumor differentiation	
высокая high	16 (41,0)
низкая low	5 (12,8)
умеренная moderate	18 (46,2)
Признаки метаболического синдрома Signs of metabolic syndrome	
есть available	23 (58,9)
нет not available	16 (41,1)
ОАК при поступлении: лейкоциты, $\times 10^{12}/л$, медиана 6,64 (IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}; 5,8-7,8); тромбоциты, $\times 10^9/л$, медиана 250 (IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}; 221-317); СОЭ, мм/ч, медиана 22 (IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}; 11-33) General blood test on admission: leukocytes, $\times 10^{12}/l$, median 6.64 (IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}; 5.8-7.8); platelets, $\times 10^9/l$, median 250 (IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}; 221-317); erythrocyte sedimentation rate, mm/h, median 22 (IQR, Q_{0,25}-Q_{0,75}; 11-33)	

ренцировкой опухоли в сравнении с высокой (p = 0,011).

IL-6 в лизате Нф значимо повышался при миоме матки по сравнению с контролем (p = 0,0001). На начальной стадии РЭ уровень IL-6 в лизате Нф был значимо выше такового в контроле (p = 0,0001) и при миоме (p = 0,0007), однако при прогрессировании РЭ уровень IL-6 в лизате Нф был ниже, чем на I стадии (p = 0,0001), и аналогичен уровню при миоме матки (p = 0,9469) (рис. 1). Содержание IL-6 в Нф у пациенток с ме-

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА-κВ И VEGF-A В ЛИЗАТЕ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ ПРИ МИОМЕ ТЕЛА МАТКИ, НАЧАЛЬНОМ И ЛОКАЛИЗОВАННОМ РЭ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. LEVEL OF NUCLEAR FACTOR-κB AND VEGF-A IN BLOOD NEUTROPHIL LYSATE IN MYOMA, INITIAL AND LOCALIZED ENDOMETRIAL CANCER, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группа / Group	Контроль / Control n = 22	Миома матки / Myoma n = 20	I стадия РЭ / Stage I of EC n = 27	II-III стадия РЭ / Stage II-III of EC n = 12
NF-κB, мг/мл NF-κB, mg/ml	0,174 (0,125-0,201)	0,503 (0,482-0,533)	0,413 (0,358-0,599)	0,700 (0,659-0,714)
VEGF, пг/мл VEGF, pg/ml	48,940 (40,989-52,851)	91,358 (78,670-103,759)	78,387 (62,412-92,856)	235,743 (223,478-239,756)

таблицеским синдромом значимо не отличалось от уровня IL-6 в отсутствие синдрома (p = 0,064).

IL-17A в лизате Нф был значимо снижен при миоме матки по сравнению с контролем (p = 0,0001). При начальном РЭ уровень IL-17A в лизате Нф был ниже такового в контроле (p = 0,0001), не отличаясь от показателей при миоме (p = 0,3767). При РЭ II-III стадии экспрессия IL-17A была ниже по сравнению с уровнями в группах контроля, миомы и раннего рака (p = 0,0001, p = 0,0057 и p = 0,0001 соответственно) (рис. 1). Наблюдалась тенденция к снижению экспрессии IL-17A в Нф пациенток с низко- и умеренно-дифференцированным РЭ в сравнении с высокодифференцированным (p = 0,089).

Мы наблюдали умеренную обратную корреляционную связь между содержанием в Нф VEGF и IL-6 (r = -0,426; p = 0,001); заметную обратную связь между VEGF и IL-17A (r = -0,615; p < 0,001).

Обсуждение. NF-κB признан важным анти-апоптотическим фактором транскрипции для Нф при воспалении [24, 27]. Связь между акти-

вацией NF-κB и параметрами воспаления (NOS, IL-6, IL-8, TNFα, CCL2) способствует развитию опухоли [5]. NF-κB участвует в регуляции экспрессии мРНК VEGF [19]. VEGF синтезируется нейтрофилами человека и хранится внутриклеточно в них [1]; он относится к факторам, определяющим проопухолевую (N2) поляризацию нейтрофила [2].

Помимо VEGF, продуцируемые нейтрофилами хемокины и цитокины (CXCL1, CXCL8, IL-17, IL-1β и IL-6) поддерживают ангиогенез опухоли [14]. IL-1β индуцируется и секретируется только при воспалительных сигналах. Индуцированные VEGF / IL-1 гены включают в сайты связывания NF-κB в их промоторах; VEGF-A предпочтительно использует NFAT, а IL-1 использует NF-κB для индуцирования этих генов [23].

При колоректальном раке опухолевые экзосомы способны продлевать выживаемость Нф, индуцируя секрецию в них IL-1β и поляризуя Нф в проопухолевую сторону [8]. Предполагается, что циркулирующий IL-1β влияет на способность Нф формировать внеклеточные ловушки (NETs) [4], а NETs, формирующиеся в условиях стерильного опухоли-индуцированного воспаления, задерживают опухолевые клетки и облегчают процесс метастазирования [16]. Продуцируемые самими Нф IL-1β и IL-6 участвуют в формировании преметастатических ниш, а также кластеров Нф с циркулирующими опухолевыми клетками [26].

При провоспалительных состояниях, к которым относятся и метаболический синдром, и опухолевый процесс, повышаются уровни экспрессии гранулопоэтических цитокинов, таких как G-CSF, GM-CSF и IL-6, что приводит к процессу экстренного гранулопоэза, что способствует прогрессированию опухоли и метастазированию [6].

Провоспалительный IL-17 является критическим медиатором рекрутирования Нф в инвазивный край опухоли, где Нф являются основными источниками MMP-9 и стимулируют проангиогенную активность в клетках рака желудка [11].

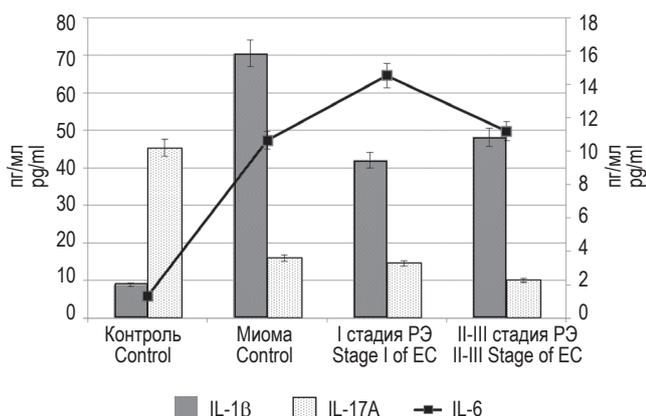


Рисунок 1. Изменение уровня IL-1β, IL-6 и IL-17A в лизате Нф крови при миоме тела матки, начальном и локализованном РЭ

Figure 1. Changes in the level of IL-1β, IL-6 and IL-17A in the blood neutrophil lysate in myoma, primary and localized endometrial cancer

Также по данным Liu G. и соавт. (2017), IL-17A заметно индуцировал экспрессию VEGF и IL-6 в линии мышинных макрофагов Raw264.7 и в фибробластах роговицы мыши [12].

Продуцируемый Нф IL-17A считается проопухолевым, так как индуцирует дифференцировку мезенхимальных клеток в опухоль-ассоциированные фибробласты [10, 28]. В доступной литературе мы не обнаружили результатов оценки уровня IL-17A в Нф при опухолевой патологии тела матки. Снижение уровня IL-17A, возможно, определяется биологическими особенностями опухоли.

В унивариантном анализе логистической регрессии для дифференциальной диагностики между РЭ и миомой матки статистически значимость продемонстрировали показатели IL-6, IL-17A. При их комбинации в мультивариантном анализе оба вносили достоверный вклад в регрессионную модель (IL-6, ОШ 0,390 95% ДИ 0,197-0,773; $p = 0,007$; IL-17A, ОШ 1,429 95% ДИ 1,096-1,856; $p = 0,008$). Площадь под кривой (AUC) такой модели составила 0,911, и РЭ мог быть диагностирован с 83,8% вероятностью (рис. 2).

Таким образом, несмотря на количественное постоянство, функция циркулирующих Нф изменяется в ответ на патологические пролиферативные процессы в теле матки — как доброкачественные, так и злокачественные. При этом реактивные изменения экспрессии VEGF и NF-κB в Нф более выражены при РЭ, чем при доброкачественной патологии. В то же время в

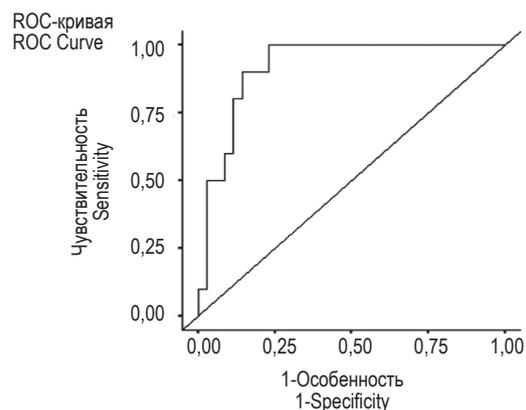


Рисунок 2. ROC-кривая для регрессионной модели дифференциальной диагностики РЭ и миомы тела матки с учетом показателей IL-6, IL-17A

Figure 2. ROC-curve for the regression model of differential diagnosis of endometrial cancer and myoma, taking into account the indicators of IL-6, IL-17A

функциональном профиле Нф при миоме матки и при РЭ наблюдаются значимые различия, в частности, в экспрессии IL-6 и IL-17A. Это предполагает наличие специфических системных эффектов злокачественной опухоли уже на ранних ее стадиях, а также взаимодействия между циркулирующими Нф и клетками опухолевого очага. Различия в экспрессии VEGF, NF-κB, IL-6 и IL-17A в Нф на различных стадиях РЭ могут отражать процессы смещения фенотипа Нф в пролифо-противоопухолевую сторону в процессе прогрессирования заболевания.

Список литературы / References

1. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. Vegf in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 2019, Vol. 176, no. 6, pp. 1248-1264.
2. Giese M.A., Hind L.E., Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood*, 2019, Vol. 133, no. 20, pp. 2159-2167.
3. Girling J.E., Rogers P.A. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis*, 2005, Vol. 8, no. 2, pp. 89-99.
4. Gomes T., Várady C.B.S., Lourenço A.L., Mizurini D.M., Rondon A.M.R., Leal A.C., Gonçalves B.S., Bou-Habib D.C., Medei E., Monteiro R.Q. IL-1β blockade attenuates thrombosis in a neutrophil extracellular trap-dependent breast cancer model. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2088. doi: 10.3389/fimmu.2019.02088.
5. Gupta S.C., Sundaram C., Reuter S., Aggarwal B.B. Inhibiting NF-κB activation by small molecules as a therapeutic strategy. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, Vol. 1799, pp. 775-787.
6. Guthrie G.J., Roxburgh C.S., Richards C.H., Horgan P.G., McMillan D.C. Circulating IL-6 concentrations link tumour necrosis and systemic and local inflammatory responses in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2013, Vol. 109, no. 1, pp. 131-137.
7. Holub K., Busato F., Gouy S., Sun R., Pautier P., Genestie C., Morice P., Leary A., Deutsch E., Haie-Meder C., Biete A., Chargari C. Analysis of systemic inflammatory factors and survival outcomes in endometrial cancer patients staged I-III FIGO and treated with postoperative external radiotherapy. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 5, 1441. doi: 10.3390/jcm9051441.
8. Hwang W.L., Lan H.Y., Cheng W.C., Huang S.C., Yang M.H. Tumor stem-like cell-derived exosomal RNAs prime neutrophils for facilitating tumorigenesis of colon cancer. *J. Hematol. Oncol.*, 2019, Vol. 12, no. 1, 10. doi: 10.1186/s13045-019-0699-4.
9. Jaillon S., Ponzetta A., Di Mitri D., Santoni A., Bonocchi R., Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2020, Vol. 20, no. 9, pp. 485-503.
10. Li S., Cong X., Gao H., Lan X., Li Z., Wang W., Song S., Wang Y., Li C., Zhang H., Zhao Y., Xue Y. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2019, Vol. 38, no. 1, 6. doi: 10.1186/s13046-018-1003-0.

11. Li T.J., Jiang Y.M., Hu Y.F., Huang L., Yu J., Zhao L.Y., Deng H.J., Mou T.Y., Liu H., Yang Y., Zhang Q., Li G.X. Interleukin-17-producing neutrophils link inflammatory stimuli to disease progression by promoting angiogenesis in gastric cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, no. 6, pp. 1575-1585.
12. Liu G., Wu H., Lu P., Zhang X. Interleukin (IL)-17A promotes angiogenesis in an experimental corneal neovascularization model. *Curr. Eye Res.*, 2017, Vol. 42, no. 3, pp. 368-379.
13. McDonald P.P., Bald A., Cassatella M.A. Activation of the NF-kappaB pathway by inflammatory stimuli in human neutrophils. *Blood*. 1997, Vol. 89, no. 9, pp. 3421-3433.
14. Naldini A., Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 2005, Vol. 4, no. 1, pp. 3-8.
15. National cancer institute SEER stat fact sheets: endometrial cancer. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (accessed on 25 February 2020).
16. Palacios-Acedo A.L., Mège D., Crescence L., Dignat-George F., Dubois C., Panicot-Dubois L. Platelets, thrombo-inflammation, and cancer: collaborating with the enemy. *Front. Immunol.*, 2019, no. 10, 1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.
17. Pires B.R.B., Silva R.C.M.C., Ferreira G.M., Abdelhay E. NF-kappaB: two sides of the same coin. *Genes (Basel)*, 2018, Vol. 9, no. 1, 24. doi: 10.3390/genes9010024.
18. Seignez C., Phillipson M. The multitasking neutrophils and their involvement in angiogenesis. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, Vol. 24, no. 1, pp. 3-8.
19. Shibata A., Nagaya T., Imai T., Funahashi H., Nakao A., Seo H. Inhibition of NF-kappaB activity decreases the VEGF mRNA expression in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2002, Vol. 73, no. 3, pp. 237-243.
20. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.*, 2020, Vol. 70, pp. 7-30.
21. Tazzyman S., Lewis C.E., Murdoch C. Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2009, Vol. 90, no. 3, pp. 222-231.
22. Tecchio C., Cassatella M.A. Neutrophil-derived cytokines involved in physiological and pathological angiogenesis. *Chem. Immunol. Allergy*, 2014, Vol. 99, pp. 123-137.
23. Voronov E., Carmi Y., Ron N. Apt. The role IL-1 in tumor-mediated angiogenesis. *Front. Physiol.*, 2014, no. 5, 114. doi: 10.3389/fphys.2014.00114e.
24. Wright H.L., Chikura B., Bucknall R.C., Moots R.J., Edwards S.W. Changes in expression of membrane TNF, NF- κ B activation and neutrophil apoptosis during active and resolved inflammation. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, Vol. 70, pp. 537-543.
25. Wu L., Saxena S., Singh R.K. Neutrophils in the tumor microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020, Vol. 1224, pp. 1-20.
26. Wu M., Ma M., Tan Z., Zheng H., Liu X. Neutrophil: a new player in metastatic cancers. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, 565165. doi: 10.3389/fimmu.2020.565165.
27. Xing Y., Wang X., Jameson S.C., Hogquist K.A. Late stages of T cell maturation in the thymus involve NF- κ B and tonic type I interferon signaling. *Nat. Immunol.*, 2016, Vol. 17, pp. 565-573.
28. Zhang J., Ji C., Li W., Mao Z., Shi Y., Shi H., Ji R., Qian H., Xu W., Zhang X. Tumor-educated neutrophils activate mesenchymal stem cells to promote gastric cancer growth and metastasis. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2020, no. 8, 788. doi: 10.3389/fcell.2020.00788.

Авторы:

Абакумова Т.В. – к.б.н., доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Генинг Т.П. – д.б.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Генинг С.О. – ассистент кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Антонеева И.И. – д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; заведующая гинекологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия

Authors:

Abakumova T.V., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Gening T.P., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Gening S.O., Assistant Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

Antoneeva I.I., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Oncology and Radiology, Ulyanovsk State University; Head of the Gynecological Department, Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russian Federation

Поступила 25.11.2020
Принята к печати 10.01.2021

Received 25.11.2020
Accepted 10.01.2021