

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • ТОМ 17 • № 1

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 1

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-niig.ru.





Вклад внеклеточных ловушек нейтрофилов в протромботическое состояние и прогрессию опухоли у онкогинекологических пациенток

Е.В. Слуханчук¹, В.О. Бицадзе¹, А.Г. Солопова¹, Д.Х. Хизроева¹,
Н.Д. Дегтярева¹, Д.В. Щербаков¹, Ж.-К. Гри^{1,2}, И. Элалами^{1,3,4}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

³Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁴Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

Для контактов: Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Резюме

Введение. Одной из ведущих причин в структуре смертности онкологических пациентов являются тромботические осложнения. В недавних исследованиях было показано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) участвуют в активации свертывания, способствуют инициации и прогрессированию тромбоза. Помимо этого, активно изучается вклад NETs в прогрессию опухоли и метастазирование.

Цель: оценка прокоагулянтной активности NETs у онкогинекологических пациенток.

Материалы и методы. С апреля 2020 г. по октябрь 2022 г. проведено проспективное контролируемое интервенционное нерандомизированное исследование с участием 120 женщин. В основную группу вошли 87 пациенток в возрасте от 32 до 72 лет со злокачественными новообразованиями женских половых органов и молочных желез, госпитализированных в стационар для планового оперативного лечения или проведения химиотерапии: рак тела матки (подгруппа 1; n = 18), рак яичников (подгруппа 2; n = 26), рак шейки матки – аденокарцинома цервикального канала (подгруппа 3; n = 13), рак молочной железы (подгруппа 4; n = 30). Контрольную группу составили 33 здоровые женщины в возрасте от 32 до 68 лет. У всех женщин в плазме крови были оценены концентрации цитруллинированного гистона H3 (англ. citrullinated histone H3, citH3), антигена миелопероксидазы (МПО:Аг), D-димера и комплексов тромбин–анти тромбин (ТАТ).

Результаты. Выраженность процессов нетоза, оцененная у онкологических пациенток в концентрациях citH3 ($2,5 \pm 0,7$ нг/мл, $1,9 \pm 0,8$ нг/мл, $2,5 \pm 0,7$ нг/мл, $0,7 \pm 0,5$ нг/мл в четырех подгруппах, соответственно) и МПО:Аг ($29,5 \pm 13,1$ нг/мл, $12,8 \pm 3,7$ нг/мл, $22,8 \pm 8,7$ нг/мл, $6,6 \pm 2,5$ нг/мл в четырех подгруппах, соответственно), оказалась достоверно выше по сравнению с женщинами контрольной группы (соответственно, $0,3 \pm 0,1$ нг/мл; $p = 0,0001$ и $2,5 \pm 0,2$ нг/мл; $p = 0,0001$). Параллельно повышению маркеров нетоза в зависимости от стадии заболевания происходило и нарастание концентрации маркеров активации гемостаза – D-димера ($1,7 \pm 0,6$ мкг/мл, $2,0 \pm 0,7$ мкг/мл, $1,4 \pm 0,5$ мкг/мл, $1,5 \pm 0,7$ мкг/мл в четырех подгруппах, соответственно) и комплексов ТАТ ($729,8 \pm 43,9$ пг/мл, $794,1 \pm 164,8$ пг/мл, $636,2 \pm 149,5$ пг/мл, $699,6 \pm 165,7$ пг/мл в четырех подгруппах, соответственно), превышая их содержание в контрольной группе (соответственно, $0,4 \pm 0,1$ мкг/мл; $p = 0,0001$ и $362,3 \pm 0,1$ пг/мл; $p = 0,0001$). Максимальные значения показателей приходились на более поздние стадии по Международной классификации стадий злокачественных новообразований (англ. tumor, nodus, metastasis, TNM). Выявлена достоверная корреляция уровня ТАТ от содержания citH3 ($r = 0,586$; $p = 0,04$) и МПО:Аг ($r = 0,631$; $p = 0,04$).

Заключение. Опухолевая ткань создает условия, стимулирующие нейтрофилы к высвобождению NETs, которые, в свою очередь, не только способствуют созданию прокоагулянтного состояния, но также, возможно, являются одним из факторов, обеспечивающих прогрессию опухоли и метастазирование. Разработка таргетной терапии, направленной на NETs, потенциально способна оказать влияние на систему гемостаза у онкологических пациентов и снизить интенсивность опухолевого роста и метастазирования.

Ключевые слова: нейтрофилы, внеклеточные ловушки нейтрофилов, NETs, миелопероксидаза, МПО, D-димер, цитруллинированный гистон H3, citH3, рак

Для цитирования: Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Дегтярева Н.Д., Щербаков Д.В., Гри Ж.-К., Элалами И., Макацария А.Д. Вклад внеклеточных ловушек нейтрофилов в протромботическое состояние и прогрессию опухоли у онкогинекологических пациенток. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):53–64. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.385>.

An impact of neutrophil extracellular traps to the prothrombotic state and tumor progression in gynecological cancer patients

Ekaterina V. Slukhanchuk¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Antonina G. Solopova¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Natalia D. Degtyareva¹, Denis V. Shcherbakov¹, Jean-Christophe Gris^{1,2}, Ismail Elalamy^{1,3,4}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France

³Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁴Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France

Corresponding author: Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Abstract

Introduction. One of the leading causes in the mortality pattern of cancer patients is accounted for by thrombotic complications. Recent studies have shown that neutrophil extracellular traps (NETs) are involved in the activation of coagulation, contribute to the initiation and progression of thrombosis. In addition, NET-related effect on tumor progression and metastasis has been actively studied.

Aim: to evaluate NET-related procoagulant activity in gynecological cancer patients.

Materials and Methods. From April 2020 to October 2022, a prospective controlled interventional non-randomized study was conducted with 120 women. The main group included 87 patients aged 32 to 72 years with malignant neoplasms of the female genital organs and mammary glands who were hospitalized for elective surgical treatment or chemotherapy: uterine body cancer (subgroup 1; n = 18), ovarian cancer (subgroup 2; n = 26), cervical cancer – adenocarcinoma of the cervical canal (subgroup 3; n = 13), breast cancer (subgroup 4; n = 30). The control group consisted of 33 healthy women aged 32 to 68 years. In all women, plasma concentrations of citrullinated histone H3 (citH3), myeloperoxidase antigen (MPO:Ag), D-dimer, and thrombin–antithrombin (TAT) complexes were evaluated.

Results. The magnitude of NETosis in cancer patients, assessed by level of citH3 (2.5 ± 0.7 ; 1.9 ± 0.8 ; 2.5 ± 0.7 ; 0.7 ± 0.5 ng/ml in four subgroups, respectively) and MPO:Ag (29.5 ± 13.1 ; 12.8 ± 3.7 ; 22.8 ± 8.7 ; 6.6 ± 2.5 ng/ml in four subgroups, respectively) was significantly higher compared to women in the control group (0.3 ± 0.1 ng/ml; $p = 0.0001$ and 2.5 ± 0.2 ng/ml; $p = 0.0001$). In parallel with increased NETosis markers in accordance with the disease stage, there was an increase in the concentration of hemostasis activation markers – D-dimer (1.7 ± 0.6 ; 2.0 ± 0.7 ; 1.4 ± 0.5 ; 1.5 ± 0.7 $\mu\text{g/ml}$ in four subgroups, respectively) and TAT complexes (729.8 ± 43.9 ; 794.1 ± 164.8 ; 636.2 ± 149.5 ; 699.6 ± 165.7 pg/ml in four subgroups, respectively) exceeding their level in the control group (respectively, 0.4 ± 0.1 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0.0001$ and 362.3 ± 0.1 pg/ml; $p = 0.0001$). The maximum values of parameters occurred at later stages according to the Classification of Malignant Tumours (tumor, nodus, metastasis, TNM). A significant correlation between TAT level and the concentrations of citH3 ($r = 0.586$; $p = 0.04$) and MPO:Ag was revealed ($r = 0.631$; $p = 0.04$).

Conclusion. Tumor tissue creates milieu that stimulates NETs release, which, in turn, not only contribute to the creating a procoagulant state, but also might act as one of the factors that ensure tumor progression and metastasis. The development of targeted therapies acting on NETs has a potential to affect hemostasis in cancer patients and reduce rate of tumor growth and metastasis.

Keywords: neutrophils, neutrophil extracellular traps, NETs, myeloperoxidase, MPO, D-dimer, citrullinated histone H3, citH3, cancer

For citation: Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Solopova A.G., Khizroeva J.Kh., Degtyareva N.D., Shcherbakov D.V., Gris J.-K., Elalamy I., Makatsariya A.D. An impact of neutrophil extracellular traps to the prothrombotic state and tumor progression in gynecological cancer patients. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):53–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.385>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) являются участниками нового прокоагулянтного механизма и выступают в роли связующего звена между процессами воспаления и тромбоза у онкологических пациентов.
- ▶ Как было показано в экспериментах, опухоль стимулирует нейтрофилы к высвобождению NETs, что в дальнейшем реализуется в активации коагуляции и может являться одним из факторов, обеспечивающих метастазирование.

Что нового дает статья?

- ▶ У онкогинекологических пациенток опухолевая ткань создает условия, стимулирующие нейтрофилы к высвобождению NETs, которые, в свою очередь, способствуют созданию прокоагулянтного состояния и облегчают метастазирование.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Разработка терапии, направленной на NETs, потенциально способна оказать влияние на систему гемостаза у онкологических пациентов и снизить интенсивность процессов метастазирования. NETs могут выступать в роли мишени для разработки новых подходов к тромбопрофилактике.
- ▶ Определение маркеров нетоза является потенциальным скринингом начальных нарушений в системе гемостаза в тех ситуациях, когда основные тесты лабораторной оценки еще не изменены.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Neutrophil extracellular traps (NETs) are the players in a new procoagulant mechanism and act as a link between the processes of inflammation and thrombosis in cancer patients.
- ▶ Experiments have shown that the tumor stimulates neutrophils to release NETs, which is further executed via activated coagulation and may be one of the factors accounting for metastasis.

What are the new findings?

- ▶ Tumor tissue in oncogynecological patients creates conditions that stimulate neutrophils to release NETs, which, in turn, contribute to the shaping procoagulant state and facilitate metastasis.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The development of therapy aimed at NETs has a potential to influence hemostasis in cancer patients and reduce the intensity of metastasis processes. NETs can act as a target for developing new approaches to thromboprophylaxis.
- ▶ Determining NETosis markers is a potential screening approach for initial hemostasis disorders when the first line tests of laboratory assessment have not been changed yet.

Введение / Introduction

Гиперкоагуляция сопутствует онкологическому процессу, прогрессии опухоли, метастазированию, увеличивает риск венозного тромбоза, который является второй по значимости причиной смерти у онкологических пациентов [1]. С другой стороны, тромбопрофилактика, профилактическое использование антикоагулянтов у онкологических пациентов имеет большой потенциал для снижения риска тромбоза, что приводит к улучшению выживаемости [2]. Однако использование антикоагулянтов остается серьезной проблемой из-за различий в частоте венозных тромбозов среди пациентов и высокого риска кровотечения, связанного с их применением [3]. Существует необходимость в углублении понимания патогенеза гиперкоагуляции у онкологических больных с целью разработки новых противотромботических стратегий.

Недавно было показано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), генерируемые активированными нейтрофилами, состоящие из внеклеточной ДНК, гистонов, цитоплазматических белков и белков гранул нейтрофилов, являются участниками нового прокоагулянтного механизма и рассматриваются как связующее звено между процессами воспаления и тромбоза [4]. Внеклеточная ДНК в составе NETs способствует активации коагуляции через внутренний путь [5], а гистоны индуцируют активацию тромбоцитов и эритроцитов. Воспаление всегда сопутствует опухолевому процессу

[6]. В одном из исследований было показано, что нейтрофилы усиливают синтез NETs на фоне опухолевого процесса у мышей и принимают непосредственное участие в тромбообразовании [7]. В другом исследовании на животных было продемонстрировано, что образование NETs сопутствует рак-ассоциированной дисфункции органов [8]. Таким образом, целью данного исследования явилась оценка прокоагулянтной активности NETs у онкогинекологических пациенток. Результаты подтвердили гипотезу о том, что опухолевый рост стимулирует нейтрофилы к высвобождению NETs у онкогинекологических пациенток, что в дальнейшем реализуется в активации коагуляции и может являться одним из факторов, обеспечивающих метастазирование.

Цель: оценка прокоагулянтной активности NETs у онкогинекологических пациенток.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

В проспективном контролируемом интервенционном нерандомизированном исследовании, проведенном в период с апреля 2020 г. по октябрь 2022 г., приняли участие 120 женщин. Среди них было 87 пациенток в возрасте от 34 лет до 72 лет, госпитализированных с целью проведения планового оперативного лечения или курса химиотерапии в Университетской клинической больнице № 4 Сеченовского Университе-

та и ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (основная группа), и 33 участницы в возрасте от 32 до 68 лет, которые были набраны из числа персонала стационаров (контрольная группа).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения (основная группа): возраст старше 18 лет; диагноз при поступлении – злокачественные новообразования яичников, тела матки, шейки матки и молочных желез, подтвержденный данными инструментального, лабораторного и клинического обследования; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения (контрольная группа): возраст старше 18 лет; без активного рака и онкологических заболеваний, тромбозов и тромбоемболий, хронических воспалительных заболеваний в анамнезе; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения (для обеих групп): возраст младше 18 лет; наличие активного инфекционного и/или воспалительного процесса; сердечно-сосудистые заболевания, тяжелое течение; сахарный диабет в стадии декомпенсации; хронические заболевания печени и почек в стадии обострения; другие сопутствующие онкологические заболевания; тромбоемболические осложнения, сопутствующие коагулопатии и тромбоцитопатии; прием антикоагулянтов и антиагрегантов; тромботический или геморрагический синдром на момент обследования; отказ от участия в исследовании.

Группы обследованных / Patients groups

В основную группу вошли пациентки со злокачественными заболеваниями молочных желез и женских половых органов стадий I–III: рак тела матки (подгруппа 1; $n = 18$, из них на стадии 1 TNM (англ. tumor, nodus, metastasis) – 7 пациенток, на стадии 2 TNM – 5 пациенток, на стадии 3 TNM – 6 пациенток), рак яичников (подгруппа 2; $n = 26$, из них на стадии 1 TNM – 11 пациенток, на стадии 2 TNM – 5 пациенток, на стадии 3 TNM – 10 пациенток), рак шейки матки – аденокарцинома цервикального канала (подгруппа 3; $n = 13$; все на стадии 1 TNM), рак молочной железы (подгруппа 4; $n = 30$, из них на стадии 1 TNM – 9 пациенток, на стадии 2 TNM – 6 пациенток, на стадии 3 TNM – 7 пациенток, на стадии 4 TNM – 8 пациенток). В контрольную группу вошли 33 здоровые женщины.

Методы исследования / Study methods

Образцы плазмы получали путем венопункции у всех пациенток однократно при поступлении в отделение (до оперативного лечения, до назначения антикоагулянтов, до начала курса химиотерапии) и хранили при температуре -80°C после центрифугирования.

Отбор проб крови натошак сухой стерильной иглой из локтевой вены производили в пластиковую пробирку с антикоагулянтом в соотношении 9:1. Раствор 3,8 % трехзамещенного цитрата натрия использовали в качестве антикоагулянта.

Определение маркеров нетоза / Assessing NETosis markers

Для определения концентрации в плазме крови антигена миелопероксидазы человека (МПО:Ag) использовали набор для иммуноферментного анализа (ИФА) Hycult Biotech (Нидерланды), в соответствии с которым нормальный референтный уровень МПО:Ag составляет $2,56 \pm 0,33$ нг/мл.

Определение в плазме крови цитруллинированного гистона H3 (англ. citrullinated histone H3, citH3) выполняли с помощью набора для ИФА Citrullinated Histone H3 ELISA Kit (Cayman Chemical, Ann Arbor, США).

Определение маркеров тромбинемии и фибринообразования / Assessing markers of thrombinemia and fibrin formation

Определение маркеров тромбинемии – комплексов тромбин–антитромбин (TAT) проводили иммуноферментным способом с помощью набора Siemens Healthineers Enzygnost™ TAT MicroKit (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия) иммуноферментным способом на спектрофотометре Boehringer ELISA-Photometr (Boehringer, Германия).

Содержание D-димера измеряли с помощью коммерческого иммуноанализа (TECHNOLEIA®, Австрия, реагент Techoclone). Концентрацию D-димера > 250 нг/мл считали патологической в соответствии с данными производителя.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проводили с учетом требований Хельсинской декларации. Пациентки после получения исчерпывающей информации подписывали информированное согласие.

Статистический анализ / Statistical analysis

Обработку данных осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

Статистическая обработка данных включала в себя расчёт описательных статистик: средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (SD), минимального и максимального значений лабораторных показателей.

Оценка на нормальность распределения проводилась при помощи теста Харке–Бера (Jarque–Bera test). Нулевая гипотеза H_0 о том, что остатки значений рассматриваемых показателей групп участников имеют нормальное распределение, была нами отклонена на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Непараметрическая оценка и сравнение значений показателей между группами пациенток была проведена при помощи критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок (Mann–Whitney U-test). Нулевая гипотеза H_0 была сформулирована нами как отсутствие различий между группами пациенток. H_0 отклонялась во всех случаях при уровнях значимости $p \leq 0,05$.

При изучении связей между переменными с точки зрения отражения соответствующих причинно-следственных отношений между значениями МПО:Аг и citH3 проводили расчет ρ – коэффициента ранговой корреляции Спирмена (англ. Spearman Rank Order Correlations) с фиксацией уровня значимости коэффициента в корреляционной матрице на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты / Results

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных / Clinical and anamnestic characteristic

Клинико-anamnestические данные обследованных участниц исследования представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics.

Показатель Parameter	Онкологические пациентки (основная группа) Cancer patients (main group) n = 87				Контрольная группа Control group n = 33
	Рак тела матки (подгруппа 1) Uterine cancer (subgroup 1) n = 18	Рак яичников (подгруппа 2) Ovarian cancer (subgroup 2) n = 26	Рак шейки матки (подгруппа 3) Cervical cancer (subgroup 3) n = 13	Рак молочной железы (подгруппа 4) Breast cancer (subgroup 4) n = 30	
Возраст, лет, M ± SD Age, years, M ± SD Min–max	52,2 ± 7,8* 40–67	55,7 ± 8,1* 42–68	48,2 ± 12,1 34–72	46,6 ± 6,0 36–61	45,4 ± 10,9 30–68
Концентрация ТАТ, пг/мл, M ± SD TAT concentration, pg/ml, M ± SD Min–max	729,8 ± 43,9* 486–987	794,1 ± 164,3* 467–1002	636,2 ± 149,5* 478–907	699,6 ± 165,7* 465–974	362,3 ± 0,2 323–440
Концентрация D-димера, мкг/мл, M ± SD D-dimer concentration, µg/ml, M ± SD Min–max	1,7 ± 0,6* 0,9–2,9	2,0 ± 0,7* 0,6–3,0	1,4 ± 0,5* 0,7–2,5	1,5 ± 0,7* 0,4–2,7	0,4 ± 0,1 0,2–0,6
Концентрация citH3, нг/мл, M ± SD citH3 concentration, ng/ml, M ± SD Min–max	2,6 ± 0,7* 1,1–3,5	1,9 ± 0,8* 1,0–3,5	2,5 ± 0,7* 0,9–3,2	0,7 ± 0,5* 0,1–2,1	0,3 ± 0,1 0,1–0,6
Концентрация МПО:Аг, нг/мл, M ± SD MPO: Ag concentration, ng/ml, M ± SD Min–max	29,5 ± 13,1* 12,0–51,0	12,8 ± 3,7* 9,1–21,5	22,8 ± 8,7* 8,1–31,0	6,6 ± 2,5* 3,4–12,9	2,5 ± 0,2 2,2–2,8
Стадия TNM TNM stage	1TNM (n = 7) 2TNM (n = 5) 3TNM (n = 6)	1TNM (n = 11) 2TNM (n = 5) 3TNM (n = 10)	1TNM (n = 13)	1TNM (n = 9) 2TNM (n = 6) 3TNM (n = 7) 4TNM (n = 8)	нет

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; ТАТ – комплексы тромбин–анти тромбин; citH3 – цитруллинированный гистон H3, МПО:Аг – антиген миелопероксидазы человека; TNM – стадирование.

Note: * $p < 0,05$ – significant differences compared to the control group; TAT – thrombin–antithrombin complexes; citH3 – citrullinated histone H3; MPO:Ag – human myeloperoxidase antigen; TNM (tumor, nodus, metastasis) – staging.

Интенсивность нетоза у онкогинекологических пациенток / NETosis intensity in oncogynecological patients

Для оценки интенсивности нетоза у онкогинекологических пациенток определяли концентрации его маркеров – МПО:Аг и citH3. Было показано, что содержание обоих маркеров было значительно выше у онкологических пациенток, чем у здоровых лиц (**табл. 1, рис. 1, 2**).

Активация гемостаза у онкогинекологических пациенток / Hemostasis activation in oncogynecological patients

При анализе уровней D-димера и ТАТ у онкогинекологических пациенток выявлено их достоверное повышение в сравнении с контрольной группой и нарастание показателей с ростом стадии по TNM (**рис. 3, 4**).

При последующем корреляционном анализе выявлена достоверная корреляция повышения концентрации комплексов ТАТ от концентрации citH3 и МПО:Аг (**табл. 2, 3**).

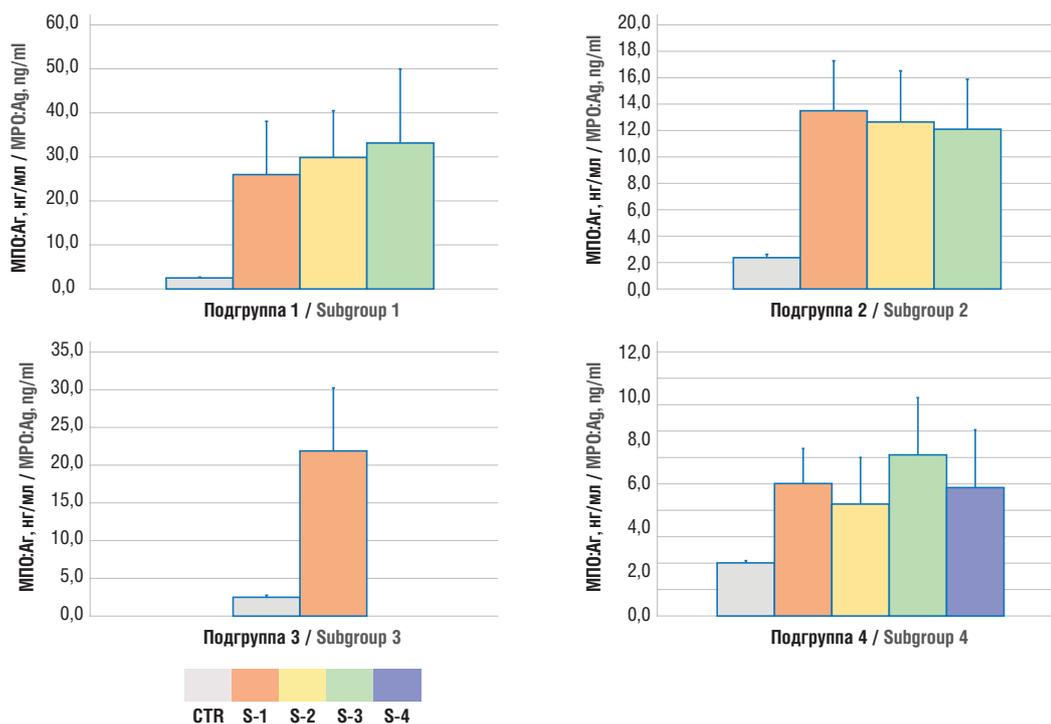


Рисунок 1. Содержание антигена миелопероксидазы человека (МПО:Аг) в плазме крови.

Примечание: подгруппа 1 – рак тела матки; подгруппа 2 – рак яичников; подгруппа 3 – рак шейки матки; подгруппа 4 – рак молочной железы; CTR – контрольная группа; S1-4 – стадии TNM 1-4.

Figure 1. Plasma level of human myeloperoxidase antigen (MPO:Ag).

Note: subgroup 1 – uterine body cancer; subgroup 2 – ovarian cancer; subgroup 3 – cervical cancer; subgroup 4 – breast cancer; CTR – control group; S1-4 – TNM stages 1-4.

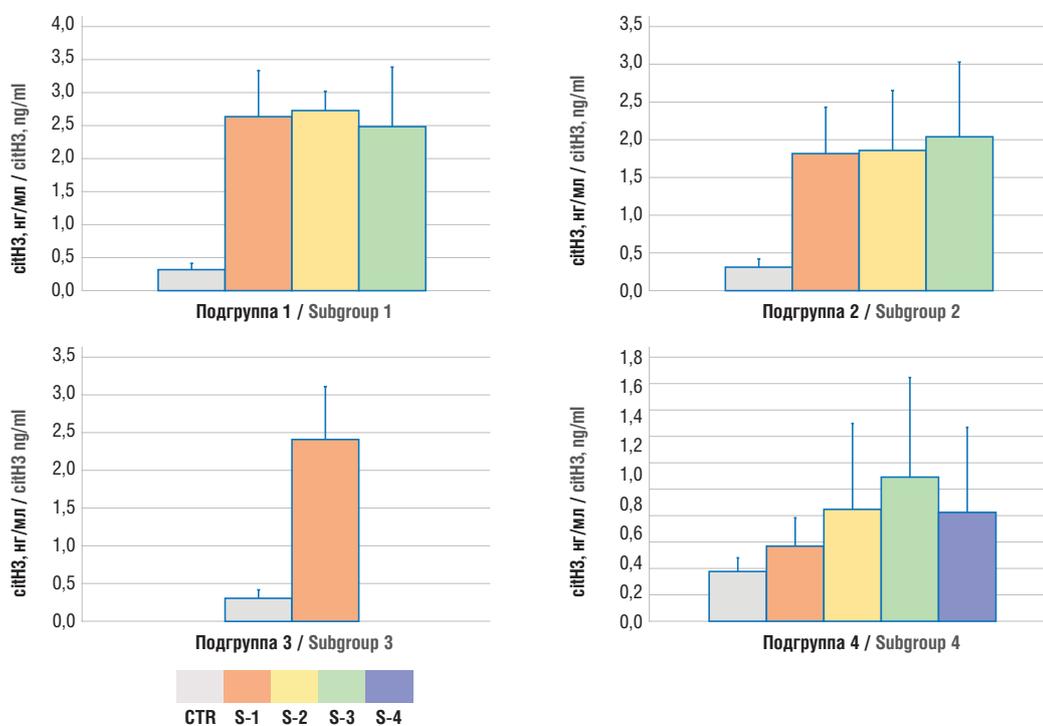


Рисунок 2. Содержание цитруллинированного гистона H3 (citH3) в плазме крови.

Примечание: подгруппа 1 – рак тела матки; подгруппа 2 – рак яичников; подгруппа 3 – рак шейки матки; подгруппа 4 – рак молочной железы; CTR – контрольная группа; S1-4 – стадии TNM 1-4.

Figure 2. Plasma level of citrullinated histone H3 (citH3).

Note: subgroup 1 – uterine body cancer; subgroup 2 – ovarian cancer; subgroup 3 – cervical cancer; subgroup 4 – breast cancer; CTR – control group; S1-4 – TNM stages 1-4.

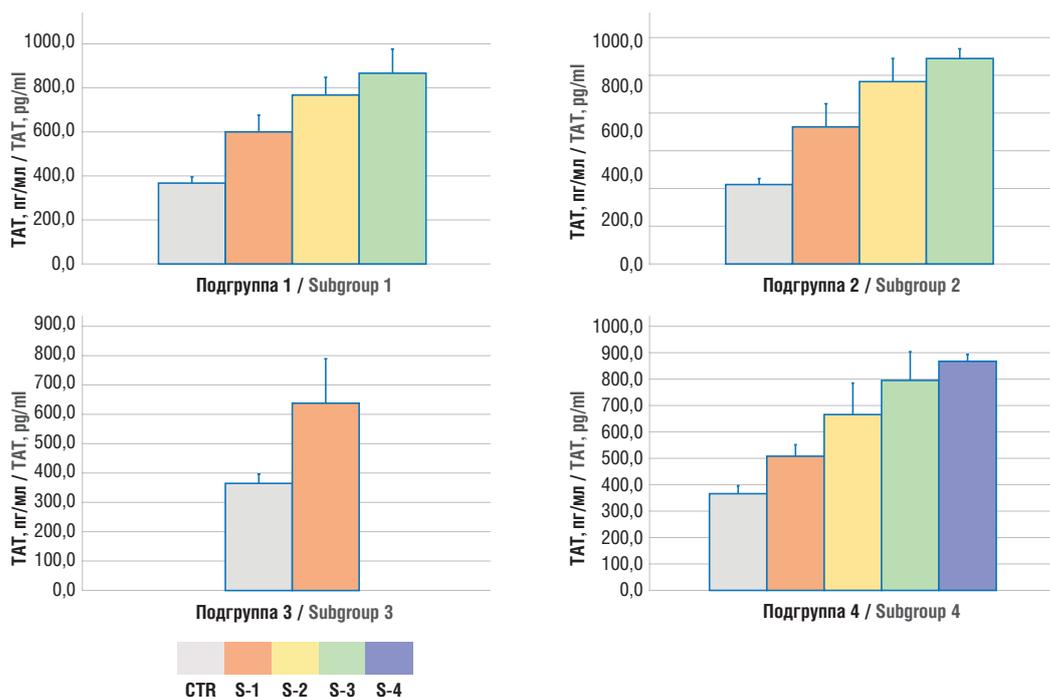


Рисунок 3. Содержание комплексов тромбин–анти тромбин (ТАТ) в плазме крови.

Примечание: подгруппа 1 – рак тела матки; подгруппа 2 – рак яичников; подгруппа 3 – рак шейки матки; подгруппа 4 – рак молочной железы; CTR – контрольная группа; S1-4 – стадии TNM 1-4.

Figure 3. Plasma level of thrombin–antithrombin (TAT) complexes.

Note: subgroup 1 – uterine body cancer; subgroup 2 – ovarian cancer; subgroup 3 – cervical cancer; subgroup 4 – breast cancer; CTR – control group; S1-4 – TNM stages 1-4.

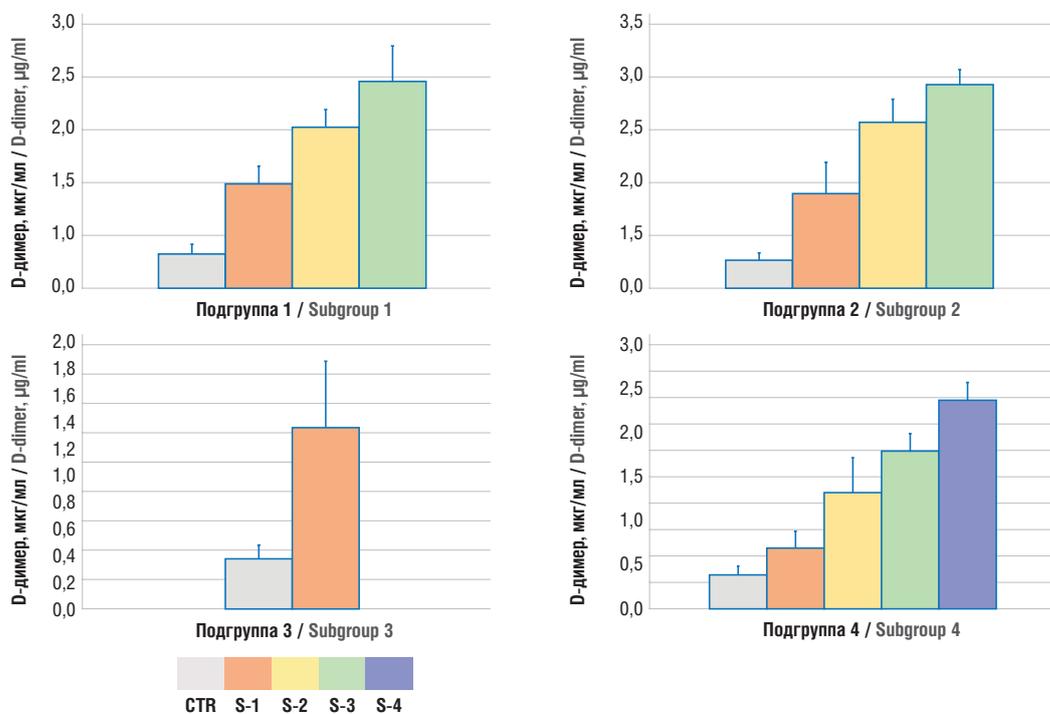


Рисунок 4. Содержание D-димера в плазме крови.

Примечание: подгруппа 1 – рак тела матки; подгруппа 2 – рак яичников; подгруппа 3 – рак шейки матки; подгруппа 4 – рак молочной железы; CTR – контрольная группа; S1-4 – стадии TNM 1-4.

Figure 4. Plasma D-dimer level.

Note: subgroup 1 – uterine body cancer; subgroup 2 – ovarian cancer; subgroup 3 – cervical cancer; subgroup 4 – breast cancer; CTR – control group; S1-4 – TNM stages 1-4.

Таблица 2. Корреляции между содержанием маркеров нетоза (citH3 и МПО:Аг) и комплексов тромбин–анти тромбин (ТАТ) и D-димера.**Table 2.** Correlations between NETosis markers (citH3 and MPO:Ag), thrombin–antithrombin complex (TAT) and D-dimer levels.

Показатель Parameter	Концентрация ТАТ, пг/мл TAT level, pg/ml		Концентрация D-димера, нг/мл D-dimer level, ng/ml	
	r	p	r	p
Концентрация citH3, нг/мл citH3 level, ng/ml	0,585644	p = 0,04	0,415624	p > 0,05
Концентрация МПО:Аг, нг/мл MPO:Ag level, ng/ml	0,630720	p = 0,04	0,472069	p > 0,05

Таблица 3. Корреляционная матрица между концентрациями маркеров нетоза (citH3 и МПО:Аг) и комплексов тромбин–анти тромбин (ТАТ) и D-димера (по Спирмену).**Table 3.** A correlation matrix between the concentrations of NETosis markers (citH3 and MPO:Ag), thrombin–antithrombin complexes (TAT) and D-dimer (according to Spearman).

Кoeffициент ранговой корреляции Спирмена / Spearman's rank correlation coefficient p < 0,04000				
Показатель Parameter	ТАТ, пг/мл TAT, pg/ml	D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	citH3, нг/мл citH3, ng/ml	МПО:Аг, нг/мл MPO:Ag, ng/ml
ТАТ, пг/мл TAT, pg/ml	1,00	0,90	0,59	0,63
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	0,90	1,00	0,42	0,47
citH3, нг/мл citH3, ng/ml	0,59	0,42	1,00	0,82
МПО:Аг, нг/мл MPO:Ag, ng/ml	0,63	0,47	0,82	1,00

Обсуждение / Discussion

Гиперкоагуляция значительно увеличивает летальность у онкологических больных [9]. О взаимосвязи между раком и тромбозом известно еще со времен Армана Труссо, который описал взаимосвязь идиопатического венозного тромбоза с латентными опухолями. В недавних исследованиях было показано, что NETs участвуют в активации свертывания, способствуют инициации и прогрессированию тромбоза. Помимо этого, активно изучается вклад NETs в прогрессию опухоли и метастазирование.

Впервые NETs были описаны в 2004 г. [10]. NETs высвобождаются из активированных нейтрофилов в процессе нетоза, который первоначально был признан защитным механизмом для организма хозяина. NETs являются производными активированных нейтрофилов и состоят из нитей ДНК и гистонов, которые захватывают и удерживают различные патогены до их уничтожения с помощью белков-ферментов, входящих в состав NETs [11].

Однако впоследствии нетоз стали определять и при асептическом воспалении [4, 12, 13]. Была продемонстрирована роль NETs в таких аутоиммунных заболеваниях, как псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит [14–16]. NETs также принимают участие в патогенезе тромбоза при сахарном диабете, атеросклерозе и васкулитах [17–19].

NETs различными путями оказывают влияние на систему гемостаза, участвуя в создании прокоагу-

лянтного состояния, нарушая работу антикоагулянтов и фибринолиз [20]. При стимуляции нейтрофилов мышью с раком молочной железы и хроническим миеломным лейкозом повышался синтез NETs с последующей активацией гемостаза [21].

Многочисленные механизмы влияния NETs суммированы в **таблице 4**.

В настоящем исследовании продемонстрирована роль NETs в активации системы свертывания у онкогинекологических пациенток с опухолями тела матки, шейки матки, яичников и молочной железы. В исследовании были оценены концентрации маркеров нетоза, таких как концентрации МПО:Аг и citH3 у онкогинекологических пациенток с различными источниками опухолей на разных стадиях заболевания. Одновременно исследовали содержание D-димера и комплексов ТАТ. В нашем исследовании отмечено повышенное формирование NETs, а именно, достоверное повышение концентрации маркеров нетоза МПО:АГ и citH3 у онкологических пациентов, в большей степени на поздних стадиях ТММ. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что повышение опухолевой нагрузки вызывает усиленное образование NETs. Параллельно повышению маркеров нетоза в зависимости от стадии заболевания происходило и нарастание концентрации маркеров активации гемостаза (D-димера и комплексов ТАТ). Выявлена достоверная корреляция между уровнем ТАТ от содержанием citH3 и МПО:Аг.

Роль NETs в процессе опухолевого роста в последние годы активно изучается. Доказано, что клетки-

Таблица 4. Прокоагулянтные и антифибринолитические эффекты внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs).

Table 4. Procoagulant and antifibrinolytic effects of neutrophil extracellular traps (NETs).

Структуры NETs NETs constituents	Влияние на звенья гемостаза Effects on hemostasis arms
ДНК NETs NETs DNA	<p>ДНК NETs запускает коагуляционный каскад по внутреннему пути, который при патологических состояниях с массивным выбросом ДНК в результате повреждения и гибели клеток выходит на передний план в патогенезе тромбоза [22]. Отрицательно заряженные поверхности повышают активацию инициатора этого пути фактора (F) XII (FXII) [23]. NETs DNA triggers a coagulation cascade in intrinsic pathway, which, under pathological conditions with a massive DNA release due to cell damage and death, comes to the front line in the pathogenesis of thrombosis [22]. Negatively charged surfaces increase the activation of the factor (F) XII (FXII) initiator of this pathway [23]</p> <p>ДНК NETs выступает в качестве кофактора для тромбин-зависимой активации фактора XI [24] и способствует успешному протеканию реакций внешнего пути, связанного с тканевым фактором [25]. NETs DNA acts as a cofactor for thrombin-dependent activation of factor XI [24] and contributes to successful progression of reactions of the extrinsic pathway associated with tissue factor [25]</p> <p>ДНК NETs повышает формирование комплексов тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена-1 (англ. inhibitor of plasminogen activator-1, PAI-1) [26]. NETs DNA enhances the formation of complexes between tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) [26]</p> <p>ДНК NETs снижает интенсивность синтеза плазмина из плазминогена под действием активатора плазминогена тканевого типа (англ. tissue plasminogen activator, tPA) на поверхности тромба [27]. NETs DNA reduces the intensity of plasmin synthesis from plasminogen acted upon by tissue-type plasminogen activator (tPA) on the thrombus surface [27]</p> <p>ДНК NETs связывает белки, ответственные за деградацию фибрина и уменьшает их выделение фибриновыми тромбами [28], а также проникает в нити фибрина и блокирует плазмин-опосредованный лизис тромба. NETs DNA binds proteins responsible for fibrin degradation and reduces their release by fibrin clots [28], as well as also penetrates fibrin strands and blocks plasmin-mediated clot lysis</p>
Гистоны NETs NETs histones	<p>Гистоны NETs разрушают антикоагулянтный барьер эндотелия путем формирования отверстий в фосфолипидных мембранах с нарушением ионообмена [29, 30]. В процессе активации эндотелия и его гибели [31] происходит выделение H₂O₂, далее стимулирующей нетоз [32]. Находящиеся в эндотелии тельца Вейбеля–Паладе подвергаются экзоцитозу совместно с фактором фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF). NETs histones destroy endothelium anticoagulant barrier by forming holes in phospholipid membranes with impaired ion exchange [29, 30]. In the process of endothelial activation and death [31], H₂O₂ is released, further stimulating NETosis [32]. Weibel–Palade bodies located in the endothelium undergo exocytosis together with von Willebrand factor (vWF)</p> <p>Гистоны NETs способствуют активации тромбоцитов [21, 29]. NETs histones promote platelet activation [21, 29]</p> <p>Гистоны NETs влияют на белки коагуляционного каскада [33]. NETs histones affect proteins of the coagulation cascade [33]</p> <p>Гистон H4 связывается с протромбином и способствует его аутоактивации [33]. Histone H4 binds to prothrombin and promotes its autoactivation [33]</p> <p>Гистоны нарушают антитромбин-зависимую инактивацию тромбина [27], препятствуют взаимодействию тромбин–тромбомодулин [34], запускают пути инактивации активированного протеина C. Histones impair antithrombin-dependent thrombin inactivation [27], prevent thrombin–thrombomodulin interaction [34], trigger pathways for inactivation of activated protein C</p> <p>Гистоны, активируя плазминоген в растворе, подавляют плазмин, выступая как конкурентные субстраты [35]. Histones by activating soluble plasminogen, suppress plasmin acting as competitive substrates [35]</p> <p>Гистоны защищают фибрин от действия плазминогена путем ковалентного связывания с фибрином, катализируемого активированной транскламиназой, фактором свертывания XIIIa. Путем нековалентных взаимодействий гистоны способствуют латеральной агрегации протофибрил фибрина, приводя к утолщению его нитей и увеличению соотношения масса–длина в них, что приводит к гипофибринолизу [35]. Histones protect fibrin from the plasminogen action by covalently binding to fibrin, catalyzed by activated transglutaminase, clotting factor XIIIa. Through non-covalent interactions, histones promote lateral aggregation of fibrin protofibrils, resulting in thickening of its filaments and increased the mass–length ratio in them followed by hypofibrinolysis [35]</p>

участницы воспалительной реакции и медиаторы воспаления способствуют индукции, росту опухоли и метастазированию [36]. Некоторые компоненты NETs оказывают цитотоксическое действие. Например, МПО повреждает клетки меланомы. При дефиците МПО у пациентов выше риск прогрессии опухоли и рецидивов [37]. Гистоны NETs разъедают сосудистую сеть опухоли, разрушают эпителиальные клетки и способствуют лизису клеток опухоли [7, 38].

При этом протеазы NETs способны разрушать внеклеточный матрикс, запуская метастазирование. Выделяемая NETs матриксная металлопротеиназа 9 (англ. matrix metalloproteinase 9, MMP-9) блокирует апоптоз клеток опухоли и обеспечивает миграцию, инвазию и метастазирование, например, при раке легкого [39–41]. В одном из исследований NETs у пациентов с саркомой Юинга в опухолевой ткани были выявлены нейтрофилы, активно выделяющие NETs. При этом

нейтрофилы и NETs определялись преимущественно у пациентов на поздних стадиях с метастазами. Болезнь быстро рецидивировала у пациентов с полной ремиссией после химиотерапии [42].

NETs, связываясь с опухолевыми клетками, облегчают им процесс метастазирования, связывая опухолевую клетку и эндотелий в органе-мишени метастаза. На животных моделях показано, что после фиксации NETs к эндотелию сосудов они начинают захват опухолевых клеток нитями ДНК из кровотока. Таким образом, формирование NETs, прогрессия опухоли, метастазирование могут формировать порочный круг у онкологических пациентов. Вышеописанный механизм дает возможность рассматривать NETs в качестве одного из участников процесса метастазирования, а значит, и как возможную мишень для потенциальной терапии. Предотвратить влияние NETs на прогрессию опухоли потенциально возможно введением ингибиторов эластаз или ДНКаз [43].

В данном исследовании параллельно изучению уровней маркеров нетоза проводилась оценка содержания маркеров активации гемостаза, а именно, ТАТ и D-димера, при этом у всех пациенток выявлена достоверная активация гемостаза. Однако при проведении корреляционного анализа достоверная корреляция была установлена лишь между значениями комплексов ТАТ и маркерами нетоза.

В исследованиях на животных моделях рака были выявлены повышенная инфильтрация нейтрофилами тканей различных органов, сосудистые повреждения и тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы как ре-

зультат массивного нетоза. Введение ДНКазы давало положительный эффект в регрессе этих состояний, что еще раз подтверждает вклад нетоза в развитие при раке полиорганной недостаточности [8]. Исследования, не так давно проведенные на животных, показали, что подавление нетоза снижает активность нарастания протромботического состояния и метастазирования [7, 8, 43].

Таким образом, NETs являются одними из основных игроков в запуске тромбообразования при раке. Соответственно, NETs могут выступать в роли мишени для разработки новых подходов к тромбопрофилактике [44]. Определение маркеров нетоза является потенциальным скринингом начальных нарушений в системе гемостаза в тех ситуациях, когда основные тесты лабораторной оценки еще не изменены.

Заключение / Conclusion

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что опухолевая ткань создает условия, стимулирующие нейтрофилы к высвобождению прокоагулянтных внеклеточных ловушек, которые, в свою очередь не только способствуют созданию прокоагулянтного состояния, но также и являются одним из факторов, обеспечивающих метастазирование. Разработка терапии, направленной на NETs, потенциально способна оказать влияние на систему гемостаза у онкологических пациентов и снизить интенсивность процессов метастазирования.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.01.2023. В доработанном виде: 08.02.2023.	Received: 20.01.2023. Revision received: 08.02.2023.
Принята к печати: 20.02.2023. Опубликована: 28.02.2023.	Accepted: 20.02.2023. Published: 28.02.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик ekaterina@ginekologhirurg.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox ekaterina@ginekologhirurg.ru. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

1. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–23. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>.
2. Klerk C.P., Smorenburg S.M., Otten H.-M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2130–5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.134>.
3. Akl E.A., Schünemann H.J. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med*. 2012;366(7):661–2. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1113672>.
4. Stakos D.A., Kambas K., Konstantinidis T. et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36(22):1405–14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv007>.
5. Gould T.J., Vu T.T., Swystun L.L. et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):1977–84. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304114>.
6. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
7. Demers M., Krause D.S., Schatzberg D. et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(32):13076–81. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200419109>.
8. Cedervall J., Zhang Y., Huang H. et al. Neutrophil extracellular traps accumulate in peripheral blood vessels and compromise organ function in tumor-bearing animals. *Cancer Res*. 2015;75(13):2653–62. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3299>.
9. Nierodzik M.L., Karpatkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis: Evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype. *Cancer Cell*. 2006;10(5):355–62. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.002>.
10. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–5. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
11. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134–47. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>.
12. Wong S.L., Demers M., Martinod K. et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing. *Nat Med*. 2015;21(7):815–9. <https://doi.org/10.1038/nm.3887>.
13. Schauer C., Janko C., Munoz L.E. et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014;20(5):511–7. <https://doi.org/10.1038/nm.3547>.
14. El-Shehbi E.M., Shoeb S.A., Elghotmy A.H. Neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus. *Menoufia Med J*. 2020;33(3):729–32. https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_431_18.
15. Manneras-Holm L., Baghaei F., Holm G. et al. Coagulation and fibrinolytic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1068–76. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2279>.
16. Gray R.D., Hardisty G., Regan K.H. et al. Delayed neutrophil apoptosis enhances NET formation in cystic fibrosis. *Thorax*. 2018;73(2):134–44. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210134>.
17. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>.
18. Wang L., Zhou X., Yin Y. et al. Hyperglycemia induces neutrophil extracellular traps formation through an NADPH oxidase-dependent pathway in diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2019;9:3076. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03076>.
19. Warnatsch A., Ioannou M., Wang Q., Papayannopoulos V. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349(6245):316–20. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8064>.
20. Gould T., Lysov Z., Liaw P. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S82–S91. <https://doi.org/10.1111/jth.12977>.
21. Demers M., Wagner D.D. Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncoimmunology*. 2013;2(2):e22946. <https://doi.org/10.4161/onci.22946>.
22. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):117. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0339-5>.
23. Naudin C., Burillo E., Blankenberg S. et al. Factor XII contact activation. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(8):814–26. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1598003>.
24. Vu T.T., Leslie B.A., Stafford A.R. et al. Histidine-rich glycoprotein binds DNA and RNA and attenuates their capacity to activate the intrinsic coagulation pathway. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):89–98. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-0336>.
25. Noubouossie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.-B. et al. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood*. 2017;129(8):1021–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-722298>.
26. Komissarov A.A., Florova G., Idell S. Effects of extracellular DNA on plasminogen activation and fibrinolysis. *J Biol Chem*. 2011;286(49):41949–62. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.301218>.
27. Varjú I., Longstaff C., Szabó L. et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1289–98. <https://doi.org/10.1160/TH14-08-0669>.
28. Longstaff C., Varjú I., Sótönyi P. et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J Biol Chem*. 2013;288(10):6946–56. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.404301>.
29. Qi H., Yang S., Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front Immunol*. 2017;8:928. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00928>.
30. Xu J., Zhang X., Pelayo R. et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med*. 2009;15(11):1318–21. <https://doi.org/10.1038/nm.2053>.
31. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A. et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One*. 2012;7(2):e32366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032366>.
32. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*. 2007;176(2):231–41. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>.
33. Barranco-Medina S., Pozzi N., Vogt A.D., Di Cera E. Histone H4 promotes prothrombin autoactivation. *J Biol Chem*. 2013;288(50):35749–57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.509786>.
34. Ammolle C.T., Semeraro F., Xu J. et al. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9):1795–803. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x>.
35. Gould T.J., Vu T.T., Stafford A.R. et al. Cell-free DNA modulates clot structure and impairs fibrinolysis in sepsis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(12):2544–53. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306035>.
36. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436–44. <https://doi.org/10.1038/nature07205>.
37. Metzler K.D., Fuchs T.A., Nauseef W.M. et al. Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity. *Blood*. 2011;117(3):953–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-290171>.
38. Al-Benna S., Shai Y., Jacobsen F., Steinstraesser L. Oncolytic activities of host defense peptides. *Int J Mol Sci*. 2011;12(11):8027–51. <https://doi.org/10.3390/ijms12118027>.
39. 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 Res*. 2006;66(1):259–66. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2502>.
40. Masson V., De La Ballina L.R., Munaut C. et al. Contribution of host MMP-2 and MMP-9 to promote tumor vascularization and invasion of malignant keratinocytes. *FASEB J*. 2005;19(2):234–6. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2140fje>.
41. Pahler J.C., Tazyman S., Erez N. et al. Plasticity in tumor-promoting inflammation: impairment of macrophage recruitment evokes a compensatory neutrophil response. *Neoplasia*. 2008;10(4):329–40. <https://doi.org/10.1593/neo.07871>.
42. Berger-Achituv S., Brinkmann V., Abu-Abed U. et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoeediting.

Front Immunol. 2013;4:48. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00048>.

43. Cools-Lartigue J., Spicer J., McDonald B. et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin*

Invest. 2013;123(8):3446–58. <https://doi.org/10.1172/JCI67484>.

44. Gregory A.D., Houghton A.M. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res.* 2011;71(7):2411–6. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2583>.

Сведения об авторах:

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Хизроева Джамия Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Дегтярева Наталья Дмитриевна – студент 5-го курса Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>.

Щербаков Денис Викторович – к.м.н., доцент кафедры общей гигиены института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0226-9276>.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 5722220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow Russia. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Natalia D. Degtyareva – 5th year Student, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>.

Denis V. Shcherbakov – MD, PhD, Associate Professor, Department of General Hygiene, Erisman Institute of Public Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0226-9276>.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 5722220144. Researcher ID: M-5660-2016.