

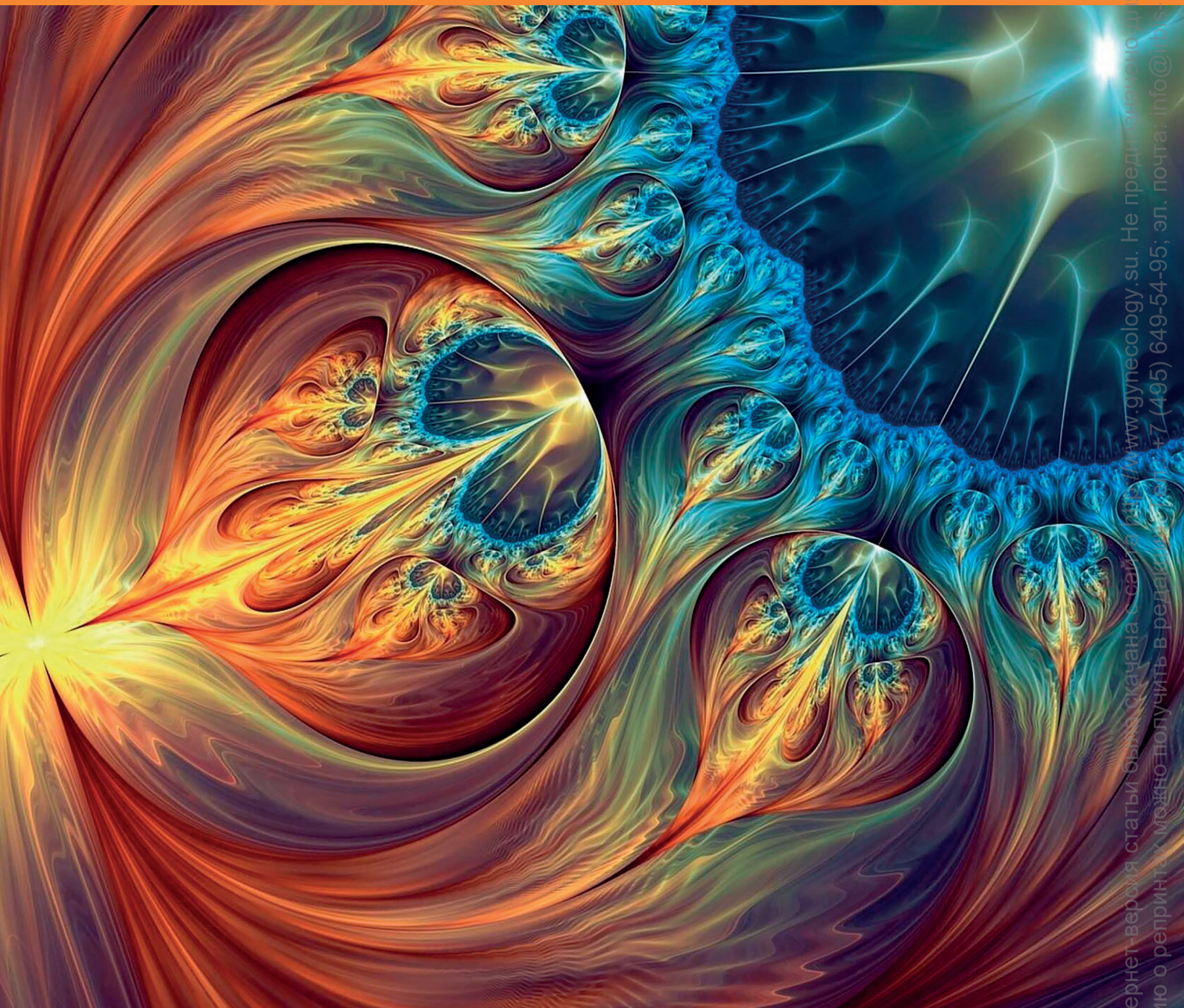
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 6

<https://gynecology.su>

Данный интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su. Не рекомендуется использовать для цитирования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакцию по телефону +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@info.su.



Клиническое значение определения внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин с онкогинекологическими заболеваниями

З.Д. Асланова¹, Д.Х. Хизроева¹, А.Г. Солопова¹, В.А. Солодкий²,
А.В. Воробьев¹, Д.В. Блинов^{1,3,4}, М.Д. Асланова², И.А. Накаидзе¹, Ж.-К. Гри^{1,5},
И. Элалами^{1,6,7}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАУ 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;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, д. 86;

³Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁴АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

⁵Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁶Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁷Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

Для контактов: Замиля Джамалидиновна Асланова, e-mail: roseta1091@yandex.ru

Резюме

Образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), впервые описанное в 2004 г. как ранее неизвестная стратегия нейтрофилов для борьбы с микробами, привлекает растущий интерес в исследовательском сообществе. NETs выполняют ключевую роль в воспалении и инфекции, где они используют такие эффекторные функции, как дегрануляция, фагоцитоз, образование активных форм кислорода (англ. reactive oxygen species, ROS). NETs играют решающую роль в реализации защитно-приспособительных процессов, таких как воспаление, и патогенезе неинфекционных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания и рак.

Ключевые слова: внеклеточные ловушки нейтрофилов, NETs, нетоз, миелопероксидаза, цитруллинированный гистон H3, рак, онкологические заболевания

Для цитирования: Асланова З.Д., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г., Солодкий В.А., Воробьев А.В., Блинов Д.В., Асланова М.Д., Накаидзе И.А., Гри Ж.-К., Элалами И., Макацария А.Д. Клиническое значение определения внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин с онкогинекологическими заболеваниями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):751–768. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.447>.

Clinical significance of determining neutrophil extracellular traps in women with oncogynecological neoplasms

Zamilya D. Aslanova¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Antonina G. Solopova¹, Vladimir A. Solodkiy²,
Alexander V. Vorobev¹, Dmitry V. Blinov^{1,3,4}, Marina D. Aslanova², Inga A. Nakaidze¹, Jean-Christophe Gris^{1,5},
Ismail Elalami^{1,6,7}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;²Russian X-Radiology Research Center, Health Ministry of Russian Federation; 86 Profsoyuznaya Str., Moscow 117997, Russia;³Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;⁴Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;⁵University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;⁶Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;⁷Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France**Corresponding author:** Zamilya D. Aslanova, e-mail: roseta1091@yandex.ru**Abstract**

The formation of neutrophil extracellular traps (NETs), described first in 2004 as a previously unknown neutrophil strategy for combating microbes, has been attracting a growing interest in research community. NETs play a key role in inflammation and infection exploiting effector functions such as degranulation, phagocytosis as well as production of reactive oxygen species (ROS). NETs play a crucial role in defense against systemic infections. Additionally NETs involved in inflammation, and in the pathogenesis of non-infectious diseases, such as autoimmune diseases and cancer.

Keywords: neutrophil extracellular traps, NETs, NETosis, myeloperoxidase, citrullinated histone H3, cancer, oncological diseases

For citation: Aslanova Z.D., Khizroeva J.Kh., Solopova A.G., Solodkiy V.A., Vorobev A.V., Blinov D.V., Aslanova M.D., Nakaidze I.A., Gris J.-C., Elalamy I., Makatsariya A.D. Clinical significance of determining neutrophil extracellular traps in women with oncogynecological neoplasms. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):751–768. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.447>.

Введение / Introduction

Иммунная система играет ключевую роль в защите организма от инфекций, а также в контроле и уничтожении опухолевых клеток. Она обладает механизмами, способными распознавать и устранять измененные и потенциально опасные клетки, включая опухолевые. Этот процесс, называемый иммунным наблюдением опухоли, является важным механизмом защиты организма от рака [1].

Взаимосвязь нейтрофилов с патогенезом опухолевого процесса является областью особого внимания со стороны многих ведущих онкологов, биологов, иммунологов [2]. Этот интерес обусловлен признанием важности воспалительного процесса, связанного с раком, в развитии многих опухолей и его значимостью как характерного признака рака. При раке наблюдается увеличение количества нейтрофилов в крови, что может быть связано с воспалительным ответом организма на опухоль. Помимо этого, при прогрессировании опухоли фенотип нейтрофилов может изменяться. Изменения фенотипа нейтрофилов при раке связаны с их активацией и дифференциацией в опухолевой микросреде. Нейтрофилы приобретают специфические свойства, которые могут варьировать в зависимости от типа опухоли и ее стадии. Например, опухолевые нейтрофилы могут проявлять высокую активность фагоцитоза, продуцировать цитокины и факторы роста, а также участвовать в формировании опухолевых сосудов. При

запущенном раке было описано несколько субпопуляций циркулирующих нейтрофилов с различными характеристиками зрелости, цитотоксичности опухоли и подавления иммунитета, включая клетки-супрессоры гранулоцитарного миелоидного происхождения (англ. myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) [3].

Фенотипы нейтрофилов / Neutrophil phenotypes

В зависимости от типа опухоли ассоциированные с опухолью нейтрофилы могут оказывать как противоопухолевые, так и проопухолевые эффекты, которые опосредованы двумя фенотипами нейтрофилов: противоопухолевые – N1 фенотип (обладает цитотоксическим действием и может уничтожать опухолевые клетки) и проонкогенные – N2 фенотип (способствует росту опухоли и прогрессированию заболевания, участвует в реконструкции внеклеточного матрикса, создавая благоприятную среду для опухолевых клеток), но данные фенотипы изучены недостаточно [4]. Различные исследования подтверждают, что реализация про- и антиканцерогенных свойств нейтрофилов зависит также и от цитокинового профиля и микроокружения опухоли. Однако необходимо понимать, что внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) являются одним из важных механизмов, способствующим развитию и прогрессированию рака [5].

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Внеклеточные ловушки нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NETs) являются структурами, образованными нейтрофилами в ответ на инфекцию или воспаление. Они состоят из ДНК, гистонов и различных белков, таких как эластаза, миелопероксидаза и катепсин G.
- ▶ В последние годы было показано, что NETs имеют важное значение в патогенезе некоторых онкогинекологических заболеваний, включая рак яичников, шейки матки и эндометрия.
- ▶ NETs могут способствовать прогрессии рака путем привлечения и активации иммунных клеток, продвижения метастазов, индуцирования ангиогенеза (образования кровеносных сосудов) и ингибирования апоптоза (программированной клеточной смерти) раковых клеток.

Что нового дает статья?

- ▶ NETs – специфические структуры, которые формируются нейтрофилами для улавливания и уничтожения микробов и других патогенов. Однако последние исследования показывают, что NETs также играют роль в патологических процессах, связанных с опухолями и воспалением.
- ▶ Исследования показывают повышенную активацию нейтрофилов и образование NETs в опухолевой ткани у женщин с раком яичников и раком шейки матки. Это свидетельствует о связи между NETs, воспалением и развитием рака.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Определение NETs может стать полезным биомаркером для диагностики онкогинекологических заболеваний. Уровень NETs в крови или тканях может служить дополнительным индикатором наличия или прогрессирования опухоли, что может помочь в раннем обнаружении заболевания, выборе оптимальной стратегии лечения и прогнозе.
- ▶ Уровень NETs может служить прогностическим фактором для оценки прогноза у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями. Высокий уровень NETs может быть связан с более агрессивным течением заболевания, более высокой вероятностью развития метастазов и рецидивов после лечения.
- ▶ Понимание роли NETs может открыть новые возможности для иммунокоррективного лечения онкогинекологических заболеваний. Управление NETs может быть возможным путем ингибирования их образования или блокирования их воздействия на опухолевые клетки и сосуды, что может способствовать улучшению эффективности лечения и предотвращению рецидивов.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Neutrophil extracellular traps (NETs) are platforms created by neutrophils in response to infection or inflammation. They are composed of DNA, histones, and various proteins such as elastase, myeloperoxidase, and cathepsin G.
- ▶ In recent years, NETs were shown to be essential in the pathogenesis of several gynecological cancers, including ovarian, cervical and endometrial cancer.
- ▶ NETs can facilitate in cancer progression by recruiting and activating immune cells, promoting metastasis, inducing angiogenesis (blood vessels formation), and inhibiting apoptosis (programmed cell death) of cancer cells.

What are the new findings?

- ▶ NETs represent unique scaffold formed by neutrophils to trap and destroy microbes and other pathogens. However, recent studies indicate that NETs also play a role in pathological processes related to tumors and inflammation.
- ▶ Studies uncover an increased neutrophil activation and NETosis in tumor tissue of women with ovarian and cervical cancer evidencing about a link between NETs, inflammation and carcinogenesis.

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

- ▶ Assessing NETs may become a useful biomarker for the diagnosis of gynecological cancer. NETs level in the blood or tissues can serve as an additional indicator of tumor development or progression, which may be valuable in its early detection, selection of optimal treatment strategy and prognosis.
- ▶ NETs level can serve as a prognostic factor for assessing prognosis in patients with gynecological cancer. A high NETs level may be related to a more aggressive disease course, higher likelihood of developing post-treatment metastases and relapses.
- ▶ Understanding the role played by NETs may open up new opportunities for immunocorrective treatment of gynecological cancers. Managing NETs may be possible by inhibiting NETosis or blocking relevant effects on tumor cells and blood vessels, which may help improve treatment efficacy and prevent relapses.

Противоопухолевая активность нейтрофилов / Neutrophil antitumor activity

Действительно, нейтрофилы могут быть мощными противоопухолевыми эффекторными клетками. Внутри гранул нейтрофилов находятся различные соединения, которые обладают антимикробными и цитотоксическими свойствами. Эти соединения позволя-

ют нейтрофилам разрушать злокачественные клетки. Кроме того, нейтрофилы вырабатывают цитокины и хемокины, которые привлекают и другие клетки, обладающие способностью бороться с опухолевыми процессами. Таким образом, нейтрофилы не только самостоятельно проводят противоопухолевую активность, но и активизируют другие клеточные механизмы борьбы с опухолевыми клетками. Но все же большинство клинических наблюдений предполагают,

что наличие избыточных нейтрофилов в опухоли связано с увеличением роста опухоли и, следовательно, с плохим прогнозом [6].

Наличие повышенного количества нейтрофилов в кровотоке, а также присутствие нейтрофилов в самой ткани опухоли связано с неблагоприятным исходом при различных типах рака [7]. В ходе исследования рака легких был проведен анализ фенотипа инфильтрирующих нейтрофилов, результатом которого стало обнаружение CD62LloCD54hi клеточной популяции. Это исследование подтвердило, что нейтрофилы составляют 5–25 % всех клеток, выделенных из опухолевой ткани [8]. В связи с этим количество нейтрофилов в крови по отношению к другим лейкоцитам было предложено в качестве прогностического показателя при раке. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (англ. neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) было введено в качестве простого и доступного биомаркера для оценки воспалительного и иммунного статуса у пациентов с различными типами рака. Например, при $NLR > 3$ у больных раком молочной железы (ПМЖ) были более низкие показатели общей выживаемости, чем у пациентов с $NLR \leq 3$. Высокий индекс $NLR (\geq 2,2)$ до лечения и метастазирование в лимфатические узлы независимо коррелировали с плохим ответом [9]. В целом, индекс NLR в крови высок у пациентов с более распространенными или агрессивными формами рака и коррелирует с плохой выживаемостью пациентов со многими солидными опухолями. Несмотря на простоту использования индекса NLR , он не был принят во многих клинических условиях. Одной из причин этого является то, что нейтрофилия может быть результатом повышенного гранулопоза, что не всегда плохой признак прогрессирования рака. Например, при раке желудка высокий индекс NLR указывает на положительный прогноз. Это свидетельствует о большой пластичности нейтрофилов. Они могут не только непосредственно убивать опухолевые клетки и контролировать рак, но и приобретать проопухолевый фенотип и благоприятствовать развитию рака [10].

Появилось большое количество исследований, указывающих на то, что NETs вовлечены в прогрессирование рака и распространение метастазов как на животных моделях, так и у онкологических больных. Но их роль при раке только начинает изучаться, поэтому еще мало известно о присутствии и действии NETs при различных типах опухолей.

Внеклеточные ловушки нейтрофилов / Neutrophil extracellular traps

NETs представляют собой «паутинные структуры», которые образуются посредством запуска защитной реакции нейтрофилов, aberrантно активирующейся во время воспаления или опухолевого процесса. Дан-

ная реакция называется нетозом (англ. NETosis) и сопровождается тем, что активированные нейтрофилы вытесняют свою ДНК и внутриклеточное содержимое в «паутинную структуру» (рис. 1).

Основными белковыми компонентами NETs являются гистоны, за которыми следуют гранулярные ферменты и пептиды, включая эластазу нейтрофилов (англ. neutrophil elastase, NE), миелопероксидазу (англ. myeloperoxidase, MPO), катепсин G, лейкоцитарную протеиназу 3 (англ. leukocyte proteinase 3, LP3), лактоферрин, желатиназу, лизоцим C, кальпроктин, дефензины (катионные пептиды иммунной системы, активные в отношении бактерий, грибов и многих оболочечных и без оболочечных вирусов) нейтрофилов и кателицидины [11] (рис. 1).

12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат (ТФА), бактерии, молекулярные паттерны, связанные с повреждением (англ. damage-associated molecular patterns, DAMPs) и цитокины индуцируют активацию пептидил-аргинин деиминазы 4 (англ. peptidyl arginine deiminase 4, PAD4) через толл-подобные рецепторы (англ. toll-like receptors, TLRs) TLR2 или TLR4. Эти стимуляторы могут также активировать сигнальный путь PKC-RAF-MEK-ERK, который является цепью последовательного взаимодействующего белка, которая передает сигнал от клеточных рецепторов в ядро клетки к ДНК. Эти стимуляторы могут также активировать протеинкиназу C (англ. protein kinase C, PKC), серин-треониновую протеинкиназу RAF (англ. rapidly accelerated fibrosarcoma), митоген-активируемую протеинкиназу MEK (англ. mitogen-activated protein kinase) и киназу, регулируемую внеклеточным сигналом (англ. extracellular signal-regulated kinases, ERK). Участники пути сигнала взаимодействуют друг с другом фосфорилированием и дефосфорилированием. Такие процессы являются и механизмами активации и деактивации сигнальных каскадных белков. Таким образом, данный каскад белков PKC-RAF-MEK-ERK, является способом регулирования клеточной пролиферации, клеточного цикла, миграции клеток. В дальнейшем это приводит к увеличению продукции активных форм кислорода (англ. reactive oxygen species, ROS) и MPO и активации PAD4. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), липополисахарид (англ. lipopolysaccharide, LPS) и компонент комплемента C5a также индуцируют выработку ROS и MPO, активацию PAD4. Повышенная активация PAD4 в конечном счете приводит к увеличению образования NETs. Также секреция NETs может осуществляться посредством связывания внеклеточного индуцируемого холода РНК-связывающего белка (англ. extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRP) с мономерным трансмембранно-активируемым рецептором первого типа (англ. triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM-1), что

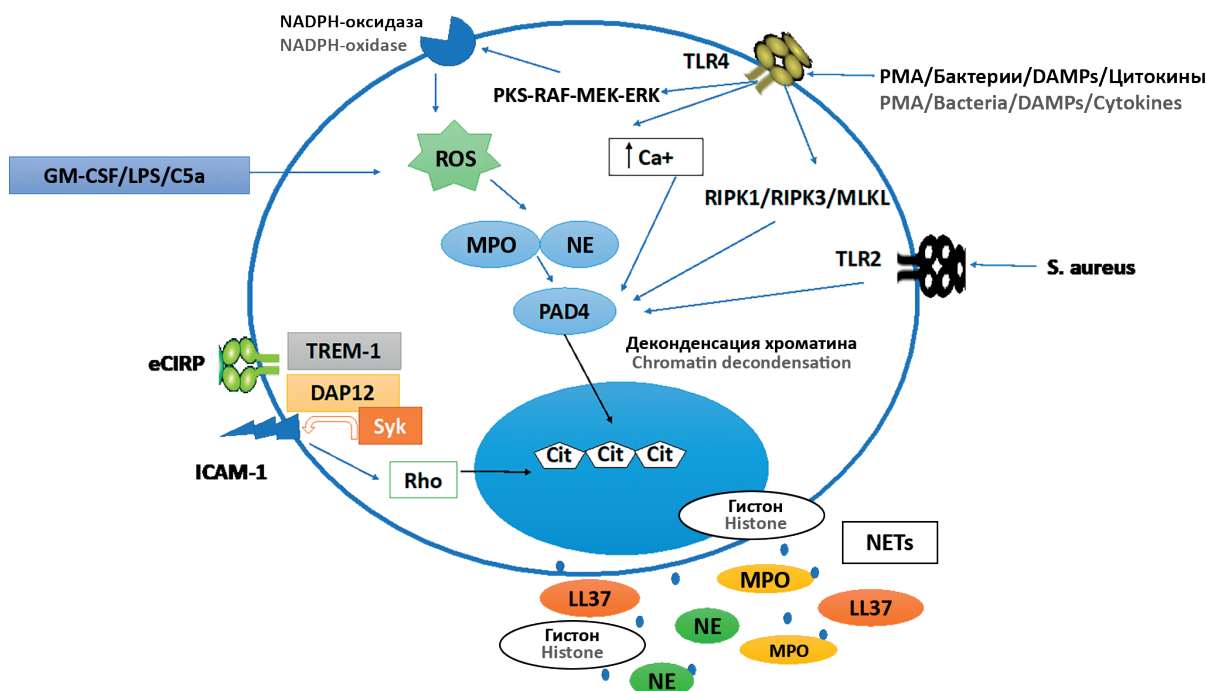


Рисунок 1. Сигнальные пути, лежащие в основе формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) [рисунок авторов].

Примечание: TLR2, TLR4 – толл-подобные рецепторы; PKC – протеинкиназа C; RAF – серин-треониновая протеинкиназа; MEK – митоген-активируемая протеинкиназа; ERK – киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; PMA – фторбол 12-миристенат 13-ацетат; RIPK1 – рецептор серин/треонин-протеинкиназа 1; RIPK3 – рецептор серин/треонин-протеинкиназа 3 некроптоз; MLKL – домен киназы смешанной линии, подобный псевдокиназе (белок, играющий ключевую роль в процессе некроптоза, или запрограммированной гибели клеток); DAP12 – активирующий белок дезоксуситидинкиназы, 12 кДа; Syk – нерецепторная тирозинкиназа; Cit – цитруллин; Rho – Ras-гомологичные белки; DAMPs – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; LPS – липополисахарид; C5a – компонент комплемента; ROS – активные формы кислорода; NE – эластаза нейтрофилов; MPO – миелопероксидаза; PAD4 – пептидил-аргинин деиминаза 4; eCIRP – внеклеточный индуцируемый холодом РНК-связывающий белок; TREM-1 – триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии; LL37 – антимикробный пептид.

Figure 1. Signaling pathways underlying neutrophil extracellular traps (NETs) formation [drawn by authors].

Note: TLR2, TLR4 – toll-like receptors; PKC – protein kinase C; RAF – rapidly accelerated fibrosarcoma; MEK – mitogen-activated protein kinase; ERK – extracellular signal-regulated kinase; PMA – phorbol 12-myristate 13-acetate; RIPK1 – receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1; RIPK3 – receptor interacting serine/threonine kinase 3; MLKL – mixed lineage kinase domain-like; DAP12 – DNAX-activating protein of 12 kDa; Syk – spleen tyrosine kinase; Cit – citrulline; Rho – Ras homologous; DAMPs – damage-associated molecular patterns; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; LPS – lipopolysaccharide; C5a – complement component; ROS – reactive oxygen species; NE – neutrophil elastase; MPO – myeloperoxidase; PAD4 – peptidyl arginine deiminase 4; eCIRP – extracellular cold-inducible RNA-binding protein; TREM-1 – triggering receptor expressed on myeloid cells 1 type; ICAM-1 – intercellular adhesion molecule; LL37 – antimicrobial peptide LL37.

способствует экспрессии молекулы межклеточной адгезии (англ. intercellular adhesion molecule, ICAM-1), вызывает активацию Rho-киназы, тем самым увеличивая высвобождение NETs.

В зависимости от морфологических изменений в нейтрофилах, нетоз классифицируется на 3 типа:

- 1) суицидальный нетоз (англ. suicidal NETosis) – NETs секретируются в результате гибели клеток;
- 2) прижизненный или витальный нетоз (англ. vital NETosis) – NETs секретируются жизнеспособными клетками; процесс развивается быстрее, чем суицидальный нетоз, и этот процесс может быть вызван выбросом ядерной, а также митохондриальной ДНК;
- 3) митохондриальный нетоз (англ. mitochondrial NETosis) – NETs, состоящие из митохондриальной ДНК, секретируемые жизнеспособными клетками.

Суицидальный нетоз – это механизм гибели нейтрофилов за счет образования NADPH-зависимых ROS [12, 13]. При суицидальном нетозе запускаются особые механизмы, которые отличаются от клеточного апоптоза и некроза: распадаются ядерные и гранулярные мембраны, далее хроматин подвергается деконденсации и рассеивается в цитоплазме, смешиваясь с цитоплазматическими белками; высвобождение NETs во внеклеточное пространство осуществляется путем разрушения плазматической мембраны (рис. 1). Помимо ТФА и интерлейкина-8 (англ. interleukin, IL-8), последующие исследования выявили ряд дополнительных стимулов, которые способны вызывать нетоз: бактерии, грибы, вирусы, комплексы антитело-антиген, аутоантигена, конканавалин и интерфероны [13, 14].

Формирование прижизненных или витальных NETs происходит без гибели клеток. В ответ на стимуляцию

золотистым стафилококком нейтрофилы высвобождают NETs, не требуя гибели клеток или даже нарушения целостности плазматической мембраны [15–17]. Данный тип NETs не зависит от окислителя и опосредован TLR2-зависимым механизмом, а высвобождение митохондриальной ДНК отсутствует (рис. 1). В отличие от суицидального типа, в данном случае сохраняются некоторые нормальные функции нейтрофилов, такие как фагоцитоз. Еще одним различием между суицидальным и витальным типом NETs является время их высвобождения. Суицидальный тип требует нескольких часов после стимуляции для формирования NETs, а образование витального типа происходит в течение короткого времени после стимуляции нейтрофилов ТФА [15].

Как следует из названия, митохондриальные сети образуются, когда нейтрофилы высвобождают митохондриальную ДНК в качестве внеклеточных ловушек. Митохондриальные NETs были впервые описаны S. Yousefi с соавт. в 2009 г., которые показали, что после предварительной обработки GM-CSF и последующей стимуляции LPS или компонентом комплемента C5a нейтрофилы высвобождают NETs, сформированные из митохондриальной ДНК [18]. Это высвобождение происходило ROS-зависимым образом и не приводило к литической гибели клеток (рис. 1). При этом описанное явление наблюдалось и при других условиях, в частности, при анапластическом раке щитовидной железы. Исследования показали, что NETs способствуют пролиферации клеток анапластического рака щитовидной железы [19, 20].

В настоящее время информация о каждом из представленных типов NETs имеется в ограниченном количестве, в особенности об их роли при онкогинекологических заболеваниях, что требует дальнейших исследований. NETs стали предметом многочисленных клинических исследований в связи с их уникальной ролью во врожденном иммунитете и различных патологических процессах. Тем самым их изучение позволит получить более глубокое представление о механизме их формирования и участия в инфекционных и неинфекционных процессах.

Гистоны NETs разрушают эпителиальные клетки и сосудистую сеть опухоли, что способствует распространению опухолевых клеток и ангиогенезу. Кроме того, NETs способны притягивать дендритные клетки в опухоль и проявлять антиангиогенные свойства [21]. С другой стороны, протеазы NETs разрушают экстрацеллюлярную матрицу и оказывают специфическое воздействие на ангиогенез, подвижность/инвазию раковых клеток, метастазирование и иммунный надзор опухолей [22–24]. Благодаря высвобождаемой ими матриксной металлопротеиназе-9 (англ. matrix metalloproteinase, MMP-9), NETs блокируют апоптоз опухолевых клеток, что способствует их выживанию. MMP-9 также обеспечивает миграцию, инвазию и ме-

тастазирование при раке легкого. [25]. Таким образом, гистоны NETs могут играть двоякую роль в онкологических процессах, одновременно обладая как противоопухолевыми, так и противораковыми свойствами.

Роль NETs в канцерогенезе зависит от гетерогенности опухоли, которая объясняется в первую очередь тем, что опухолевые клетки могут демонстрировать различные морфологические и фенотипические профили, включая клеточную морфологию, экспрессию генов, метаболизм, особенности пролиферации и метастатический потенциал. Ранее было проведено несколько исследований, посвященных изучению роли NETs при онкологических заболеваниях, в которых описывались механизмы участия NETs в иммунорегуляции рака, прогрессировании [1, 25–27], распространении метастазов [27] и рак-ассоциированном тромбозе [27]. Тем самым NETs могут проявлять как противоопухолевую активность, так и отвечать за активацию раковых клеток.

Безусловно, компоненты NETs имеют разностороннюю направленность в отношении опухолевых клеток, поэтому важно знать более детально особенности биологических функций МРО, протеаз и гистонов [27, 28] и их место в канцерогенезе, чтобы в дальнейшем можно было выделить ключевые молекулярные мишени для таргетированной терапии онкогинекологических заболеваний.

Миелопероксидаза / Myeloperoxidase

Миелопероксидаза представляет собой азурофильный гранулярный фермент нейтрофилов и является наиболее распространенным белком, экспрессируемым этими клетками. После активации фагоцитов происходит их дегрануляция, и МРО секретируется либо внутрь фагосомы, либо во внеклеточное пространство [29]. МРО является главным белком в пероксисомах нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и субпопуляциях тканевых макрофагов и играет ключевую роль в защитном воспалительном ответе организма. Кроме того, МРО – это ведущая бактерицидная система нейтрофилов [29].

Исследования демонстрируют, что свободная МРО высвобождается в окружающие ткани при развитии воспаления [30]. Основной функцией МРО в организме является защита от внешних инфекционных факторов, но при ряде условий она может вызывать повреждение собственных тканей организма в очагах воспаления [31].

Ферментативный цикл МРО достаточно сложен и включает в себя цикл галогенирования и пероксидазный цикл. Основным субстратом фермента является пероксид водорода, при взаимодействии с которым МРО катализирует реакцию образования гипохлорной кислоты (HOCl) и формирует мощную антимикробную систему, предназначенную для уничтожения бактерий. По данным различных авторов,

МРО является одним из белков с наиболее повреждающим/цитотоксическим потенциалом для живых клеток. При наличии воспаления уровень свободной МРО в крови повышается, но для того чтобы разобраться в особенностях взаимодействия МРО, необходимо вспомнить механизмы цитотоксического действия нейтрофилов [32]. Взаимодействие нейтрофилов с патогенными или условно-патогенными микроорганизмами стимулирует фагоцитоз – процесс внутриклеточного «переваривания» (киллинг), осуществляемого благодаря активации двух сложных механизмов. Первый механизм основан на зависимости от кислорода, при котором происходит увеличение потребления глюкозы и кислорода (респираторный взрыв). Второй механизм, который не зависит от кислорода, уничтожает бактерии, находящиеся внутри фаголизомы, через действие содержимого гранул [33]. Кислородозависимая цитотоксичность фагоцитов играет главную роль в разрушении опсонизированного объекта фагоцитоза. Эта цитотоксичность сопровождается значительным увеличением интенсивности метаболизма с использованием кислорода, который окисляет кофермент NADPH, образуя супероксид-анион [33, 34]. Под действием супероксиддисмутазы супероксид-анион превращается в токсичные ROS благодаря катализу МРО. В процессе кислородозависимого уничтожения потребление кислорода нейтрофилами может значительно увеличиваться в течение нескольких секунд [35]. Нейтрофилы фагоцитируют патогены и, в итоге, уничтожают их, производя ROS в агрессивной среде фаголизомы. Объединение бактерицидного действия содержимого гранул и ROS приводит к уничтожению микроорганизмов. ROS также являются токсичными как для объектов фагоцитоза, так и для самих нейтрофилов, которые имеют систему защиты, включающую превращение супероксид-аниона в перекись водорода и ее дальнейшую конверсию в воду с помощью каталазы [35].

Активация кислороднезависимых механизмов происходит при контакте опсонизированного объекта с мембраной фагоцита. В процессе слияния фагосомы с лизосомой вначале соединяются гранулы, содержащие лактоферрин и лизоцим, объединяются с азурофильными гранулами, содержащими катионные белки, протеиназы (например, эластаза и коллагеназа), катепсин G, дефензины и др. Эти химические вещества повреждают клеточные мембраны, нарушают некоторые метаболические процессы и приводят к распаду убитых бактерий [33, 35].

Помимо защитных антибактериальных стратегий, нейтрофилы также могут иметь деструктивные патогенетические механизмы, которые связаны с цитотоксической функцией и могут быть ассоциированы с развитием онкологических заболеваний.

В литературе не существует единой точки зрения об активности МРО у больных, страдающих злока-

чественными заболеваниями. Авторы публикаций 1999–2007 гг. сообщают о снижении, повышении или нормальной активности МРО при онкологических заболеваниях [36, 37]. Однако в исследовании, опубликованном в 2008 г., было продемонстрировано, что активность МРО у пациенток с раком яичников уже на I–II клинических стадиях заболевания была ниже и продолжала снижаться по мере прогрессирования опухоли [6]. Данные подтверждают, что нарушение защитных механизмов нейтрофилов ведет к развитию опухоли и ее метастазированию.

С другой стороны, высокий уровень МРО в крови может рассматриваться как маркер окислительного стресса и хронического воспаления, которые в свою очередь могут способствовать развитию онкологических заболеваний. Кроме того, исследования выявили генетические полиморфизмы МРО, которые могут быть связаны с повышенным риском развития рака шейки матки [38]. На прогрессирование рака также влияет присутствие МРО, которая участвует в регуляции роста опухоли, апоптозе, миграции клеток и метастазировании. МРО может регулировать и адаптивный иммунитет при раке [36], так как у пациентов с дефицитом МРО выше частота рецидивов и прогрессирования рака [39].

Изучение роли МРО в миграции, инвазии и метастазировании опухоли проводилось на эндотелиальных клетках *in vivo* и *in vitro* [36]. Многие из этих функций связаны с ферментативной активностью МРО и регуляцией нескольких белков, участвующих в сигнальных путях, включая киназу фокальной адгезии (англ. focal adhesion kinase, FAK), также известную как протеинкиназа тирозинкиназы 2 белка PTK2 (англ. PTK2 protein tyrosine kinase 2, PTK2), протеинкиназу B (Akt), p38 митоген-активируемые протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPKs), ERK1/2 и индуцируемый гипоксией фактор-2α (англ. hypoxia-inducible factor-2α, HIF-2α) [36]. Более того, прочность и стабильность внеклеточного матрикса важна для регуляции инвазии, метастазирования и инфильтрации опухоли иммунными клетками [36]. Сообщалось, что продукты окислителей, полученные из МРО, могут модифицировать внеклеточный матрикс путем прямого повреждения ее компонентов или посредством активации матриксных металлопротеиназ (англ. matrix metalloproteinases, MMPs) [40].

Таким образом, модификация компонентов внеклеточного матрикса окислителями, полученными из МРО, может быть одним из механизмов, с помощью которого МРО регулирует миграцию опухолевых клеток и распространение метастазов.

Исследование *in vitro* достаточно ясно продемонстрировало, что МРО увеличивала подвижность клеток карциномы молочной железы, демонстрируя предполагаемую роль МРО в качестве хемоаттрактанта [41]. МРО может участвовать в метастатическом

процессе, регулируя экспрессию компонентов внеклеточного матрикса. При обработке МРО клеток РМЖ (мышинная модель) отмечалась высокая экспрессия мРНК гена *MMP-1*, который связан с органоспецифическим метастазированием в легкие. МРО положительно регулировала экспрессию компонентов внеклеточного матрикса, таких как *MMP-1*, *MMP-3*, коллаген I и коллаген IV в фибробластах. Эти эффекты были связаны с повышенной адгезией опухолевых клеток и их инвазией. МРО также может усиливать миграцию фибробластов, важных составляющих микроокружения опухоли [41]. Более того, НОС1 активирует *MMP-2*, *MMP-7* и *MMP-8*, которые участвуют в деградации компонентов соединительной ткани и, следовательно, могут способствовать прогрессированию рака и его метастазированию [42].

Окисление компонентов внеклеточного матрикса окислителями, полученными из МРО, было связано со снижением адгезии, что приводило к изменениям в пролиферации эндотелиальных клеток и экспрессии генов, связанных с синтезом компонентов внеклеточного матрикса, клеточным циклом и клеточной адгезией [32]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение эффектов окислителей, полученных из МРО, участвующих в модификации компонентов внеклеточного матрикса в раковых клетках и тканях, с их последующей адгезией, пролиферацией, миграцией и метастазированием, чтобы более детально разобраться с ролью МРО в развитии рака [43].

Патофизиологическое понимание обнаруженных изменений связано с нарушениями активности нейтрофильных гранулоцитов у онкологических пациентов. Эти нарушения могут быть обусловлены как кислородзависимыми, так и кислороднезависимыми факторами. Изменение мобилизационной активности клеток является фоном для этих нарушений и указывает на серьезное нарушение функциональной работоспособности нейтрофилов. Они не могут выполнять свои микробицидные, цитотоксические и цитолитические функции, которые обычно блокируют прогрессию опухолей [44].

Внеклеточные протеазы / Extracellular proteases

Другими компонентами NETs являются внеклеточные протеазы, которые занимают одни из ведущих позиций в регуляции множества физиологических процессов [45]. Известно около 69 семейств протеаз человека [46], включая MMPs, сериновые протеазы и цистеиновые протеазы, регулирующие различные биологические процессы [47]. Некоторые из канонических ролей внеклеточных протеаз известны уже много десятилетий и включают переваривание потребляемых белков трипсином в тонком кишечнике, в то время как относительно недавнее обнаружение протеаз на поверхности экзосом дополнительно открывает дверь к пониманию сложной биологии ре-

моделирования клеточного матрикса внеклеточными протеазами [48]. Как и многие другие белки, которые необходимы для нормальных физиологических процессов, протеазы также могут иметь нарушения в регуляции, способствуя формированию и прогрессированию различных заболеваний, включая рак.

Протеазы играют определенную роль в онкологическом процессе: ингибирование передачи сигналов с рецепторной тирозинкиназы, опосредованное выделением эктодомена. Взаимосвязь протеолитических ферментов с раком хорошо установлена, причем различные семейства протеолитических ферментов, включая сериновые протеазы, плазмин, активаторы плазминогена, калликреины тканей человека и MMPs, участвуют в росте опухоли, инвазии, ангиогенезе и метастазировании [49, 50]. При различных видах рака была идентифицирована трипсиноподобная протеаза, известная как ассоциированный с опухолью трипсиноген [49], который индуцирует метастатический фенотип раковых клеток.

В 2017 г. R. Morimoto-Kamata и S. Yui доказали роль катепсина G в метастазировании за счет его способности стимулировать агрегацию клеток РМЖ *in vitro* [51], а T.J. Wilson с соавт. в 2008 г. [52] показали способность катепсина G модулировать микроокружение опухоли путем увеличения передачи сигналов трансформирующего фактора роста-бета (англ. transforming growth factor-beta, TGF- β). На мышинной модели с метастатическим поражением костей опухолью молочной железы выявлено, что катепсин G способствует неоваскуляризации опухоли посредством сложного механизма, включающего активацию про-MMP-9, за которой следует MMP-9-опосредованная активация TGF- β для индукции фактора роста сосудов эндотелия (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) и CCL2 (хемокин (мотив C-C) лиганд 2; chemokine (C-C motif) ligand 2). В дальнейшем описанный механизм в совокупности способствует ангиогенезу. Также необходимо отметить, что катепсин G может влиять на секрецию про-IL-1 β , чтобы индуцировать пролиферацию опухолевых клеток [53] и генерировать DAMPs за счет расщепления членов семейства цитокинов IL-1, включая IL-1, IL-33 и IL-36 [54].

Следует подчеркнуть особую роль MMP-9, которая может высвобождаться при дегрануляции фагоцитов или нейтрофилов, а также при образовании NETs. MMP-9 является одной из наиболее хорошо изученных протеаз при раке и может способствовать ее росту и метастазированию [19, 55]. Одной из основных функций MMP-9, отвечающей за развитие опухоли, является нарушение баланса между ингибиторами и активаторами ангиогенеза. На модели карциномы легкого Льюиса было установлено, что нейтрофилы потенцируют экспрессию MMP-9 [56]. При раке NETs-ассоциированная MMP-9 может расщеплять

белки внеклеточного матрикса, одним из которых является ламинин. В дальнейшем данный процесс генерирует эпителиальный интегрин, стимулирующий пробуждение «дремлющих» раковых клеток. Недавнее исследование показало, что опухолевые клетки могут индуцировать CXCR4hiCD62Llo (так называемые состарившиеся клетки) нейтрофилы, тем самым способствуя метастазированию и высвобождению большего количества NETs и MMP-9 [57].

Роль гистонов в образовании NETs / Histone role in NETosis

Гистоны (от англ. Histone, HIS) также играют важную роль в образовании сетей NETs. HIS – это маленькие белки, которые участвуют в организации структуры хроматина. Они нейтрализуют отрицательно заряженные фосфатные группы ДНК за счет своих положительно заряженных аминокислотных остатков, что позволяет плотно упаковать ДНК в ядре. HIS образуют октамер, содержащий 4 основных гистоновых белка (H3, H4, H2A, H2B, называемые «коровыми гистонами»), которые окружены сегментом ДНК из 147 пар оснований. Каждый из гистоновых белков обладает характерной боковой цепью или хвостом, который плотно заполнен основными остатками лизина и аргинина. Хвосты HIS подвергаются обширным ковалентным посттрансляционным модификациям, которые взаимодействуют для управления состоянием хроматина. При изучении биологических функций HIS было показано, что они обладают как противомикробным, так и токсическим действием на живые клетки. В процессе образования NETs в ткани высвобождаются многочисленные HIS, которые являются токсичными для патогенов, но также могут наносить повреждение тканям. Антимикробная функция NETs, вероятно, связана с действием HIS.

В Соединенных Штатах Америки учеными было показано, что метилирование ДНК, модификация гистонов и микроРНК являются механизмами эпигенетической регуляции и играют роль в сложном процессе aberrantной экспрессии генов, который приводит к трансформации клеток и способствует развитию различных заболеваний, включая онкогинекологические. HIS, которые участвуют в упаковке ДНК и эпигенетической регуляции ядерных процессов, таких как транскрипция, репликация и репарация, также вовлечены в патогенез лейомиомы [58].

Ведутся исследования низкомолекулярных ингибиторов гистоновых метилтрансфераз (DOT1L и EZH2), а также ингибиторов гистондеметилазы (англ. histone lysine-specific demethylase 1, LSD1) [59], которые будут иметь решающее значение для понимания роли модификаций HIS и гистон-модифицирующих ферментов (и их интерпретаторов) в возникновении и прогрессировании рака, что в конечном итоге приведет нас к созданию новых методов лечения рака.

Роль NETs в прогрессировании опухоли / NETs in tumor progression

Прогрессирование опухоли (пролиферация и рост) NETs осуществляют с помощью различных механизмов. Во-первых, в несолидных опухолях, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз и диффузная крупноклеточная лимфома, было показано, что NETs усиливают пролиферативную способность за счет увеличения маркеров активации и ингибирования апоптоза опухолевых клеток [60]. Более того, активация пути ядерного фактора «каппа-би» (от англ. nuclear factor kappa B, NF-κB) и сигнального преобразователя, а также активатора передачи сигналов транскрипции 3 (STAT3)/p38, стимулируемая NETs, является еще одним предложенным механизмом стимуляции пролиферации опухоли при диффузной крупноклеточной лимфоме [61]. Во-вторых, циркулирующие опухолевые клетки – это раковые клетки, которые «отпали» от опухоли и перешли в состояние покоя при воздействии неблагоприятной микросреды (отсутствие адекватного ангиогенеза и снабжения питательными веществами) [62].

Многочисленные цитокины и хемокины, секретируемые опухолевыми клетками, включая IL-8, IL-17, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) и CXCL6, могут привлекать нейтрофилы к участкам опухоли и вызывать нетоз. Впоследствии происходит усиленная инфильтрация нейтрофилами и образование NETs с последующим эпителиально-мезенхимальным переходом (англ. epithelial-mesenchymal transition, EMT), что в конечном итоге приводит к усиленной пролиферации опухолевых клеток [63]. Являясь ключевым компонентом NETs, NE играет важную роль в онкогенезе опухолей пищеварительной системы. NETs могут также активировать передачу сигналов TLR4-гамма-коактиватора рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1-α (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1α), в клетках колоректального рака. Впоследствии митохондриальный аденозинтрифосфат вырабатывается через NE-активированный путь TLR4-PGC-1α, который участвует в пролиферации опухолевых клеток и метастазировании [63]. NETs через взаимодействие с TLR9 способны активировать передачу сигналов активируемой митогеном протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK) для выполнения онкогенных функций. Ранее сообщалось об участии NETs и в развитии опухолей нервной системы.

NETs могут защищать опухолевые клетки от цитотоксического действия клеток иммунной системы путем подавления CD8+ и естественных киллеров в эпителиально-мезенхимальном переходе, тем самым способствуя выживанию и росту опухолевых клеток. Однако не до конца ясны все механизмы NETs,

участвующие в канцерогенезе и метастазировании опухоли [64].

Предполагается, что циркулирующие NETs вызывают повреждения органов у больных раком аналогичное тем, которые возникают при аутоиммунных заболеваниях. Также сообщалось об их способности пробуждать «спящие» раковые клетки [63], поэтому на сегодняшний день NETs рассматриваются как потенциальные мишени для таргетной терапии рака.

В исследованиях на моделях РМЖ было показано, что сети NETs способствуют метастазированию, поскольку этот процесс был подавлен при введении ДНКазы [60]. Установлена способность NETs захватывать раковые клетки и служить адгезионным субстратом для них [66], способствуя распространению метастазов (рис. 2). Но для того, чтобы осуществился процесс метастазирования, раковые клетки должны распространиться из первичного очага, проникнув в базальную мембрану, затем в кровеносный сосуд, выйти

в кровеносном русле, экстравазироваться в отдаленные ткани и, наконец, раковым клеткам нужно приспособиться и начать делиться в новой микросреде [67]. Впервые способность NETs осуществлять и поддерживать метастазирование было описано в 2013 г. [25].

Белок группы высокой подвижности B1 (англ. high-mobility group protein B1, HMGB1) или амфотерин – белок из группы ядерных негистоновых белков группы высокой подвижности (англ. high mobility group, HMG), высвобождаемый NETs, способствует метастазированию опухоли путем связывания с TLR9 для активации сигнализации p38/MAPK. HMGB1 также способствует метастазированию, связываясь с TLR4 или регулируя деградацию VE-кадгерина (белок клеточной адгезии эндотелия сосудов из семейства кадгеринов, CD144), с последующей повышенной экспрессией EMT-ассоциированных генов, ZEB1 (транскрипционный фактор) и Snail (фактор транскрипции, который способствует подавлению молекулы адгезии

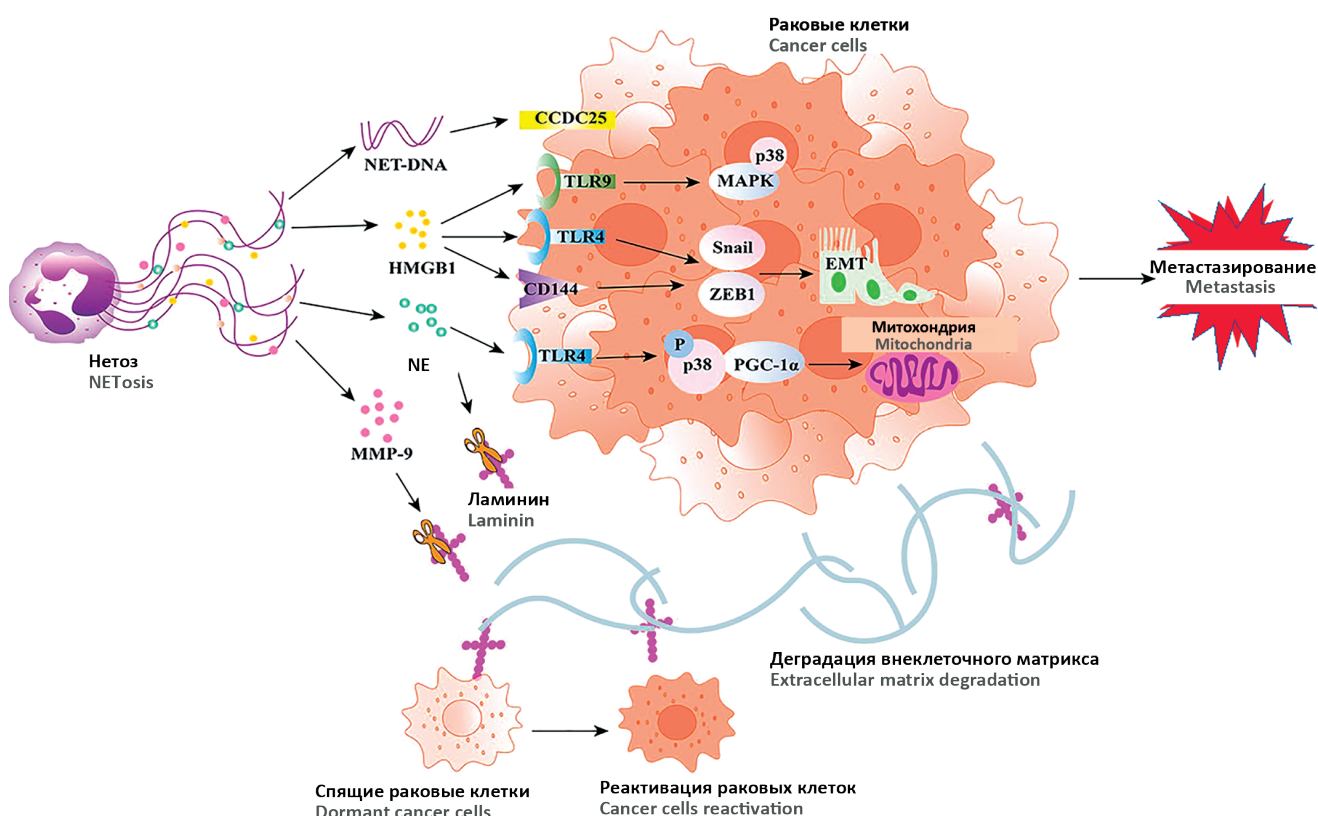


Рисунок 2. Молекулярные механизмы внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), способствующие метастазированию опухоли (адаптировано из [68]).

Примечание: CCDC25 – домен спиральной спирали, содержащий белок –25; TRL4, TRL9 – толл-подобные рецепторы; MAPK – активируемая митогеном протеинкиназа; HMGB1 – белок группы высокой подвижности B1; Snail – транскрипционный репрессор экспрессии E-кадгерина; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; ZEB1 – транскрипционный фактор; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9; NE – эластаза нейтрофилов; PGC-1α – коактиватор рецептора, активируемый пролифератором пероксисом 1-α; p38 – протеинкиназа 38; P – протеинкиназа; CD144 – кластер дифференциации 144, представляет собой тип кадгерина.

Figure 2. Molecular mechanisms involving neutrophil extracellular traps (NETs) in promoting tumor metastasis (adapted from [68]).

Note: CCDC25 – coiled-coil domain containing protein –25; TRL4, TRL9 – toll-like receptors; MAPK – mitogen-activated protein kinase; HMGB1 – high-mobility group protein B1; Snail – transcriptional repressor of E-cadherin expression; EMT – epithelial-mesenchymal transition; ZEB1 – zinc finger E-box binding homeobox 1; MMP-9 – matrix metalloproteinase 9; NE – neutrophil elastase; PGC-1α – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; p38 – protein kinase 38; P – protein kinase; CD144 – cluster of differentiation 144.

Е-кадгерина). Компонент NETs – NE непосредственно регулирует метаболизм митохондрий через путь TLR4-р38-PGC-1 α и способствует пролиферации опухоли и метастазированию. Протеазы – NE и MMP-9, полученные из NETs, необходимы для реактивации бездействующих раковых клеток путем деградации внеклеточного матрикса за счет расщепления ламинина. В нескольких раковых клетках NETs ДНК напрямую связывается с CCDC25 (домен спиральной спирали, содержащий белок –25), что приводит к метастазированию опухоли.

NETs-индуцированная гиперкоагуляция может быть осложнением некоторых онкологических заболеваний. Исследования на моделях рака кишечника также показывают, что ДНКазы могут снижать риск тромбообразования и развития рака. С другой стороны, терапевтическое вирусное инфицирование опухоли может приводить к внутриопухолевой коагуляции, которая зависит от активности нейтрофилов и может способствовать уничтожению раковых клеток. Однако необходимы дополнительные исследования для определения связи между этим процессом и образованием NETs [68].

По завершении инфекционного процесса NETs должны быть удалены. Исследования С. Farrera и В. Fadeel на системе *in vitro* показали, что сначала происходит деградация NETs с помощью ДНКазы I, а затем они эндоцитируются и лизируются макрофагами [69]. Однако избыточное образование NETs или aberrantный нетоз могут привести к воспалительным и аутоиммунным заболеваниям, а также к закупорке кровеносных сосудов. Такие состояния могут возникать и при гиперпродукции NETs и при нарушении механизмов их удаления, например, в случае отсутствия ДНКазы I, что также может быть вызвано генетическими, гормональными изменениями или другими канцерогенными факторами.

Литературный анализ показал, что уровень NETs в плазме крови пациентов с различными типами опухолей, включая рак легких, поджелудочной железы и мочевого пузыря, был выше, чем у здоровых людей контрольной группы [70]. У пациентов с раком легких обнаружены NETs в легочной ткани, периферической крови и мокроте [71]. А у пациентов с колоректальным раком уровень NETs был выше, чем в группе контроля (здоровые) и ассоциировался с плохим прогнозом заболевания [72]. В последующем было показано наличие NETs при РМЖ с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания [73]. Аналогичным образом в гистологических образцах метастазов колоректального рака в печень от пациентов, перенесших плановую лечебную резекцию, обнаружено высокое содержание NETs и опухоль-ассоциированных нейтрофилов. Следует отметить, что опухолевая ткань характеризовалась высокой экспрессией цитруллинированных гистонов, тем самым указывая на нетоз [65].

Взаимосвязь между опухоль-ассоциированными нейтрофилами и образованием NETs в ткани опухоли и их роль в ее иммунокоррекции была исследована при саркоме Юинга. S. Berger-Achituv с соавт. продемонстрировали наличие опухоль-ассоциированных нейтрофилов (англ. tumor-associated neutrophils, TANs) в биопсийном материале от пациентов, страдающих саркомой Юинга, где у 2 пациентов был зафиксирован высокий уровень NETs в результате активации TANs. В дальнейшем у них были обнаружены метастазы, и отмечался ранний рецидив после высоких доз химиотерапии, что позволяет предположить возможную роль NETs в прогрессировании саркомы Юинга [74]. Важная роль NETs при раке была также подтверждена их связью с изменением процессов коагуляции у пациентов, где NETs стимулировали ассоциированный с раком тромбоз в опухолях, способствуя более худшему прогнозу [14, 73]. Высокие концентрации цитруллинированного гистона H3 (англ. citrullinated histone H3, citH3) в плазме крови наблюдали у больных раком на поздних стадиях, а нейтрофилы имели более высокий уровень citH3. Кроме того, значения citH3 в плазме больных раком действительно коррелируют с содержанием NE, MPO, IL-6 и IL-8 [65, 74].

Нарушения в системе образования NETs являются своеобразным триггерным фактором, запускающим процесс канцерогенеза, но недостаточно изученным. Информация о роли NETs в патогенезе гинекологического рака практически отсутствует в литературе, тем самым данная проблема актуальна и требует скорейшего решения.

Несмотря на внедрение в последнее десятилетие современных методов диагностики в онкологии (магнитно-резонансная, компьютерная и позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковые аппараты экспертного класса, автоматизированные системы гистологической диагностики, иммуноморфологические исследования, опухолевые маркеры и др.), уровень поздней диагностики онкогинекологических заболеваний остается высоким. Поздняя диагностика может приводить к необходимости более агрессивных форм лечения, таких как радикальная хирургия, химиотерапия или лучевая терапия, которые могут иметь более высокий риск осложнений.

Патогенез гинекологического рака играют одну из важных ролей в достижении поставленных целей, направленных на снижение количества рецидивов, уменьшение ошибок при определении стадии заболевания и выборе стратегии лечения пациента. Необходимо продолжить изучение канцерогенеза онкогинекологических заболеваний на молекулярном уровне, что предоставит возможность выявить ключевые мишени, в большей степени ответственные за механизмы развития опухолей, и разработать методы персонализированной медицины.

Внеклеточные ловушки нейтрофилов как потенциальные молекулярные мишени для таргетной терапии / Neutrophil extracellular traps as potential molecular cues for targeted therapy

Высокий уровень NETs у онкологических больных и их роль в метастазировании и тромбозе представляет потенциальный терапевтический интерес для лечения рака. Учитывая вышесказанное, блокирование образования NETs с помощью антикоагулянтов против компонентов NETs, таких как ДНКазы I [25], ингибиторы NE [30], MPO [17] и PAD4 [75], может иметь большой потенциал (рис. 3).

Регулирование неконтролируемого процесса образования NETs (нетоз) представляет собой многообещающую стратегию лечения онкогинекологических заболеваний. ДНКазы и многочисленные ингибиторы могут быть использованы для воздействия на критически важные стадии образования NETs. В анализе *in vitro* лечение ДНКазой I подавляло рост клеток поджелудочной железы и снижало адгезию клеток рака желудка [76]. Более того, после лечения ДНКазой I раковые клетки желудка демонстрировали эпителиальный, а не мезенхимальный фенотип (инвазивный и мигрирующий фенотип) [77]. Уплотнение хроматина является наиболее важным этапом в формировании NETs и зависит от действия PAD4 посредством цитруллинизации H3. Исследования на мышинной модели показали, что удаление гена PAD4 приводило к снижению пролиферации опухолевых клеток, при этом дефицит PAD4 также может способствовать апоптозу опухолевых клеток и снижать метастатическую нагрузку [17].

На сегодняшний день проводится лишь несколько клинических испытаний для подтверждения эффективности ДНКазы у онкологических больных. Пульмозим, рекомбинантная ДНК человека, тестируется в рамках фазы 1 исследования (NCT00536952) у пациентов с раком головы и шеи (острый миелоидный/лимфоидный лейкоз) [78].

Другим способом ингибирования NETs является блокирование CXCR1 и CXCR2, которые являются ключевыми медиаторами хемотаксического рекрутирования нейтрофилов. Ось CXCR1/2-IL-8 играет важную роль в хемотаксисе нейтрофилов, а также в формировании NETs [60], тем самым привлекая большое внимание в качестве терапевтических мишеней. Выработка IL-8 может быть индуцирована IL-17, а ингибирование передачи сигналов IL-17/IL-17RA увеличивает блокаду иммунологических контрольных точек (анти-PD-1, анти-CTLA4) [79].

На данный момент проводится клиническое исследование (NCT03400332), изучающее безопасность и эффективность комбинированного лечения ингибитором IL-8 с ниволумабом (анти-PD-1 mAb) или ниволумабом и в сочетании с ипилимумабом (анти-CTLA4 mAb) [80]. Комбинированное лечение репараксином (другим молекулярным препаратом против CXCR1/2) и паклитакселом показало противоопухолевую активность наряду с отличным профилем безопасности в исследовании с HER2 (мембранный белок, тирозинкиназа семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB)-негативных пациентов с метастатическим РМЖ [81].

Многочисленные исследования подтверждают огромный потенциал лечения, основанный на целенаправленном блокировании NETs для эффективного

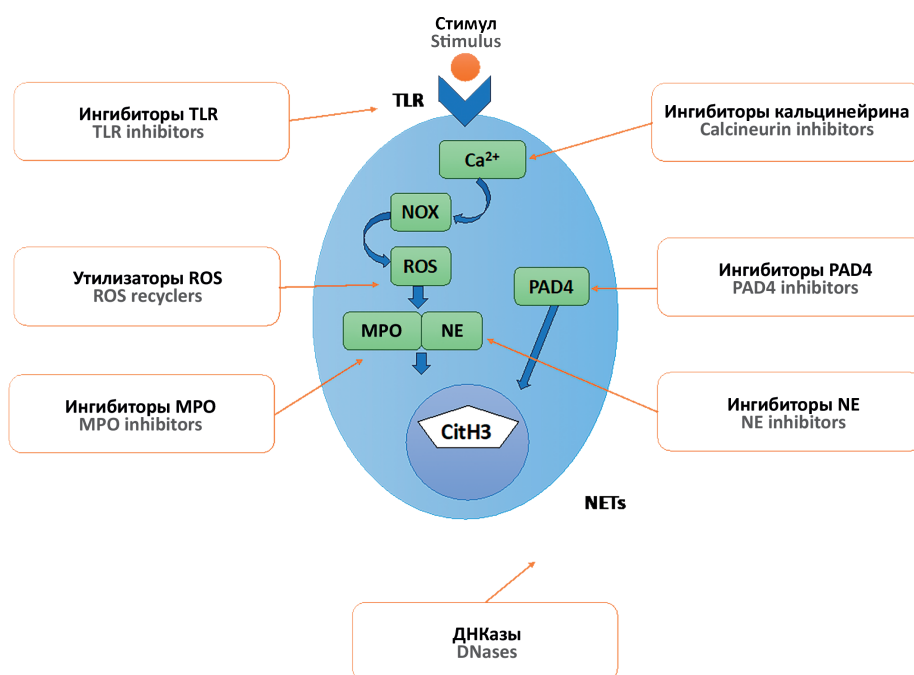


Рисунок 3. Возможные новые мишени терапии злокачественных заболеваний с учетом патогенетического значения внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) [рисунок авторов].

Примечание: citH3 – цитруллинированный гистон H3; MPO – миелопероксидаза; NE – эластаза нейтрофилов (англ. neutrophil elastase); NOX – NADPH-оксидазный комплекс; PAD4 – протеин-аргинин деиминаза 4; ROS – активные формы кислорода; TLR – toll-подобный рецептор.

Figure 3. Potential new targets for cancer therapy based on pathogenetic significance of neutrophil extracellular traps (NETs) [drawn by authors].

Note: citH3 – citrullinated histone H3; MPO – myeloperoxidase; NE – neutrophil elastase; NOX – NADPH oxidase complex; PAD4 – protein arginine deiminase 4; ROS – reactive oxygen species; TLR – toll-like receptor.

контроля прогрессирования и метастазирования опухоли. Однако они имеют некоторые ограничения, так как в большинстве случаев модели основаны на ксенотрансплантированных мышах, не отражающие сложную микросреду, наблюдаемую у пациентов с опухолями. Также введение этих ингибиторов NETs имеет нецелевые эффекты, особенно у пожилых онкологических больных с ослабленным иммунитетом. Кроме того, таргетная терапия в отношении NETs также имеет определенные нежелательные эффекты, которые связаны в первую очередь с возможным влиянием на работу иммунной системы. Наконец, отсутствует информация о применении данного вида лечения среди пациентов с гинекологическим раком, так как заболевание отличается своей гетерогенностью, формирует целый спектр трудностей при создании персонализированного лечения. Поэтому изучение механизмов образования и разрушения NETs, а также их роль в тромбообразовании представляет актуальную проблему в онкогинекологии.

Заключение / Conclusion

На данный момент уже разгадано множество сигнальных путей, которые приводят к образованию NETs. Исследования показывают, что NETs могут быть вызваны физиологическими факторами, такими как микроорганизмы и их компоненты, а также фармакологическими стимулами. Было установлено, что существует 2 механизма образования NETs: классический (или суицидальный), который приводит к гибели клетки (нетоз), и витальный, при котором клетки сохраняют свою жизнеспособность, а также все естественные эффекторные функции. При классическом нетозе ферментный комплекс NADPH-оксидаза и об-

разованные им ROS являются неотъемлемыми участниками. Однако при активации нетоза другими стимулами, такими как ионифоры кальция, митохондриальные ROS также играют роль. После обнаружения NETs стало ясно, что эти структуры являются источниками антигенов и поддерживают, а часто и активируют аутоиммунные процессы. NETs были обнаружены в сыворотке практически у всех пациентов с аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориаз и другие. NETs также были обнаружены при различных воспалительных неинфекционных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, панкреатит и рак. В связи с этим эффективность создания лекарственных средств для лечения этих заболеваний в значительной мере зависит от расшифровки сигнальных путей, приводящих к образованию NETs, а также от выявления их целевых медиаторов. Несмотря на то что за почти 2 десятилетия с момента первого описания NETs было расшифровано множество механизмов и медиаторов, остается много нераскрытых вопросов, на которые ожидается получить ответы в ближайшем будущем.

Образование NETs является новым важным механизмом естественного иммунитета, который имеет решающее значение для индукции воспалительного ответа на инфекцию, а также для лечения. Научные исследования NETs, их белковых компонентов и регуляторных механизмов привели к расширению наших знаний о роли нейтрофильных сетей в патогенезе различных заболеваний. NETs связывают с развитием воспалительных, аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний. Дальнейшие исследования направлены на разработку новой стратегии в диагностике и лечении заболеваний и их осложнений.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 07.09.2023. В доработанном виде: 04.12.2023.	Received: 07.09.2023. Revision received: 04.12.2023.
Принята к печати: 05.12.2023. Опубликовано онлайн: 05.12.2023.	Accepted: 05.12.2023. Published online: 05.12.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
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 interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Beiter T., Fragasso A., Hartl D., Nieß A.M. Neutrophil extracellular traps: a walk on the wild side of exercise immunology. *Sports Med.* 2015;45(5):625–40. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0296-1>.
- Finazzi G. The Italian Registry of antiphospholipid antibodies. *Haematologica.* 1997;82(1):101–5.
- 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>.
- Fine N., Tasevski N., McCulloch C.A. et al. The neutrophil: constant

- defender and first responder. *Front Immunol.* 2020;11:571085. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571085>.
5. Vilen S.-T., Nyberg P., Hukkanen M. et al. Intracellular co-localization of trypsin-2 and matrix metalloproteinase-9: possible proteolytic cascade of trypsin-2, MMP-9 and enterokinase in carcinoma. *Exp Cell Res.* 2008;314(4):914–26. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.10.025>.
 6. Антонеева И.И. Кислородзависимая антимикробная система нейтрофилов в динамике развития рака яичников. *Казанский медицинский журнал.* 2008;89(4):476–8.
 7. 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>.
 8. Shi X., Li B., Yuan Y. et al. The possible association between the presence of an MPO -463 G > A (rs2333227) polymorphism and cervical cancer risk. *Pathol Res Pract.* 2018;8(214):1142–8. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.018>.
 9. Falanga A., Rickles F.R. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(2):173–82. <https://doi.org/10.1016/10.1055/s-2007-994919>.
 10. Fine N., Tasevski N., McCulloch C.A. et al. The neutrophil: constant defender and first responder. *Front Immunol.* 2020;11:571085. <https://doi.org/10.1016/10.3389/fimmu.2020.571085>.
 11. 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>.
 12. Arazna M., Pruchniak M.P., Zycinska K., Demkow U. Neutrophil extracellular trap in human diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2013;756:1–8. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4549-0_1.
 13. Yalavarthi S., Gould T.J., Rao A.N. et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):2990–3003. <https://doi.org/10.1002/art.39247>.
 14. Demers M., Wagner D.D. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(3):277–83. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370765>.
 15. Malcolm K.C., Worthen G.S. Lipopolysaccharide stimulates p38-dependent induction of antiviral genes in neutrophils independently of paracrine factors. *J Biol Chem.* 2003;278(18):15693–701. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212033200>.
 16. Perobelli S.M., Galvani R.G., Gonçalves-Silva T. et al. Plasticity of neutrophils reveals modulatory capacity. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(8):665–75. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154524>.
 17. Yazdani H.O., Roy E., Comerici A.J. et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth. *Cancer Res.* 2019;79(21):5626–39. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0800>.
 18. Yousefi S., Gold J., Andina N. et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med.* 2008;14(9):949–53. <https://doi.org/10.1038/nm.1855>.
 19. Coussens L.M., Tinkle C.L., Hanahan D., Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell.* 2000;103(3):481–90. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00139-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00139-2).
 20. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:181–218. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164023>.
 21. 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>.
 22. Cristinziano L., Luca Modestino L., Loffredo S. et al. Anaplastic thyroid cancer cells induce the release of mitochondrial extracellular DNA traps by viable neutrophils. *J Immunol.* 2020;204(5):1362–72. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900543>.
 23. Gupta A.K., Joshi M.B., Philippova M. et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett.* 2010;584(14):3193–7. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.06.006>.
 24. 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>.
 25. 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>.
 26. 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>.
 27. Hoffmann J.H.O., Enk A.H. Neutrophil extracellular traps in dermatology: caught in the NET. *J Dermatol Sci.* 2016;84(1):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.07.001>.
 28. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol.* 2018;9:113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>.
 29. Kim J., Bae J.-S. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6058147. <https://doi.org/10.1155/2016/6058147>.
 30. Rayes R.F. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects. *JCI Insight.* 2019;5(16):e128008. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128008>.
 31. Горудко И.В., Черкалина О.С., Соколов А.В. и др. Новые подходы к определению концентрации и пероксидазной активности миелопероксидазы в плазме крови человека. *Биоорганическая химия.* 2009;35(5):629–39.
 32. Bromberg M.E., Capello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancer J Sci Am.* 1999;5(3):132–8.
 33. Loreto M.F., De Martinis M., Corsi M.P. et al. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res.* 2000;6(4):301–12. <https://doi.org/10.1007/BF03187336>.
 34. Panagopoulos V., Leach D.A., Zinonos I. et al. Inflammatory peroxidases promote breast cancer progression in mice via regulation of the tumour microenvironment. *Int J Oncol.* 2017;50(4):1191–200. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3883>.
 35. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2017;(1):4–18. <https://doi.org/10.5281/zenodo.345606>.
 36. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. *J Immunol Res.* 2015;2015:983698. <https://doi.org/10.1155/2015/983698>.
 37. Солопова А.Г., Москвичёва В.С., Блбулян Т.А. и др. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения рака вульвы и влагалища. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2018;12(4):62–70. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.062-070>.
 38. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils – subtypes, sources and function. *FEBS J.* 2018;285(23):4316–42. <https://doi.org/10.1111/febs.14524>.
 39. Merza M., Hartman H., Rahman M. et al. Neutrophil extracellular traps induce trypsin activation, inflammation, and tissue damage in mice with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1920–31.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.026>.
 40. 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>.
 41. Pahler J.C., Tazzyman S., Erez N. et al. Plasticity in tumor-promoting inflammation: impairment of macrophage recruitment evokes a compensatory neutrophil response. *Neoplasia.* 2008;10(4):329–39. <https://doi.org/10.1593/neo.07871>.
 42. Valadez-Cosmes P., Raftopoulou S., Mihalic Z.N. et al. Myeloperoxidase: growing importance in cancer pathogenesis and potential drug target. *Pharmacol Ther.* 2022;236:108052. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108052>.
 43. Cai H., Chuang C.Y., Hawkins C.L., Davies M.J. Binding of myeloperoxidase to the extracellular matrix of smooth muscle cells and subsequent matrix modification. *Sci Rep.* 2020;10(1):666. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57299-6>.
 44. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Фомичева Е.В. и др. Клинико-иммунологические параллели при неопластических заболеваниях органов пищеварения: клинические маркеры иммунодефицита и нарушения функционирования микробицидных и цитотоксических механизмов нейтрофильных гранулоцитов. XIV Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации: тезисы докладов. *Израиль.* 2009;11(1):79a.
 45. de Bont C.M., Eerden N., Boelens W.C., Puijig G.J.M. Neutrophil proteases

- degrade autoepitopes of NET-associated proteins. *Clin Exp Immunol.* 2020;199(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/cei.13392>.
46. López-Otin C., Matrisian L.M. Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(10):800–8. <https://doi.org/10.1038/nrc2228>.
 47. Moali C., Hulmes D.J.S. Extracellular and cell surface proteases in wound healing: new players are still emerging. *Eur J Dermatol.* 2009;19(6):552–64. <https://doi.org/10.1684/ejd.2009.0770>.
 48. Sanderson R.D., Bandari S.K., Vlodavsky I. Proteases and glycosidases on the surface of exosomes: newly discovered mechanisms for extracellular remodeling. *Matrix Biol.* 2019;75–76:160–9. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.10.007>.
 49. Nyberg P., Ylipalosaari M., Sorsa T., Salo T. Trypsins and their role in carcinoma growth. *Exp Cell Res.* 2006;312(8):1219–28. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.12.024>.
 50. Vilen S.-T., Nyberg P., Hukkanen M. Intracellular co-localization of trypsin-2 and matrix metalloproteinase-9: possible proteolytic cascade of trypsin-2, MMP-9 and enterokinase in carcinoma. *Exp Cell Res.* 2008;314(4):914–26. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.10.025>.
 51. Morimoto-Kamata R., Yui S. Insulin-like growth factor-1 signaling is responsible for cathepsin G-induced aggregation of breast cancer MCF-7 cells. *Cancer Sci.* 2017;108(8):1574–83. <https://doi.org/10.1111/cas.13286>.
 52. Wilson T.J., Nannuru K.C., Futakuchi M. et al. Cathepsin G enhances mammary tumor-induced osteolysis by generating soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Cancer Res.* 2008;68(14):5803–11. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5889>.
 53. McLeod A.G., Sherrill T.P., Cheng D.-S. et al. Neutrophil-derived IL-1β impairs the efficacy of NF-κB inhibitors against lung cancer. *Cell Rep.* 2016;16(1):120–32. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.085>.
 54. Clancy D.M., Sullivan G.P., Moran H.B.T. et al. Extracellular neutrophil proteases are efficient regulators of IL-1, IL-33, and IL-36 cytokine activity but poor effectors of microbial killing. *Cell reports.* 2018;22(11):2937–50. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.062>.
 55. 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>.
 56. Park J.-H., Rasch M.G., Qiu J. et al. Presence of insulin-like growth factor binding proteins correlates with tumor-promoting effects of matrix metalloproteinase 9 in breast cancer. *Neoplasia.* 2015;17(5):421–33. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2015.04.003>.
 57. Peng Z., Liu C., Victor A.R. et al. Tumors exploit CXCR4hiCD62Llo aged neutrophils to facilitate metastatic spread. *Oncoimmunology.* 2021;10(1):1870811. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1870811>.
 58. Yang Q., Mas A., Diamond M.P., Al-Hendy A. The mechanism and function of epigenetics in uterine leiomyoma development. *Reprod Sci.* 2016;23(2):163–75. <https://doi.org/10.1177/1933719115584449>.
 59. Audia J.E., Campbell R.M. Histone modifications and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(4):a019521. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019521>.
 60. Podaza E., Sabbione F., Risnik D. et al. Neutrophils from chronic lymphocytic leukemia patients exhibit an increased capacity to release extracellular traps (NETs). *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(1):77–89. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1921-7>.
 61. Nie M., Yang L., Bi X. et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL8 promote diffuse large B-cell lymphoma progression via the TLR9 signaling. *Clin Cancer Res.* 2019;25(6):1867–79. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1226>.
 62. Sun N., Li X., Wang Z. et al. A multiscale TiO2 nanorod array for ultrasensitive capture of circulating tumor cells. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8(20):12638–43. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b02178>.
 63. Mao Z., Zhang J., Shi Y. et al. CXCL5 promotes gastric cancer metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition and activating neutrophils. *Oncogenesis.* 2020;9(7):63. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-00249-z>.
 64. Teixeira A., Garasa S., Gato M. et al. CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity. *Immunity.* 2020;52(5):856–871.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.001>.
 65. Tohme S., Yazdani H.O., Al-Khafaji A.B. et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress. *Cancer Res.* 2016;76(6):1367–80. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1591>.
 66. 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>.
 67. Chaffer C.L., Weinberg R.A. A perspective on cancer cell metastasis. *Science.* 2011;331(6024):1559–64. <https://doi.org/10.1126/science.1203543>.
 68. Chen Y., Hu H., Tan S. et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression, metastasis and therapy. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):99. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00345-3>.
 69. Farrera C., Fadeel B. Macrophage clearance of neutrophil extracellular traps is a silent process. *J Immunol.* 2013;191(5):2647–56. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300436>.
 70. Oklu R., Sheth R.A., Wong K.H.K. et al. Neutrophil extracellular traps are increased in cancer patients but does not associate with venous thrombosis. *Cardiovasc Diagns Ther.* 2017;7(Suppl 3):S140–S149. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.08.01>.
 71. Li Y., Yang Y., Gan T. et al. Extracellular RNAs from lung cancer cells activate epithelial cells and induce neutrophil extracellular traps. *Int J Oncol.* 2019;55(1):69–80. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4808>.
 72. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol.* 2005;77(5):598–625. <https://doi.org/10.1189/jlb.1204697>.
 73. Cools-Lartigue J., Spicer J., Najmeh S., Ferri L. Neutrophil extracellular traps in cancer progression. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(21):4179–94. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1683-3>.
 74. Berger-Achituv S., Brinkmann V., Abed U.A. 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>.
 75. Thalín C., Lundström S., Seignez C. et al. Citrullinated histone H3 as a novel prognostic blood marker in patients with advanced cancer. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191231>.
 76. Cedervall J., Dragomir A., Saupe F. et al. Pharmacological targeting of peptidylarginine deiminase 4 prevents cancer-associated kidney injury in mice. *Oncoimmunology.* 2017;6(8):e1320009. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1320009>.
 77. Hisada Y., Grover S.P., Maqsood A. et al. Neutrophils and neutrophil extracellular traps enhance venous thrombosis in mice bearing human pancreatic tumors. *Haematologica.* 2020;105(1):218–25. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.217083>.
 78. Zhu T., Zou X., Yang C. et al. Neutrophil extracellular traps promote gastric cancer metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Int J Mol Med.* 2021;48(1):127. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4960>.
 79. Volkov D.V., Tetz G.V., Rubtsov Y.P. et al. Neutrophil extracellular traps (NETs): opportunities for targeted therapy. *Acta Naturae.* 2021;13(3):15–23. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11503>.
 80. Zhang Y., Chandra V., Sanchez E.R. et al. Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer. *J Exp Med.* 2020;217(12):e20190354. <https://doi.org/10.1084/jem.20190354>.
 81. Schalper K.A., Carleton M., Zhou M. et al. Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Med.* 2020;26(5):688–92. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0856-x>.

References:

1. Beiter T., Fragasso A., Hartl D., Nieß A.M. Neutrophil extracellular traps: a walk on the wild side of exercise immunology. *Sports Med.* 2015;45(5):625–40. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0296-1>.
2. Finazzi G. The Italian Registry of antiphospholipid antibodies. *Haematologica.* 1997;82(1):101–5.
3. 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>.
4. Fine N., Tasevski N., McCulloch C.A. et al. The neutrophil: constant

- defender and first responder. *Front Immunol.* 2020;11:571085. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571085>.
5. Vilen S.-T., Nyberg P., Hukkanen M. et al. Intracellular co-localization of trypsin-2 and matrix metalloproteinase-9: possible proteolytic cascade of trypsin-2, MMP-9 and enterokinase in carcinoma. *Exp Cell Res.* 2008;314(4):914–26. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.10.025>.
 6. Antoneeva I.I. Oxygen-dependent antimicrobial system of neutrophils in the dynamics of ovarian cancer. [Kislodorozavisimaya antimikrobnaya sistema nejtrofilov v dinamike razvitiya raka yaichnikov]. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2008;89(4):476–8. (In Russ.).
 7. 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>.
 8. Shi X., Li B., Yuan Y. et al. The possible association between the presence of an MPO -463 G > A (rs2333227) polymorphism and cervical cancer risk. *Pathol Res Pract.* 2018;8(214):1142–8. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.018>.
 9. Falanga A., Rickles F.R. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(2):173–82. <https://doi.org/10.1016/10.1055/s-2007-994919>.
 10. Fine N., Tasevski N., McCulloch C.A. et al. The neutrophil: constant defender and first responder. *Front Immunol.* 2020;11:571085. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571085>.
 11. 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>.
 12. Arazna M., Pruchniak M.P., Zycinska K., Demkow U. Neutrophil extracellular trap in human diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2013;756:1–8. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4549-0_1.
 13. Yalavarthi S., Gould T.J., Rao A.N. et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):2990–3003. <https://doi.org/10.1002/art.39247>.
 14. Demers M., Wagner D.D. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(3):277–83. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370765>.
 15. Malcolm K.C., Worthen G.S. Lipopolysaccharide stimulates p38-dependent induction of antiviral genes in neutrophils independently of paracrine factors. *J Biol Chem.* 2003;278(18):15693–701. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212033200>.
 16. Perobelli S.M., Galvani R.G., Gonçalves-Silva T. et al. Plasticity of neutrophils reveals modulatory capacity. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(8):665–75. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154524>.
 17. Yazdani H.O., Roy E., Comerici A.J. et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth. *Cancer Res.* 2019;79(21):5626–39. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0800>.
 18. Yousefi S., Gold J., Andina N. et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med.* 2008;14(9):949–53. <https://doi.org/10.1038/nm.1855>.
 19. Coussens L.M., Tinkle C.L., Hanahan D., Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell.* 2000;103(3):481–90. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)00139-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)00139-2).
 20. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:181–218. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164023>.
 21. 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>.
 22. Cristinziano L., Luca Modestino L., Loffredo S. et al. Anaplastic thyroid cancer cells induce the release of mitochondrial extracellular DNA traps by viable neutrophils. *J Immunol.* 2020;204(5):1362–72. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900543>.
 23. Gupta A.K., Joshi M.B., Philippova M. et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett.* 2010;584(14):3193–7. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.06.006>.
 24. 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>.
 25. 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>.
 26. 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>.
 27. Hoffmann J.H.O., Enk A.H. Neutrophil extracellular traps in dermatology: caught in the NET. *J Dermatol Sci.* 2016;84(1):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.07.001>.
 28. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol.* 2018;9:113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>.
 29. Kim J., Bae J.-S. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6058147. <https://doi.org/10.1155/2016/6058147>.
 30. Rayes R.F. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects. *JCI Insight.* 2019;5(16):e128008. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128008>.
 31. Gorudko I.V., Cherkalina O.S., Sokolov A.V. et al. New approaches to the measurement of the concentration and peroxidase activity of myeloperoxidase in human blood plasma. [Novye podhody k opredeleniyu koncentracii i peroksidaznoj aktivnosti mieloperoxidazy v plazme krovi cheloveka]. *Bioorganicheskaya himiya.* 2009;35(5):629–39. (In Russ.).
 32. Bromberg M.E., Capello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancer J Sci Am.* 1999;5(3):132–8.
 33. Loreto M.F., De Martinis M., Corsi M.P. et al. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res.* 2000;6(4):301–12. <https://doi.org/10.1007/BF03187336>.
 34. Panagopoulos V., Leach D.A., Zinonos I. et al. Inflammatory peroxidases promote breast cancer progression in mice via regulation of the tumour microenvironment. *Int J Oncol.* 2017;50(4):1191–200. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3883>.
 35. Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Defensive strategy of neutrophilic granulocytes against pathogenic bacteria. [Zashchitnye strategii nejtrofil'nyh granulocitov ot patogennykh bakterij]. *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka.* 2017;(1):4–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.5281/zenodo.345606>.
 36. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. *J Immunol Res.* 2015;2015:983698. <https://doi.org/10.1155/2015/983698>.
 37. Solopova A.G., Moskvichyova V.S., Blbulyan T.A. et al. Topical issues of prevention, diagnosis and treatment of vulvar and vaginal cancer. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2018;12(4):62–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.062-070>.
 38. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils – subtypes, sources and function. *FEBS J.* 2018;285(23):4316–42. <https://doi.org/10.1111/febs.14524>.
 39. Merza M., Hartman H., Rahman M. et al. Neutrophil extracellular traps induce trypsin activation, inflammation, and tissue damage in mice with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1920–31.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.026>.
 40. 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>.
 41. Pahler J.C., Tazzyman S., Erez N. et al. Plasticity in tumor-promoting inflammation: impairment of macrophage recruitment evokes a compensatory neutrophil response. *Neoplasia.* 2008;10(4):329–39. <https://doi.org/10.1593/neo.07871>.
 42. Valadez-Cosmes P., Raftopoulou S., Mihalic Z.N. et al. Myeloperoxidase: growing importance in cancer pathogenesis and potential drug target. *Pharmacol Ther.* 2022;236:108052. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108052>.
 43. Cai H., Chuang C.Y., Hawkins C.L., Davies M.J. Binding of myeloperoxidase to the extracellular matrix of smooth muscle cells and subsequent matrix modification. *Sci Rep.* 2020;10(1):666. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57299-6>.
 44. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Fomicheva E.V. et al. Clinical and immunological parallels in neoplastic diseases of the digestive organs: clinical markers of immunodeficiency and dysfunction of the microbicidal and cytotoxic mechanisms of neutrophil granulocytes. [Kliniko-immunologicheskie paralleli pri neoplasticheskikh zabolevaniyah organov pishchevareniya: klinicheskie markery immunodeficyta i narusheniya

- Информация о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Сведения об авторах:

Асланова Замиля Джамалидиновна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: roseta1091@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-7336>.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ 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.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ 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.

Солодкий Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>.

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Асланова Марина Джамалидиновна – врач-эндокринолог отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8906-0289>.

Накаидзе Инга Александровна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-2852>.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ 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.

Элали Исмил – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ); Заслуженный врач Российской Федерации; Почетный профессор Венского Университета. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Zamilya D. Aslanova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: roseta1091@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-7336>.

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.

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.

Vladimir A. Solodkiy – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Director, Russian X-Radiology Research Center, Health Ministry of Russian Federation, Russian X-Radiology Research Center, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>.

Alexander V. Vorobev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Assistant, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Marina D. Aslanova – MD, Endocrinologist, Department of Radionuclide Diagnostics, Russian X-Radiology Research Center, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8906-0289>.

Inga A. Nakaidze – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-2852>.

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; Vice-President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (RSOG); Honorary Doctor of the Russian Federation; Emeritus Professor of the University of Vienna. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>.