

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • ТОМ 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в прогрессии рака и развитии тромбозов

Д.Х. Хизроева¹, З.Д. Асланова¹, А.Г. Солопова¹, Бицадзе В.О.¹,
А.В. Воробьев¹, А.Ю. Татаринцева¹, Ж.-К. Гри^{1,2}, И. Элалами^{1,3,4},
Н.А. Макацария¹, Д.В. Блинов^{1,5,6}

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

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

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

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

⁵Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁶АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а

Для контактов: Джамия Хизриевна Хизроева, e-mail: jamatotu@gmail.com

Резюме

Введение. Первоначально обнаруженные как механизм защиты нейтрофилов хозяина от патогенов и предотвращения распространения инфекции из очага воспаления, внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) оказались вовлечены в прогрессирование других заболеваний, связанных со стерильным воспалением, таких как аутоиммунные заболевания, диабет и рак. Компоненты NETs (миелопероксидаза, цитруллинированные гистоны, бесклеточная ДНК) имеют разностороннюю направленность в отношении опухолевых клеток, поэтому важно знать особенности биологических функций этих компонентов и их место в канцерогенезе, чтобы в дальнейшем можно было выделить основные молекулярные мишени для таргетной терапии онкогинекологических заболеваний.

Цель: определение влияния NETs на прогрессирование/метастазирование опухоли и риск тромбоза в контексте онкогинекологического рака.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое интервенционное исследование. Обследованы 70 женщин с раком матки, яичников и шейки матки (основная группа). В качестве контрольной группы были отобраны 60 практически здоровых женщин соответствующего возраста без тромботических осложнений. Оценивали содержание миелопероксидазы (англ. myeloperoxidase, MPO), цитруллинированного гистона (англ. citrullinated histone, citH3) и провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (англ. interleukin-1 β), а также изучено соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (англ. neutrophil/lymphocyte ratio, NLR).

Результаты. Значения MPO ($p < 0,001$), IL-1 β ($p < 0,001$) и NLR ($p = 0,003$) были достоверно чаще повышены у пациенток с онкогинекологической патологией по сравнению с группой практически здоровых женщин. У 32 (45,7 %) из 70 женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы наблюдались метастазы. Анализ в зависимости от наличия/отсутствия у пациенток метастазов показал существенные различия в уровне MPO ($p = 0,002$) и отсутствие статистически значимых различий в содержании citH3, IL-1 β и NLR ($p = 0,441$, $p = 0,159$ и $p = 0,739$ соответственно). Повышенный уровень citH3 достоверно чаще, чем показатели MPO, IL-1 β и NLR ассоциировался с развитием тромбозов у больных основной группы исследования ($p < 0,001$).

Заключение. Такие компоненты NETs, как MPO и citH3 отражают потенциальную роль воспаления и NETs во многих аспектах рака, включая метастазирование опухоли и риск развития тромбозов у онкобольных.

Ключевые слова: внеклеточные ловушки нейтрофилов, NETs, воспаление и рак, NETs и тромбозы, прогрессия и метастазирование опухоли

Для цитирования: Хизроева Д.Х., Асланова З.Д., Солопова А.Г., Бицадзе В.О., Воробьев А.В., Татаринцева А.Ю., Гри Ж-К., Элалами И., Макасария Н.А., Блинов Д.В. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в прогрессии рака и развитии тромбозов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):55–67. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.475>.

The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression and thrombosis development

Jamilya Kh. Khizroeva¹, Zamilya D. Aslanova¹, Antonina G. Solopova¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Alexander V. Vorobev¹, Alena Yu. Tatarintseva¹, Jean-Christophe Gris^{1,2}, Ismail Elalamy^{1,3,4}, Nataliya A. Makatsariya¹, Dmitry V. Blinov^{1,5,6}

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

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

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

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

⁵Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁶Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia

Corresponding author: Jamilya Kh. Khizroeva, e-mail: jamatotu@gmail.com

Abstract

Introduction. Initially discovered as a mechanism to protect host neutrophils from pathogens and prevent spread of infection outside inflammatory site, neutrophil extracellular traps (NETs) have been implicated in progression of other diseases associated with sterile inflammation such as autoimmune diseases, diabetes, and cancer. NETs components (myeloperoxidase, citrullinated histones, cell-free DNA) exhibit manifold effects on tumor cells, thereby emphasizing a need to be aware of the features of biological functions related to their constituents and their place in carcinogenesis to identify major molecular targets for targeted therapy of gynecologic cancers in the future.

Aim: to determine an impact of NETs on tumor progression/metastasis and thrombosis risk in gynecologic cancer.

Materials and Methods. A single-center interventional study was conducted: 70 women with uterine, ovarian and cervical cancer were examined; 60 age-matched apparently healthy women without thrombotic complications were selected as controls. All study participants were examined for myeloperoxidase (MPO), citrullinated histone (citH3), proinflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β), and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR).

Results. Laboratory biomarkers such as MPO ($p < 0.001$), IL-1 β ($p < 0.001$) and NLR ($p = 0.003$) were significantly more often elevated in patients with oncological pathology compared to group of healthy women. 32 (45.7 %) of the 70 women with cancer of the reproductive system had metastases. Metastases-related analysis in patients showed significant differences in MPO level ($p = 0.002$), but not in level of citH3, IL-1 β and NLR ($p = 0.441$, $p = 0.159$, and $p = 0.739$, respectively). Elevated citH3 vs. MPO, IL-1 β and NLR level was significantly more often associated with developing thrombosis in study patients ($p < 0.001$).

Conclusion. The results of our study demonstrate that inflammation and NETs components such as MPO and citH3 may be potentially implicated in many aspects of carcinogenesis including tumor metastasis and the risk of developing thrombosis in cancer patients.

Keywords: neutrophil extracellular traps, NETs, inflammation and cancer, NETs and thrombosis, tumor progression and metastasis

For citation: Khizroeva J.Kh., Aslanova Z.D., Solopova A.G., Bitsadze V.O., Vorobev A.V., Tatarintseva A.Yu., Gris J.-C., Elalamy I., Makatsariya N.A., Blinov D.V. The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression and thrombosis development. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):55–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.475>.

Введение / Introduction

В 2004 г. V. Brinkmann с соавт. обнаружили новый механизм иммунной защиты нейтрофилов [1], называемый внеклеточными ловушками нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), состоящих из волокон ДНК, гистонов, гранулированного содер-

жимого и антимикробных белков, которые способствуют улавливанию и уничтожению патогенных бактерий [2]. Формирование NETs, известное как нетоз (англ. NETosis), происходит, когда специфические протеазы транслоцируются в ядро нейтрофила, что приводит к деконденсации их хроматина посредством цитруллинирования. Миелопероксидаза (англ.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) образуются посредством запуска защитной реакции нейтрофилов, активирующейся во время воспаления или опухолевого процесса, и углубленно изучаются в связи с их уникальной ролью во врожденном иммунитете и различных патологических процессах.
- ▶ Первоначально обнаруженные как механизм защиты нейтрофилов хозяина от патогенов и предотвращения распространения инфекции из очага воспаления, NETs оказались вовлечены в прогрессирование других заболеваний, связанных со стерильным воспалением, таких как аутоиммунные заболевания, диабет и рак.
- ▶ NETs прямо или косвенно способствуют росту и прогрессированию опухоли.

Что нового дает статья?

- ▶ Результаты проведенного исследования показали, что такие компоненты NETs, как миелопероксидаза (англ. myeloperoxidase, MPO), интерлейкин IL-1 β (англ. interleukin-1 β , IL-1 β) и отношение нейтрофилы/лимфоциты были достоверно чаще повышены у пациентов с онкологической патологией по сравнению с группой практически здоровых женщин.
- ▶ Анализ в зависимости от наличия/отсутствия метастазов показал существенные различия в уровне MPO ($p = 0,002$) и отсутствие таковых в содержании цитруллинированного гистона (англ. citrullinated histone, citH3), IL-1 β и соотношения нейтрофилы/лимфоциты ($p = 0,441$, $p = 0,159$ и $p = 0,739$ соответственно).
- ▶ Повышенный уровень citH3 достоверно чаще ассоциировался с развитием тромбозов у онкобольных.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Уровень MPO может рассматриваться как потенциальный фактор риска метастазирования раковой опухоли.
- ▶ NETs могут способствовать тромбозу, а циркулирующий биомаркер NETs – citH3 является прогностическим фактором риска развития венозного тромбоза у онкологических больных.
- ▶ Необходимо рассмотреть возможность скрининга на компоненты NETs у пациентов со злокачественными новообразованиями.

myeloperoxidase, MPO) и эластаза (англ. neutrophils elastase, NE) нейтрофилов высвобождаются из азурофильных гранул нейтрофилов и перемещаются в ядро клетки [2, 3]. Активированная пептидил-аргинин деиминаза 4 (англ. peptidyl arginine deiminase 4, PAD4) перемещается в ядро и катализирует дезаминирование гистонов (англ. histone, H) H2A, H3 и H4, превращая остатки аргинина в цитруллин. Потеря положительного заряда гистонов приводит к заметному снижению компактности хроматина. Эти слабо связанные нити затем в конечном итоге удаляются из клетки, разрывая ее или оставляя мембрану неповрежденной. Ядерные и митохондриальные мембраны распадаются, внутриклеточное содержимое высвобождается во внеклеточное пространство, и нейтрофил

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Neutrophil extracellular traps (NETs) are formed by triggering a protective neutrophil response activated during inflammation or tumorigenesis and are studied deeply due to their unique role in innate immunity and various pathological processes.
- ▶ Originally discovered as a mechanism to protect host neutrophils from pathogens and prevent spread of infection outside the site of inflammation, NETs have been implicated in progression of other diseases associated with sterile inflammation such as autoimmune diseases, diabetes, and cancer.
- ▶ NETs directly or indirectly contribute to tumor growth and progression.

What are the new findings?

- ▶ The results of the study show that NETs components such as myeloperoxidase (MPO), interleukin-1 β (IL-1 β) and neutrophil/lymphocyte ratio were significantly more often elevated in patients with ovarian, uterine body and cervical cancer compared to the group of healthy women.
- ▶ Metastases-related analysis in patients revealed significantly differed MPO level ($p = 0.002$) not affecting citrullinated histone (citH3), IL-1 β and neutrophil/lymphocyte ratios ($p = 0.441$, $p = 0.159$, and $p = 0.739$, respectively).
- ▶ An increased citH3 level was significantly more often associated with developing thrombosis in cancer patients.

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

- ▶ MPO level may be considered a potential risk factor for development of tumor metastasis.
- ▶ NETs can promote thrombosis, whereas NETs circulating biomarker, citH3, is a predictor for developing venous thrombosis in cancer patients.
- ▶ Screening for NETs components in cancer patients should be considered for diagnostics.

погибает. Последующая целостность мембраны зависит от характера раздражителя, провоцирующего нетоз. Таким образом, формирование NETs может быть достигнуто в процессе гибели клеток (суицидальный нетоз) или в связи с высвобождением митохондриальной ДНК из жизнеспособных нейтрофилов (витаальный нетоз).

Хорошо известно, что нейтрофилы могут быстро уничтожать патогены путем фагоцитоза, а также за счет высвобождения мощного антимикробного арсенала, который включает гранулированные ферменты, белки и окислители (активные формы кислорода). Поэтому первоначально возникновение NETs было расценено как новый иммунный ответ на бактериальную инфекцию. Однако впоследствии было обнаружено,

что нетоз проявляется и при множестве других воспалительных заболеваний, включая рак. Связь между хроническим воспалением и раком подозревалась давно, но только недавно были частично раскрыты клеточные и молекулярные механизмы этой ассоциации. И сегодня воспаление, связанное с раком, признано движущей силой развития онкогенеза. Реакция организма на рак не является уникальным механизмом, она имеет много параллелей с воспалением и процессом заживлением ран. Более того, воспаление является ключевым компонентом микроокружения опухоли [4]. Полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов связаны с повышенной восприимчивостью к развитию раковой опухоли, и наоборот, ингибирование провоспалительных цитокинов снижает риск развития экспериментального рака. Если генетическое повреждение является «спичкой, которая разжигает огонь» рака, то некоторые виды воспаления могут стать «топливом, которое подпитывает пламя» [5]. Эпидемиологические исследования показывают, что хронические инфекции лежат в основе 15–20 % всех случаев развития рака, и риск канцерогенеза возрастает в условиях хронического воспаления [6]. Еще в XIX веке немецкий патолог Рудольф Вирхов, наблюдая за лейкоцитарной инфильтрацией в опухолевой ткани, сделал вывод, что злокачественные новообразования возникают в области хронического воспаления, вызывающего повреждение тканей и усиленный рост клеток [5].

Ассоциированные с опухолью макрофаги и ассоциированные с опухолью нейтрофилы, которые обеспечивают первую линию защиты при попадании в организм инфекционного агента, являются прототипами воспалительных клеток при воспалении, связанном с раком. Они способствуют росту опухоли и метастазированию путем прямого взаимодействия с раковыми клетками, включая раковые стволовые клетки, а также путем стимулирования ангиогенеза, ремоделирования тканей и подавления эффективного адаптивного иммунитета.

В настоящее время наше понимание многочисленных функций нейтрофилов *in vivo* у онкологических больных остается ограниченным. Еще несколько лет назад нейтрофилам уделялось небольшое внимание в иммунологии опухоли, воспринимая их как второстепенный компонент микроокружения опухоли, поскольку они считались короткоживущими клетками с периодом полураспада в крови человека около 10 ч с ограниченной транскрипционной активностью [7]. Однако есть доказательства важной роли опухоль-ассоциированных нейтрофилов в прогрессировании опухоли. Маркировка человеческих нейтрофилов *in vivo* показала, что эти клетки выживают в кровотоке более 5 дней. Более того, цитокины, секретлируемые опухолевыми и иммунными клетками, такие как интерлейкины (англ. interleukin, IL) IL-1 β , IL-6 или

фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α) могут продлевать продолжительность их жизни [8].

В течение последнего десятилетия функции нейтрофилов у онкологических больных начали изучаться более подробно. Нейтрофилы присутствуют в микроокружении опухоли и проявляют как проонкогенные, так и противоопухолевые реакции. Нейтрофилы могут способствовать генетической нестабильности, пролиферации опухолевых клеток, ангиогенезу и подавлению противоопухолевого иммунного ответа. И наоборот, нейтрофилы могут проявлять противоопухолевую резистентность путем прямого уничтожения опухолевых клеток или путем совместного взаимодействия с другими иммунными клетками. В различных экспериментальных моделях нейтрофилы проявляли противоопухолевую активность, непосредственно убивая опухолевые клетки и активируя $\alpha\beta$ -T-клетки и CD4+ и CD8+ T-клетки [9]. Однако опухолевые факторы могут перепрограммировать нейтрофилы с противоопухолевого фенотипа на проопухолевый фенотип [10].

Известно, что нейтрофилы инфильтрируют ткань опухоли, являясь ключевым медиатором неопластической трансформации, прогрессирования опухоли, ангиогенеза и модуляции иммунного ответа. NETs прямо или косвенно способствуют росту и прогрессированию опухоли, распространению ее на отдаленные участки и защищают раковые клетки, предотвращая их от воздействия цитотоксических лимфоцитов. NETs также могут способствовать ангиогенезу опухоли и прогрессированию воспалительного микроокружения, создавая своеобразную петлю положительной обратной связи: попадая в кровоток, NETs повреждают эндотелиальные клетки, способствуя дальнейшему воспалению и вызывая активацию тромбоцитов и других нейтрофилов, что приводит к дальнейшему высвобождению NETs [11]. Активация тромбоцитов, в свою очередь, также может способствовать ряду негативных исходов, связанных с метастазированием опухоли и развитием венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [12].

Внеклеточные ловушки нейтрофилов способствуют метастазированию с помощью нескольких механизмов. Из-за слабой ангиогенной активности и защитной роли иммунных клеток метастатические раковые клетки могут оставаться бездействующими в течение длительного периода [13]. NE и катепсин G пробуждают дремлющие раковые клетки, расщепляя белок внеклеточного матрикса ламин, генерируя эпипептид, который связывается с опухолевыми интегринами, приводя к пролиферации и миграции раковых клеток [10, 14]. Кроме того, NETs усиливают метастазирование, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором эпителиальные клетки трансформируются в мезенхимальные, обладающие

высокой миграционной и инвазивной способностью [15]. Нейтрофилы могут прилипнуть к циркулирующим опухолевым клеткам, способствуя их пролиферации и метастазированию [16]. Хорошо известно, что нейтрофилы питают опухолевые клетки с помощью своего секрета, включающего различные цитокины, хемокины, факторы роста и внеклеточный матрикс [17]. Более того, нейтрофилы обеспечивают липидами опухолевые клетки (своего рода топливом), стимулируя их пролиферацию и метастатическую активность. В экспериментальной модели рака молочной железы резидентные макрофаги стимулируют легочные нейтрофилы накапливать липиды и, в свою очередь, транспортировать накопленные ими липиды к метастатическим опухолевым клеткам для выживания и пролиферации, что приводит к ускоренному метастазированию в легких [18].

Также NETs способствуют образованию предметатической ниши путем захвата циркулирующих опухолевых клеток в свою «паутинообразную» структуру, образуя участок, из которого эти клетки затем могут экстравазировать. Интересным является тот факт, что хирургическая резекция, направленная на уменьшение опухолевой нагрузки, на самом деле может способствовать метастазированию за счет активации нейтрофилов и последующего образования NETs. Данный эффект повышенного метастазирования после хирургического вмешательства был воспроизведен на мышиных моделях и был устранен обработкой ферментом DNКазой I или ингибированием PAD4 для диссоциации NETs или предотвращения их высвобождения, соответственно [19].

NETs могут способствовать тромбозу, усиливая состояние гиперкоагуляции раковых больных [20, 21].

В связи с этим можно предположить, что выявление и ингибирование NETs имеет большое значение не только для диагностики рака, но и определения прогноза и профилактики метастазирования. Нацеливание на опухоль-ассоциированные нейтрофилы и NETs может проложить путь к инновационным терапевтическим подходам в лечении рака, дополняющих циторедуктивную терапию и иммунотерапию. К сожалению, на сегодняшний день не существует стандартизированного определения «нормальных» уровней нетоза, и диагностика NETs, которая включает определение циркулирующей бесклеточной ДНК (англ. cell-free DNA, cfDNA), цитруллинированного гистона (англ. citrullinated histone, citH3), NE и MPO, выполняется лишь в специализированных лабораториях [1].

Другими потенциальными биомаркерами воспаления и NETs могут служить нейтрофильно/лимфоцитарное соотношение (англ. neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) и/или уровень мощного провоспалительного цитокина IL-1 β , который, как правило, воздействует на пролиферацию и инвазию раковых клеток, нео-

ангиогенез или инфильтрирующие опухоль иммунные клетки. Однако в зависимости от типа или стадии рака, основного типа иммунных клеток, присутствующих в микроокружении опухоли, и используемого противоракового лечения IL-1 β может проявлять и противоопухолевые свойства. На различных моделях опухолей было показано, что инъекция IL-1 β может уменьшать или не уменьшать рост опухоли в зависимости от условий эксперимента. Слишком раннее введение или однократная инъекция IL-1 β не оказывает влияния на рост опухоли, в то время как несколько инъекций и более высокие дозы (10 мкг) ингибируют рост опухоли [22]. Когда эти эксперименты проводились на мышах с иммунодефицитом, IL-1 β не оказывал никакого эффекта, что позволяет предположить участие T-клеток в эффектах, опосредованных IL-1 β . Поэтому ингибирование IL-1 β не всегда может быть полезным для пациентов, и влияние IL-1 β на прогрессии опухоли требует дальнейших исследований [23].

Нейтрофильно/лимфоцитарное соотношение используется в качестве надежного и дешевого маркера продолжающегося воспаления, связанного с раком, и достоверного показателя прогноза опухолей. Сегодня NLR широко используется практически во всех медицинских дисциплинах в качестве надежного и легкодоступного маркера иммунного ответа на различные инфекционные и неинфекционные раздражители. Этот биомаркер отражает динамическую взаимосвязь между врожденным (нейтрофилы) и адаптивным (лимфоциты) клеточным иммунным ответом при различных патологических состояниях. На его результат влияют различные факторы, включая возраст, расу, прием лекарств, хронические заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, инсульт, диабет, ожирение, психиатрический диагноз, анемия, стресс и рак. В большинстве метаанализов изучалась прогностическая ценность NLR при различных солидных опухолях, и было установлено пороговое значение выше 3,0 [24]. Тяжесть критического состояния, уровень стресса и серьезного воспаления выражается в резком увеличении значений NLR выше 11 и даже выше 30.

В связи с этим основной вопрос настоящего исследования заключался в том, имеют ли NETs прогностическую ценность у пациентов с онкогинекологическим раком.

Цель: определение влияния NETs на прогрессирующее/метастазирование опухоли и риск тромбоза в контексте онкогинекологического рака.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено одноцентровое интервенционное исследование, основную группу которого составили

70 женщин с диагностированным онкогинекологическим раком. Контрольную группу составили 60 практически здоровых женщин. Сбор клинического материала проводился с 2021 по 2023 гг. на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Средний возраст всей когорты обследованных женщин составил 56,0 [47,0; 63,0] лет. Для характеристики стадий рака были использованы клиническая классификация (0–IV стадии болезни) и международная система классификации злокачественных новообразований TNM, в которой учитываются следующие характеристики: T (англ. tumor) – размеры самой опухоли; N (англ. nodulus) – распространение на лимфатические узлы; M (англ. metastasis) – наличие или отсутствие метастазов.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 75 лет; подтвержденный диагноз онкогинекологического заболевания женской репродуктивной системы по данным клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических исследований; подписанное информативное согласие.

Критерии исключения из основной группы: возраст младше 18 лет либо старше 75 лет; тяжелая сопутствующая патология, не связанная с онкологическим заболеванием; психические заболевания; беременность; нежелание участвовать в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые женщины без диагностированного онкологического заболевания и без тромбоза в анамнезе в возрасте от 18 до 75 лет.

Критерии исключения из контрольной группы: отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

На первом этапе исследования в первый день госпитализации в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (до начала терапии) отбирали образцы крови для общеклинического и биохимического анализа крови; также было выполнено определение содержания фибриногена и D-димера, значений протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО).

На следующем этапе проводилась диагностика NETs. Было выполнено определение содержания MPO, citH3, IL-1 β и значений NLR. Количественное определение MPO проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем MPO Human Kit (Hycult Biotech, Нидерланды). Нормативный диапазон содержания MPO в сыворотке крови согласно данным производителя составляет 2,23–2,89 нг/мл.

Концентрацию citH3 определяли ИФА методом с помощью реактива CitH3 (Clone 11D3) EIA Kit (Cayman Chemical, США); референсные значения составляли 0–5 нг/мл.

Для количественного определения IL-1 β методом ИФА был использован набор IL-1 beta Human ELISA Kit (Invitrogen by Thermo Fisher Scientific, США) с референсными нормативными значениями 0–5 пг/мл.

NLR определяли путем деления абсолютного содержания нейтрофилов к абсолютному содержанию лимфоцитов (NLR = ANC/ALC, где ANC – это абсолютное содержание нейтрофилов (англ. absolute neutrophils count); ALC – абсолютное содержание лимфоцитов (англ. absolute lymphocyte count). Возможно также деление процентного соотношения уровня нейтрофилов к процентному содержанию лимфоцитов. Нормальный диапазон NLR находится в пределах 1–2, значения свыше 3,0 и ниже 0,7 у взрослых являются патологическими. Показатели в «серой зоне» между 2,3–3,0 являются ранним предупреждением о патологическом состоянии или процессе, таком как рак, атеросклероз, инфекция, воспаление, психические расстройства и стресс [25].

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. Устное и письменное согласие пациентов было получено до включения в исследование. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 10-21 от 17.06.2021.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.4 (ООО «Статтех», Россия). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Вычисляли абсолютные и относительные частоты (% от общего числа наблюдений), медианы с интерквартильным интервалом (Me [Q₂₅; Q₇₅]). Рассчитывали параметры описательной статистики: среднее (M), стандартное отклонение (SD), 95 % доверительный интервал (95 % ДИ).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Основную группу исследования составили 70 женщин со злокачественным заболеванием: у 8 женщин был диагностирован рак шейки матки (у 4 – I стадия, у 4 – III стадия рака), у 38 – рак тела матки (у 24 – I стадия, у 10 – III стадия рака), у 24 – рак яичников (у 4 – I стадия, у 2 – II стадия, у 16 – III стадия, у 2 – IV стадия). Гистологически у всех пациенток была выявлена аденокарцинома. Не было статистических различий по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) в основной группе женщин с онкогинекологическим диагнозом ($n = 70$) и в контрольной группе практически здоровых женщин ($n = 60$).

Сравнительная характеристика рутинных показателей крови (общий уровень лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, СОЭ) не выявила статистически значимых различий. В основной группе выявлено 5 случаев анемии, столько же наблюдалось в контрольной группе; отмечена статистически значимая разница медиан NLR ($p = 0,014$). В группе с онкологической патологией NLR было статистически значимо выше, чем в контрольной (табл. 1).

Определение маркеров NETs продемонстрировало следующие результаты: в основной группе пациентов высокое содержание МРО было выявлено у 64 (91,4 %) женщин, которое варьировало от 7,61 до 36,86 нг/мл при нормальных значениях 2,23–2,89 нг/мл. В контрольной группе повышенный уровень МРО наблюдался у 10 (16,7 %) из 60 пациентов, при этом максимальное значение не превышало 3,65 нг/мл. Построенный график boxplot (рис. 1) демонстрирует статистически значимые различия ($p < 0,001$) содержания МРО в группах исследования.

Определение концентрации citH3 не выявило значимых различий между группами ($p = 0,536$). Повышенные значения citH3 установлены у 26 (37 %) из 70 женщин основной группы и у 20 (33,3 %) из 60 женщин контрольной группы. При этом повышение уровня citH3 у одной из пациенток основной группы было почти в 3 раза выше, чем в контрольной группе, и составляло 36,55 нг/мл (при нормальных значениях менее 5 нг/мл). Максимальное повышение уровня citH3 в контрольной группе достигало 13,9 нг/мл (у 1 женщины контрольной группы). Кроме того, следует отметить, что наиболее высокое содержание citH3 в крови выявлено у 7 (10 %) женщин с тромботиче-

Таблица 1. Показатели общеклинического анализа крови.

Table 1. Parameters of general blood test.

Показатель Parameter	Нормальные значения Normal range	Основная группа Main group $n = 70$ Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Контрольная группа Control group $n = 60$ Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	3,5–10,5	6,24 [4,60; 7,36]	6,18 [4,79; 7,12]	0,680
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	120–140	125 [122; 131]	127 [121; 134]	0,654
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	144–372	247 [211; 313]	245 [220; 315]	0,768
Лимфоциты абс., тыс/мкл Lymphocytes abs., ths/ μl	1,2–3,2	1,59 [1,39; 2,01]	1,93 [1,48; 2,28]	0,364
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	19–37	24,0 [22,3; 30,8]	25,6 [20,0; 32,3]	0,874
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/час Erythrocyte sedimentation rate (ESR), mm/hour	2–15	12,0 [10,0; 14,3]	9,0 [5,0; 13,3]	0,166
Количество случаев лимфоцитопении Lymphocytopenia rate	–	12/70	8/20	0,572
Количество случаев лимфоцитоза Lymphocytosis rate	–	6/70	3/60	0,552
Количество случаев анемии Anemia rate	–	15/70	15/60	1,000
Количество случаев повышения СОЭ Increased ESR rate	–	12/70	9/60	1,000
Отношение нейтрофилы/лимфоциты Neutrophil/lymphocyte ratio	1,0–3,0	2,95 [2,09; 3,39]	1,9 [1,45; 2,58]	0,03

Примечание: выделены значимые различия между группами.

Note: significant inter-group differences are highlighted.

скими осложнениями, перенесенными незадолго до диагностирования онкологического заболевания.

Содержание провоспалительного цитокина IL-1 β в сыворотке крови было статистически значимо выше, чем в контрольной группе. У 49 (70 %) женщин с онкогинекологическими злокачественными заболеваниями (рис. 2) уровень IL-1 β превышал норму, в то время как в контрольной группе ни у одной женщины не отмечалось повышение его значений ($p < 0,001$).

При сравнении пациентов с онкологической патологией и практически здоровых женщин (табл. 2) выявлены статистически значимые различия в следующих параметрах: содержание MPO ($p < 0,001$), значения IL-1 β ($p < 0,001$) и NLR ($p = 0,030$). Различия оказались статистически незначимы при сравнении уровня citH3 ($p = 0,536$).

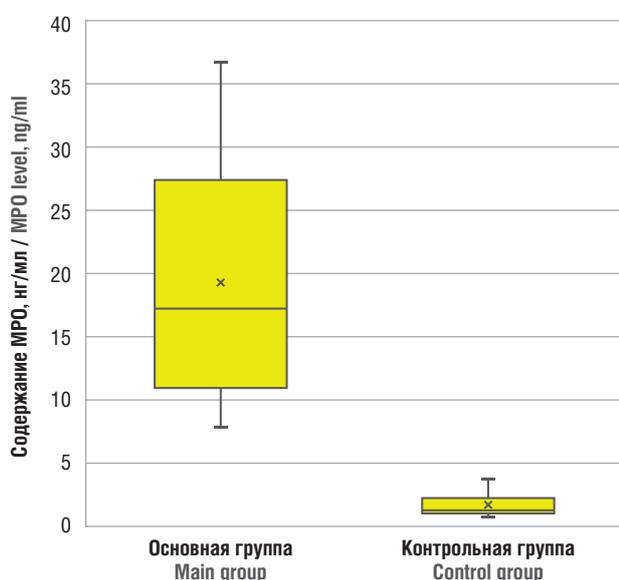


Рисунок 1. Содержание миелопероксидазы (MPO) в сыворотке крови.

Figure 1. Serum myeloperoxidase (MPO) level.

На следующем этапе был выполнен сравнительный анализ уровней MPO, IL-1 β , citH3 и NLR в зависимости от стадии заболевания, наличия тромбоза и метастазов у пациенток основной группы.

При сравнении значений MPO, IL-1 β , citH3 и NLR от стадии рака мы не нашли достоверной зависимости (табл. 3).

У 16 (22,8 %) женщин основной группы в течение 1 года до диагностирования и уже после выявления онкологического заболевания наблюдались венозные и артериальные тромбозы. При анализе содержания MPO, IL-1 β и значений NLR в зависимости от тромбоза (используемый метод: t -критерий Стьюдента) в анамнезе пациенток основной группы не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,761$, $p = 0,745$ и $p = 0,351$ соответственно). Однако

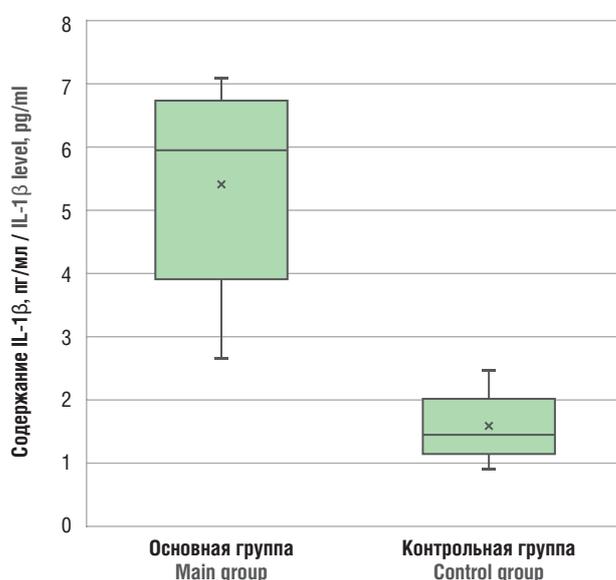


Рисунок 2. Содержание интерлейкина-1 β (IL-1 β) в сыворотке крови.

Figure 2. Serum interleukin-1 β (IL-1 β) level.

Таблица 2. Содержание компонентов внеклеточных ловушек нейтрофилов в сыворотке крови.

Table 2. Blood serum level of neutrophil extracellular traps constituents.

Показатель Parameter	Нормальные значения Normal range	Основная группа Main group n = 70 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Контрольная группа Control group n = 60 Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
Миелопероксидаза, нг/мл Myeloperoxidase, ng/ml	2,23–2,89	18,38 [2,99; 35,24]	1,50 [0,62; 3,65]	< 0,001
Интерлейкин-1 β , пг/мл Interleukin-1 β level, pg/ml	< 5,0	5,53 [2,65; 7,10]	1,69 [0,90; 3,20]	< 0,001
Цитруллинированный гистон, нг/мл Citruillinated histone, ng/ml	< 5,0	6,98 [0,01; 36,55]	5,35 [1,76; 13,90]	0,536
Отношение нейтрофилы/лимфоциты Neutrophil/lymphocyte ratio	1,0–3,0	3,11 [1,30; 8,70]	1,9 [1,0; 4,0]	0,030

Примечание: выделены значимые различия между группами.

Note: significant inter-group differences are highlighted.

Таблица 3. Содержание миелопероксидазы, интерлейкина-1β, цитруллинированного гистона и соотношения нейтрофилов/лимфоцитов у онкогинекологических пациентов в зависимости от стадии заболевания.

Table 3. Myeloperoxidase, interleukin-1β, citrullinated histone level and neutrophil/lymphocyte ratio in gynecological cancer patients related to disease stage.

Показатель Parameter	Стадия рака / Cancer stage Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]				p
	I	II	III	IV	
Миелопероксидаза, нг/мл Myeloperoxidase, ng/ml	19,27 [5,17; 27,96]	10,28 [9,37; 18,13]	21,13 [14,19; 32,87]	21,45 [19,62; 23,28]	0,964
Интерлейкин-1β, пг/мл Interleukin-1β level, pg/ml	5,17 [4,20; 6,03]	5,17 [4,48; 5,78]	5,75 [4,80; 6,04]	5,00 [4,55; 5,45]	0,864
Цитруллинированный гистон, нг/мл Citrullinated histone, ng/ml	3,54 [1,17; 6,38]	19,60 [14,16; 21,96]	4,05 [0,40; 14,68]	13,95 [7,88; 20,03]	0,231
Отношение нейтрофилов/лимфоцитов Neutrophil/lymphocyte ratio	2,85 [2,09; 3,40]	3,05 [2,50; 3,21]	1,85 [1,60; 4,68]	2,29 [1,75; 2,84]	0,838

при анализе значений citH3 в зависимости от наличия тромбоза нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (табл. 4).

У 32 (45,7 %) из 70 женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы наблюдались метастазы. Анализ значений МРО, IL-1β и NLR установил существенные различия ($p = 0,002$) в уровне МРО в зависимости от наличия у пациенток метастазов (табл. 5).

При оценке зависимости вероятности наличия метастазов от содержания МРО с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,806 \pm 0,083$ с 95 % ДИ = 0,644–0,968. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,004$). Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений МРО показал, что пороговое ее содержание в точке cut-off, которому соответствовало

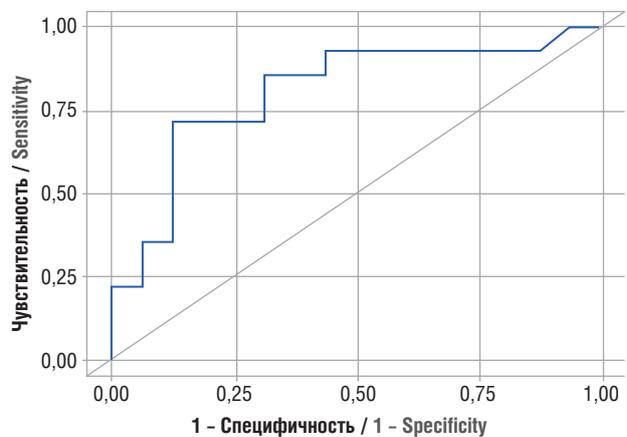


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности метастазов от содержания миелопероксидазы.

Figure 3. ROC curve characterizing a relation between metastasis probability and myeloperoxidase level.

Таблица 4. Содержание цитруллинированного гистона (citH3) у онкогинекологических пациентов в зависимости от наличия тромбоза.

Table 4. Thrombosis-related citrullinated histone (citH3) level in gynecological cancer patients.

Показатель Parameter	Категория Category	Содержание citH3, нг/мл / citH3 level, ng/ml			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Тромбоз Thrombosis	Наличие тромбоза Thrombosis detected	16,74	15,65–20,02	7	< 0,001
	Отсутствие тромбоза No thrombosis	2,00	0,52–5,57	23	

Таблица 5. Содержание миелопероксидазы (МРО) у онкогинекологических пациентов в зависимости от наличия метастазов.

Table 5. Metastasis-related myeloperoxidase (MPO) level in gynecological cancer patients.

Показатель Parameter	Категория Category	Содержание МРО, нг/мл / MPO level, ng/ml			p
		M ± SD	95 % ДИ / 95 % CI	n	
Метастазы Metastases	Метастазы есть Metastasis detected	26,26 ± 11,20	19,79–32,73	14	0,002
	Метастазов нет No metastasis	12,88 ± 10,30	7,40–18,37	16	

Примечание: 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

Note: 95% CI – 95% confidence interval.

наивысшее значение индекса Юдена, составило 22,990 нг/мл. Вероятность наличия метастазов прогнозировалась при содержании МРО выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 71,4 % и 87,5 %, соответственно.

При анализе значений citH3, IL-1 β и NLR в зависимости от наличия метастазов не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,441$, $p = 0,159$ и $p = 0,739$ соответственно).

Заключение / Conclusion

Присутствие лейкоцитов в опухолях, описанное еще в XIX веке Рудольфом Вирховым, стало первым признаком возможной связи между воспалением и раком. Тем не менее только в течение последнего десятилетия были получены четкие доказательства того, что воспаление играет решающую роль в онкогенезе, и сегодня воспаление и NETs часто связывают с развитием и прогрессированием рака. Раковые клетки рекрутируют ассоциированные с опухолью нейтрофилы, высвобождая NETs в микроокружение опухоли.

Результаты проведенного исследования показывают, что такие компоненты NETs, как МРО, citH3, IL-1 β и NLR отражают потенциальную роль воспаления и NETs во многих аспектах рака, включая метастазирование опухоли и риск развития тромбозов у онкобольных. Такие лабораторные биомаркеры, как МРО,

IL-1 β и NLR были достоверно чаще повышены у пациентов с онкологической патологией по сравнению с группой практически здоровых женщин.

Содержание МРО было повышено практически у всех пациенток (91,4 %) основной группы независимо от стадии болезни. Анализ значений МРО в зависимости от наличия метастазов выявил статистически значимые различия при сравнении с онкобольными без метастазирования опухоли. Вероятность наличия метастазов прогнозировалась при пороговом содержании МРО свыше 22,990 нг/мл.

NETs могут способствовать тромбозу, а циркулирующий биомаркер NETs – citH3 является прогностическим фактором риска развития венозного тромбоза у онкологических больных.

Данное исследование предоставляет дополнительные доказательства роли NETs в метастазировании рака и развитии тромбозов и подчеркивает важность проведения диагностики биомаркеров NETs для дифференциации пациентов с более высоким риском метастатического прогрессирования опухоли или развития ВТЭО, что позволит лучше персонализировать схемы лечения данных больных. NETs может быть многообещающей терапевтической мишенью при раке, так как ингибирование образования NETs или рассасывание NETs в экспериментальных моделях снижает тяжесть заболевания и уменьшает риск метастазирования опухоли.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.01.2024. В доработанном виде: 05.02.2024.	Received: 06.01.2024. Revision received: 05.02.2024.
Принята к печати: 09.02.2024. Опубликовано: 28.02.2024.	Accepted: 09.02.2024. Published: 28.02.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета, протокол № 10-21 от 17.06.2021.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, Protocol No. 10-21 dated of June 17, 2021.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик jamatotu@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox jamatotu@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. 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>.
2. Snoderly H.T., Boone B.A., Bennewitz M.F. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>.
3. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*. 2010;191(3):677–91. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006052>.
4. 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>.
5. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).
6. Bonavita E., Galdiero M.R., Jaillon S., Mantovani A. Phagocytes as corrupted zolicemen in cancer-related inflammation. *Adv Cancer Res*. 2015;128:141–71. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2015.04.013>.
7. Coffelt S., Wellenstein M., de Visser K. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(7):431–46. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.52>.
8. Colotta F., Re F., Polentarutti N. et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood*. 1992;80(8):2012–20.
9. Carnevale S., Ghasemi S., Rigatelli A., Jaillon S. The complexity of neutrophils in health and disease: focus on cancer. *Semin Immunol*. 2020;48:101409. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101409>.
10. De Meo M.L., Spicer J.D. The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression and metastasis. *Semin Immunol*. 2021;57:101595. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101595>.
11. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Солопова А.Г. и др. Маркеры внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы, получавших хирургическое лечение и адъювантную химиотерапию. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(4):420–32. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.432>.
12. Cristinziano L., Modestino L., Antonelli A. et al. Neutrophil extracellular traps in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;79:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.07.011>.
13. Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(9):611–22. <https://doi.org/10.1038/nrc3793>.
14. Albregues J., Shields M.A., Ng D. et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 2018;361(6409):eaao4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>.
15. Poto R., Cristinziano L., Modestino L. et al. Neutrophil extracellular traps, angiogenesis and cancer. *Biomedicines*. 2022;10(2):431. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020431>.
16. Szczerba M.B., Castro-Giner F., Vetter M. et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature*. 2019;566(7745):553–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0915-y>.
17. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clinical Oncol*. 2019;16(10):601–20. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0222-4>.
18. Li P., Lu M., Shi J. et al. Lung mesenchymal cells elicit lipid storage in neutrophils that fuel breast cancer lung metastasis. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1444–55. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0783-5>.
19. 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>.
20. Mauracher L.M., Posch F., Martinod K. et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):508–18. <https://doi.org/10.1111/jth.13951>.
21. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Солопова А.Г. и др. Иммунотромбоз, прогрессия опухолей и метастазирование. Роль интерлейкина-8 и внеклеточных ловушек нейтрофилов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(4):48–56. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-4-48-56>.
22. North R.J., Neubauer R.H., Huang J.J. et al. Interleukin 1-induced, T cell-mediated regression of immunogenic murine tumors. Requirement for an adequate level of already acquired host concomitant immunity. *J Exp Med*. 1988;168(6):2031–43. <https://doi.org/10.1084/jem.168.6.2031>.
23. Rébé C., Ghiringhelli F. Interleukin-1 β and cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1791. <https://doi.org/10.3390/cancers12071791>.
24. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474–88. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078.
25. Forget P., Khalifa C., Defour J.P. et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>.

References:

1. 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>.
2. Snoderly H.T., Boone B.A., Bennewitz M.F. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>.
3. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*. 2010;191(3):677–91. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006052>.
4. 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>.
5. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).
6. Bonavita E., Galdiero M.R., Jaillon S., Mantovani A. Phagocytes as corrupted zolicemen in cancer-related inflammation. *Adv Cancer Res*. 2015;128:141–71. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2015.04.013>.
7. Coffelt S., Wellenstein M., de Visser K. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(7):431–46. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.52>.
8. Colotta F., Re F., Polentarutti N. et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood*. 1992;80(8):2012–20.
9. Carnevale S., Ghasemi S., Rigatelli A., Jaillon S. The complexity of neutrophils in health and disease: focus on cancer. *Semin Immunol*. 2020;48:101409. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101409>.
10. De Meo M.L., Spicer J.D. The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression and metastasis. *Semin Immunol*. 2021;57:101595. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101595>.
11. Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Solopova A.G. et al. Neutrophil extracellular traps-associated markers in malignant neoplasms of the female reproductive system after surgical treatment and adjuvant chemotherapy. [Markery vnekletochnykh lovushkek neitrofilov u zhenshchin so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami reproduktivnoy sistemy, poluchavshih hirurgicheskoe lechenie i ad'yvantnuyu himioterapiyu]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):420–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.432>.
12. Cristinziano L., Modestino L., Antonelli A. et al. Neutrophil extracellular traps in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;79:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.07.011>.
13. Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(9):611–22. <https://doi.org/10.1038/nrc3793>.

14. Albregues J., Shields M.A., Ng D. et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 2018;361(6409):eaao4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>.
15. Poto R., Cristinziano L., Modestino L. et al. Neutrophil extracellular traps, angiogenesis and cancer. *Biomedicines*. 2022;10(2):431. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020431>.
16. Szczerba M.B., Castro-Giner F., Vetter M. et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature*. 2019;566(7745):553–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0915-y>.
17. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clinical Oncol*. 2019;16(10):601–20. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0222-4>.
18. Li P., Lu M., Shi J. et al. Lung mesenchymal cells elicit lipid storage in neutrophils that fuel breast cancer lung metastasis. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1444–55. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0783-5>.
19. 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>.
20. Mauracher L.M., Posch F., Martinod K. et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):508–18. <https://doi.org/10.1111/jth.13951>.
21. Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Solopova A.G. et al. Immunothrombosis, tumor progression and metastasis. Role of interleukin-8 and neutrophil extracellular traps. [Immunotromboz, progressiya opuholi i metastazirovanie. Rol' interlejkina-8 i vnekletochnyh lovushek nejtrofilov]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2023;22(4):48–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-4-48-56>.
22. North R.J., Neubauer R.H., Huang J.J. et al. Interleukin 1-induced, T cell-mediated regression of immunogenic murine tumors. Requirement for an adequate level of already acquired host concomitant immunity. *J Exp Med*. 1988;168(6):2031–43. <https://doi.org/10.1084/jem.168.6.2031>.
23. Rébé C., Ghiringhelli F. Interleukin-1 β and cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1791. <https://doi.org/10.3390/cancers12071791>.
24. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474–88. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078.
25. Forget P., Khalifa C., Defour J.P. et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

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

Татаринцева Алёна Юрьевна – студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-8945>.

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

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

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ 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.

About the authors:

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. E-mail: jamatotu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Zamilya D. Aslanova – 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/0000-0003-1070-7336>.

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.

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

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.

Alena Yu. Tatarintseva – Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-8945>.

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 Nimes, 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.

Nataliya A. Makatsariya – 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/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

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.