ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 1

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 1

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.204

NETs и онкологический процесс

Е.В. Слуханчук

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Для контактов: *Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: beloborodova@rambler.ru*

Резюме

Внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. Neutrophil Extracellular Traps, NETs) представляют собой сети из ДНК, гистонов и белков, продуцируемых активированными нейтрофилами. Уже доказана их ключевая роль в инициации иммунного ответа нейтрофилов, в патогенезе таких аутоиммунных состояний, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, а также в патогенезе других неинфекционных процессов, таких как нарушения свертывания, тромбозы, диабет, атеросклероз, васкулиты и онкологические заболевания. Последние исследования, проведенные с использованием животных моделей и у человека, показали огромную роль NETs в прогрессировании опухолей и метастазировании. В этой связи следует рассматривать NETs как проонкогенные субстанции, дальнейшее изучение которых даст возможность разработки новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: внеклеточные ловушки нейтрофилов, NETs, NETоз, опухоль-ассоциированные нейтрофилы, микроокружение опухоли

Для цитирования: Слуханчук Е.В. NETs и онкологический процесс. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(1):107–116. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.204.

NETs and oncologic process

Ekaterina V. Slukhanchuk

Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia

Corresponding author: *Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: beloborodova@rambler.ru*

Abstract

Neutrophil Extracellular Traps (NETs) represent the networks consisting of DNA, histones, and proteins produced by activated neutrophils. Such structures have been proved to play a crucial role in inducing neutrophil innate immune response in the pathogenesis of such autoimmune conditions as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, psoriasis, as well as in the pathogenesis of other non-infectious processes, e. g., clotting disorders, thrombosis, diabetes, atherosclerosis, vasculitis and oncology diseases. Recent studies on animal models and human pathologies have uncovered a tremendous role for NETs in tumor progression and metastasis. In this regard, NETs should be considered as pro-oncogenic substances, which further investigation will provide an opportunity to develop new therapeutic strategies.

Keywords: neutrophil extracellular traps, NETs, NETosis, tumor-associated neutrophils, tumor microenvironment

For citation: Slukhanchuk E.V. NETs and oncologic process. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(1):107–116. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.204.

Введение / Introduction

Иммунная система принимает активное участие в выявлении и инактивации опухолевых клеток. Однако, как ни странно, она же может способствовать и прогрессии опухоли [1]. В 2004 г. G.P. Dunn с соавт. выдвинули гипотезу о том, что иммунная система может «редактировать» течение онкологического процесса [2]. Это «редактирование» является довольно гибким и влияет на одну из трех фаз взаимодействия иммунной системы и опухолевой ткани [3, 4]. В первую фазу под названием «иммунный надзор» формируется иммунный контроль над опухолью. В эту фазу отсутствуют клинические проявления, и иммунная система может вполне эффективно инактивировать

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Том 15 • № 1
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. Neutrophil Extracellular Traps, NETs) были открыты в 2004 г.
- Доказана роль NETs в инфекционных и неинфекционных процессах, таких как аутоиммунные заболевания – системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз. NETs являются участниками патогенеза тромбоза, сахарного диабета, атеросклероза, васкулитов.
- Процесс формирования NETs носит название NETоз. NETоз представляет собой один из видов клеточной гибели, отличный от апоптоза и некроза, который характеризуется выбросом деконденсированного хроматина и содержимого гранул во внеклеточное пространство.

Что нового дает статья?

- Описаны механизмы гиперактивации иммунной системы в патогенезе тяжелого течения COVID-19.
- Приводятся обзорные данные об участии NETs в процессах канцерогенеза и рак-ассоциированных тромбозов.
- Обобщаются новые данные о возможных мишенях противоопухолевой терапии с учетом NETs.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Возможна разработка новых подходов к терапии COVID-19 и противоопухолевой терапии, разработка новых антикоагулянтных стратегий с учетом увеличения знаний в области патогенеза рак-ассоциированного тромбоза.

Highlights

What is already known about this subject?

- Neutrophil Extracellular Traps (NETs) were discovered in 2004.
- The role of NETs played in infectious and non-infectious processes, such as autoimmune diseases including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, psoriasis has been proven. NETs are involved in the pathogenesis of thrombosis, diabetes mellitus, atherosclerosis, and vasculitis.
- The process of NETs formation is called NETosis, which is a type of cell death differed from apoptosis and necrosis characterized by the release of decondensed chromatin and granule contents into the extracellular space.

What are the new findings?

- The mechanisms of the immune system hyperactivation in the pathogenesis of severe COVID-19 are described.
- An overview NETs being involved in the processes of carcinogenesis and cancer-associated thrombosis is presented.
- There are summarized new data on potential targets for anticancer therapy by taking into account NETs.

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

- An increasing body of evidence on pathogenesis of cancer-associated thrombosis provides insights into developing new approaches to COVID-19 as well as anticancer therapy and proposing novel anticoagulant strategies.

любые генетически поврежденные клетки, ответственные за канцерогенез [5]. Продолжительное противостояние иммунной системы и опухолевого процесса в случае, когда опухолевая ткань находится в удачном микроокружении, может привести к наступлению второй фазы. В эту фазу продолжается рост опухоли, но под контролем иммунной системы. Работа иммунной системы в данную фазу клинически тоже никак не проявляется. В третью фазу взаимодействия опухолевые клетки способны эффективно укрываться от факторов иммунной системы, а также блокировать ее. Появляются клинические признаки нарушений в иммунной системе [5, 6]. Изучение механизмов, благодаря которым опухолевой клетке удается избегать контроля иммунной системы, на данный момент находится под пристальным вниманием ученых всего мира, так как эти данные дадут возможность разработать эффективные способы иммунотерапии онкологических заболеваний.

Опухоль-ассоциированные нейтрофилы / Tumor-associated neutrophils

Основную роль в противоопухолевом иммунном иммунитете традиционно отводят Т-лимфоцитам, естественным киллерам, дендритным клеткам и макрофагам. Нейтрофилы же рассматриваются как участники противомикробной защиты. Однако исследования показали, что нейтрофилы принимают участие в каждом этапе развития опухоли [7–9]. Опухоль-ассоциированные нейтрофилы изучены намного хуже, чем нейтрофилы периферической крови. Большинство данных получено в экспериментах на животных. В одном из исследований опухолевые нейтрофилы мыши разделили на 2 группы: противоопухолевые N1 нейтрофилы и проонкогенные N2 нейтрофилы.

N1 фенотип губителен для опухолевых клеток, его цитотоксичность обусловлена выбросом реактивных форм кислорода, антител-зависимой цитотоксичностью, стимуляцией CD8+T и дендритных клеток, привлечением других иммунокомпетентных клеток и презентацией опухолевых антигенов.

N2 фенотип способствует росту опухоли и прогрессированию заболевания путем реконструкции внеклеточного матрикса, способствующего инвазии опухоли и метастазированию, активации ангиогенеза и лимфангиогенеза, усиления иммуносупрессии путем выделения проканцерогенных цитокинов, таких как эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, сосудисто-эпителиальный фактор роста и онкостатин М [10]. Нейтрофилы накапливаются

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

также в участках органов и тканей, в которых далее происходит метастазирование, в так называемых «преметастатических нишах» [11, 12]. Инфильтрация нейтрофилами ткани опухоли отмечалась в случаях плохого прогноза у пациентов с опухолями головы и шеи, почек, толстой кишки, меланомы и гепатоцеллюлярной карциномы. При раке легких был изучен фенотип инфильтрирующих нейтрофилов, им оказался CD62LloCD54hi. Было показано, что нейтрофилы составляют 5–25 % всех клеток, выделенных из опухолевой ткани, при этом отмечено наличие большого количества миелопероксидазы (МПО). При выделении нейтрофилов из опухолевой ткани они демонстрировали активный фагоцитоз, а также способность выделять перекись водорода, что говорило об их функциональной активности [13].

В ряде исследований показано, что реализация про- и антиканцерогенных свойств нейтрофилов зависит от ряда факторов, таких как тип опухоли, цитокиновый профиль, тип микроокружения опухоли. Оказалось, что трансформирующий фактор роста β стимулирует рост популяции проонкогенных нейтрофилов; блокирование этого фактора роста приводит к увеличению числа цитотоксичных нейтрофилов, в большом количестве вырабатывающих провоспалительные цитокины [14]. Противоопухолевые механизмы были также описаны в работе E.A. Mittendorf с соавт., которые показали, что выделяемая нейтрофилами эластаза способна расщеплять циклин E (белок, регулирующий направление изменений, связанных с клеточной пролиферацией в опухоли) на маленькие изоформы, при этом делая его доступным цитотоксичным Т-лимфоцитам [15].

Внеклеточные ловушки нейтрофилов / Neutrophil Extracellular Traps

Внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. Neutrophil Extracellular Traps, NETs) были открыты в 2004 г. V. Brinkmann и A. Zychlinsky [16]. Они являются производными активированных нейтрофилов и состоят из нитей ДНК, гистонов, антимикробных протеинов, которые способны захватывать и удерживать патогены (бактерии, грибы, вирусы, простейшие) до их полного уничтожения с помощью летальных концентраций белков-эффекторов [17].

Позже была продемонстрирована роль NETs в других неинфекционных процессах, таких как аутоиммунные заболевания – системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз [18–20]. NETs также являются участниками патогенеза тромбоза, сахарного диабета, атеросклероза, васкулитов и т. д. [21–23].

Процесс формирования NETs носит название NETоз. В NETозе принимают участие различные сигнальные пути и механизмы. P.C. Crayson и M.J. Kaplan полагают, что продукция реактивных форм кислорода, миграция к ядру эластазы нейтрофилов и миелопероксидазы, модификация гистонов и деконденсация хроматина являются основными звеньями NETоза [24].

NETоз представляет собой один из видов клеточной гибели, отличный от апоптоза и некроза. Он характеризуется выбросом деконденсированного хроматина и содержимого гранул во внеклеточное пространство. Для запуска NETоза необходима активация нейтрофилов и генерация реактивных форм кислорода НАФН-оксидазой [25].

Основными активаторами NETоза в опухолевой ткани являются гранулоцит-стимулирующий фактор роста (ГСФР) опухолевых клеток и интерлейкин-8 (ИЛ-8) эндотелия [26]. A.K. Gupta с соавт. в своих исследованиях показали, что клетки эндотелия при совместной культивации с нейтрофилами способны формировать NETs, что происходит благодаря влиянию ИЛ-8 [27]. Гиперпродукция ГСФР при раке приводит к увеличению количества нейтрофилов в крови, синтезу РФК и последующему NETозу.

Нейтрофилы синтезируют NETs, выделяя часть ядра или ядро целиком – суицидальный NETоз (англ. suicidal NETosis). Механизм, при котором не нарушается целостность клеточной мембраны, носит название прижизненный или витальный NETоз (англ. vital NETosis).

Суицидальный NETоз стимулируется в основном химической стимуляцией гранулоцитов и требует несколько часов для продукции NETs, в то время как прижизненный NETоз активируется при раздражении нейтрофилов бактериальными агентами и занимает меньше времени. При суицидальном NETозе происходит деконденсация хроматина, растворение ядерной оболочки и выброс содержимого клетки через разрыв клеточной мембраны. Стимуляция нейтрофилов приводит к активации НАДФН (никотинамидадениндинуклеотид фосфат-Н) на их поверхности, активации протеинкиназы С (PKC) и Raf-MEK-ERK сигнальных путей и последующей генерации активных форм кислорода. Активированная протеин-аргинин деиминаза 4 (PAD4) и гиперцитрулиновые гистоны приводят к деконденсации хроматина. На этом фоне МПО и эластаза нейтрофилов выделяются из азурофильных гранул. В состав будущих NETs входят 24 белка. Нейтрофил разрушает актиновые филаменты цитоплазмы, транслоцирует ядро и воздействует на гистоны. Далее происходит протеолитическое разрушение ядерной оболочки, выделение хроматина в цитоплазму и смешивание его с плазменными белками. Недавно был выявлен новый фактор, обуславливающий пиноцитоз в макрофагах – гасдермин D (GSDMD). Нейтрофил ферментативно активирует его до формирования активной формы GSDMD-NT, способной формировать поры на поверхности клеточной мембраны и мембран гранул, способствуя тем самым выбросу NETs. Суицидальный NETоз занимает от 3 до 4 ч. Пути запуска выброса NETs зависят от

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Том 15 • № 1
Акушерство, Гинекология и Репродукция

агента, стимулирующего нейтрофилы. Одни запускающие агенты (некоторые бактерии, вирусы и т. д.) используют преимущественно путь НАДФН-оксидазы, другие действуют через МПО и PAD4, третьи – через нейтрофил и цитрулинацию гистонов [28] (**рис. 1**).

Витальный NETоз не приводит к разрушению нейтрофила, и он сохраняет способность к хемотаксису и фагоцитозу. При витальном NETозе перенос ДНК из ядра во внеклеточное пространство происходит с помощью везикул. Везикулы с ДНК, отделившиеся от ядра, проходят через цитоплазму и сливаются с клеточной мембраной, тем самым выбрасывая NETs из клетки без разрушения мембраны. Ряд исследователей полагают, что NETs, образованные при прижизненном NETозе, состоят из митохондриальной ДНК и не содержат гистонов, основного клеточного токсина. NETs начинают определяться уже через 30 мин от воздействия патологического агента. При сепсисе витальный NETоз осуществляется за счет TLR4 (англ. toll-like receptor 4, толл-подобный рецептор 4) активации тромбоцитов и их связывания с нейтрофилами. При витальном NETозе не участвует НАДФН, и нейтрофил сохраняет способность к миграции и фагоцитозу. Потеря содержимого ядра в секретируемых везикулах не приводит к утрате способности к фагоцитозу и выделению цитотоксичных молекул. Также как и его ближайшие родственники – эритроциты и тромбоциты, нейтрофил, лишившись ядра, получает название цитопласт и продолжает выполнять ряд функций [29].

Открытие NETs побудило исследователей пересмотреть деятельность нейтрофилов в процессе опухолевого роста. Медиаторы воспаления и клетки-участники воспалительной реакции активно задействованы в процессах индукции и прогрессии опухолевого роста, а также метастазирования. С другой стороны, участники воспалительной реакции в микроокружении опухоли способны подавлять неопластический процесс, стимулируя противоопухолевые иммунные механизмы [30].

В двух трансгенных моделях рака у мышей, RIPI-Tag2 инсулиномы и MMTV-PyMT рака молочной железы, были выявлены сосудистые повреждения, повышенная инфильтрация нейтрофилами ткани сердца и легких. В почках также обнаруживались тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы как результат массивного NETоза. Терапия ДНК-азой привела к полному восстановлению функции почек, еще раз подтвердив вклад NETоза в патогенез полиорганной недостаточности при раке [31].

В одном из первых исследований в этой области было показано, что у пациентов с саркомой Юинга присутствуют в опухолевой ткани нейтрофилы, выделяющие NETs. Нейтрофилы и NETs определялись только у пациентов с метастазами. Более того, у этих же пациентов с полной ремиссией после химиотерапии болезнь быстро рецидивировала [32].

Позже было показано, что NETs циркулируют в плазме крови в большом количестве у пациентов

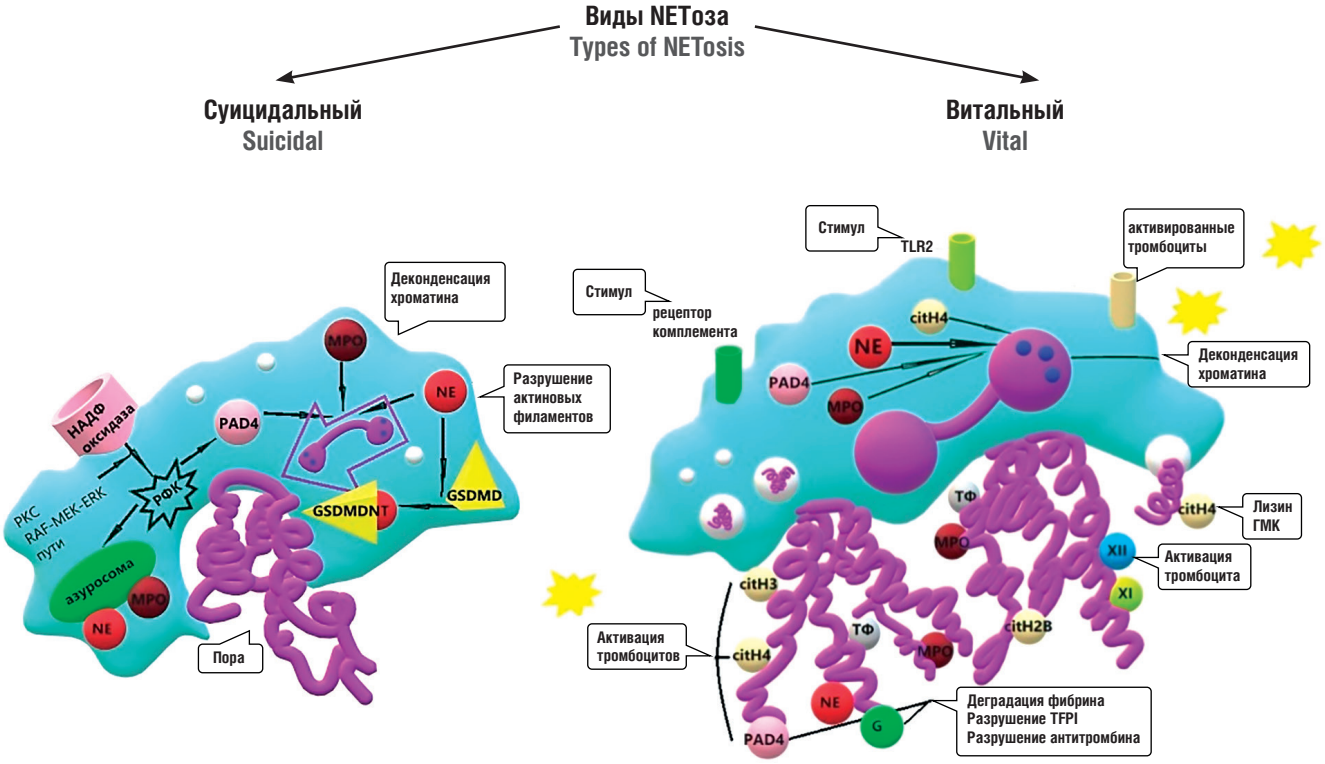

Рисунок 1. Виды NETоза (представлено автором).

Figure 1. Types of NETosis (presented by the author).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 1 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

с раком легкого, поджелудочной железы, мочевого пузыря, колоректальном раке [33]. Y. Li с соавт. продемонстрировали наличие NETs у пациентов с раком легкого в тканях легкого, периферической крови и мокроте [34].

Взаимодействие компонентов NETs и клеток опухоли / Tumor cells – NETs interactions

Рядом исследований показано, что компоненты NETs обладают цитотоксичным действием в отношении опухолевой клетки. Например, так действует МПО, которая губительна для клеток меланомы. Было показано, что у пациентов с дефицитом МПО выше частота рецидивов и прогрессирования заболевания [35]. Гистоны NETs разрушают эпителиальные клетки и разъедают сосудистую сеть опухоли. В сетях также находятся компоненты, способствующие лизису опухолевых клеток. NETs привлекают в опухоль дендритные клетки и обладают антиангиогенными свойствами [26, 36].

С другой стороны, протеазы NETs разрушают внеклеточный матрикс и способствуют метастазированию. Благодаря выделяемой ими MMP-9 (матриксной металлопротеиназе 9) NETs блокируют апоптоз опухолевых клеток. MMP-9 обеспечивает миграцию, инвазию и метастазирование при раке легкого[37–39].

Адгезия опухолевых клеток на NETs, прогрессирование и метастазирование опухоли / NETs adhered tumor cells, tumor progression and metastasis spreading

NETs, казалось бы, физически связываясь с опухолевыми клетками, могут предотвращать распространение опухоли. Однако результаты исследований J. Cool-Lartigue с соавт. показали, что это, наоборот, механизм, облегчающий метастазирование. В эксперименте на мышах в 8 раз увеличивалась адгезия опухолевых клеток легкого на активированных нейтрофилах. Этот эффект устранялся введением ДНКазы, разрушающей основные структуры NETs. В опухолевой ткани отмечено большое количество NETs. Нейтрофилы и NETs выступают при этом в качестве связующего звена между опухолевой клеткой и эндотелием в органе мишени [40].

В исследованиях как in vivo, так и in vitro было показано, что для адгезии опухолевых клеток на NETs необходимо участие различных интегринов, таких как β1 [41], α5β1, αvβ3 и αvβ5 [42].

На мышиных моделях было показано, что NETs фиксируются к эндотелию сосудов и захватывают из кровотока опухолевые клетки нитями ДНК. Через 48 ч начинают определяться микрометастазы в печени, окончательное формирование метастаза происходит через 2 нед после введения опухолевых клеток.

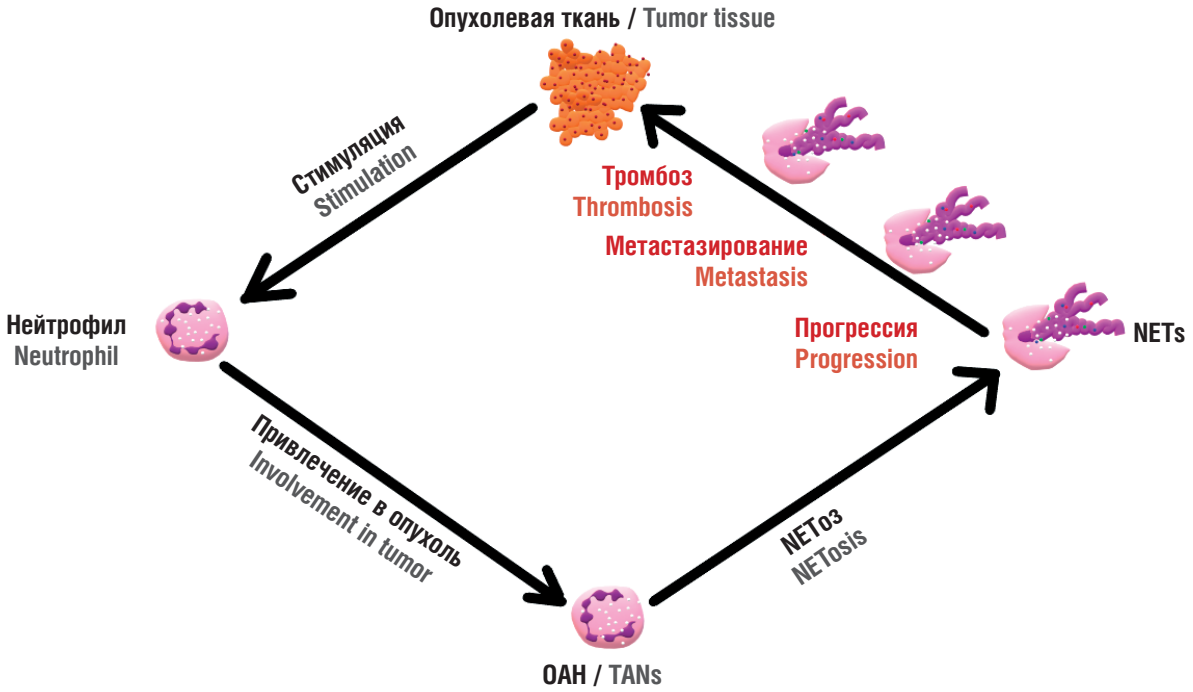

Рисунок 2. Взаимодействия опухолевых клеток, циркулирующих нейтрофилов, опухоль-ассоциированных нейтрофилов (ОАН) и NETs. Опухолевые клетки стимулируют нейтрофилы микроокружения, привлекая их в опухоль. ОАН в свою очередь формируют NETs в опухолевой ткани. NETs способствуют дальнейшей прогрессии опухоли, метастазированию и тромбообразованию (представлено автором).

Figure 2. Interplay between tumor cells, circulating neutrophils, tumor-associated neutrophils (TANs) and NETs. Tumor cells stimulate neutrophils in the microenvironment by promoting their intratumoral recruitment. In turn, TANs release NETs that further contribute to tumor progression, metastasis spreading and thrombogenesis (presented by the author).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Том 15 • № 1
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Предотвратить метастазирование удается введением ДНКаз или ингибиторов эластаз [40]. Данный механизм позволяет рассматривать NETs как неотъемлемую часть процесса метастазирования и мишень для потенциальной таргетной терапии (**рис. 2**).

В последних исследованиях H.O. Yazdani с соавт. показали, что NETs способствуют опухолевому росту, усиливая функционирование митохондрий. В моделях метастатического колоректального рака было выявлено повышенное количество внутриопухолевых NETs и повышение концентрации в плазме крови комплексов МПО-ДНК как маркера NETоза. Высокие концентрации МПО-ДНК соответствовали худшему прогнозу выживаемости. У PAD4-KO мышей, генетически модифицированных и не способных к NETозу, подкожное введение опухолевых имплантов приводило к более медленному росту опухоли и невыраженным процессам метастазирования. В опухолях PAD4-KO мышей была выявлена медленная пролиферация и повышенный апоптоз, в них отмечена сниженная плотность митохондрий, митохондриальной ДНК, меньшая выраженность продукции АТФ. Введение механически извлеченной из NETs эластазы нейтрофилов приводило к усилению митохондриального биогенеза и активации роста опухоли. Медленный рост опухоли также отмечался у мышей на фоне проведения терапии ДНКазой [43].

NETs способны пробуждать «покоящиеся» опухолевые клетки и способствовать метастазированию. J. Albrengues с соавт. показали, что NETs, проникая во внеклеточный матрикс, приводят к разрыву и ремоделированию ламинина, выставляя новые эпитопы, тем самым пробуждая дремлющую клеточную пролиферацию через активацию интегринов и FAK/ERK/MLCK/YAP пути [44].

NETs и рак-ассоциированные тромбозы / NETs and cancer-associated thrombosis

О тесной связи между раком и тромбозом известно еще со времен Армана Труссо, одного из пионеров, описавшего взаимосвязь между идиопатическим венозным тромбоэмболизмом и латентными опухолями. В настоящее время мы не сомневаемся, что тромбоз является одним из самых грозных осложнений онкологического процесса и стоит на втором месте среди всех причин смерти у онкологических больных. Доказано, что нарушения коагуляции и фибринолиза играют важную роль в биологии рака.

Ряд исследователей полагают, что NETs выступают в качестве строительного материала, и путем стимуляции агрегации тромбоцитов они участвуют в формировании тромбов у онкологических больных [45]. На моделях рака молочной железы отмечено увеличение количества нейтрофилов на фоне роста опухоли. На более поздних стадиях заболевания, когда уровень ДНК и цитрулинового гистона H3 (CitH3), маркера активации нейтрофилов, начинают определяться в плазме крови, манифестируют первые тромбозы. По некоторым данным, NETs в крови формируются при раке спонтанно, и их появление всегда совпадает с развитием тромбозов [26, 45].

Стимуляция нейтрофилов мышей с хроническим миеломным лейкозом и раком молочной железы легкого приводит к повышенному формированию NETs и протромботическому состоянию [45]. У мышей, больных раком молочной железы, стимуляция липополисахаридами (ЛПС) приводит к повышенной продукции NETs и протромботическому состоянию. Эти данные могут свидетельствовать о том, что при раке молочной железы и острых лейкозах существуют условия для повышенного синтеза NETs и развития тромбозов [26, 45].

Гранулоцит-колониестимулирующий фактор (ГКСФ), продуцируемый некоторыми видами опухолей, не только повышает количество нейтрофилов, но и усиливает их активацию. Нейтрофилия у онкологических больных сопутствует неблагоприятному прогнозу. Введение ГКСФ здоровым мышам приводит к гиперцитрулинизации H3 гистона в нейтрофилах и повышению склонности к NETозу [26, 45].

Симультантная стимуляция низкими дозами ЛПС и ГКСФ мышей с раком молочной железы приводит к резкому повышению концентрации NETs, укорочению времени кровотечения, способствует формированию микротромбов в легких и почках. Фрагменты нейтрофильных ловушек запускают активацию и агрегацию тромбоцитов, формирование эритроцитарных тромбов, выделение фактора Виллебранда [26, 45].

Учитывая вышеизложенное, NETs можно рассматривать как один из важнейших игроков, запускающих тромбообразование у онкологических пациентов и возможную мишень для разработки вариантов тромбопрофилактики [46]. Кроме этого, определение маркеров NETоза может являться скринингом начала нарушений в системе гемостаза в ситуациях, когда основные рутинные тесты еще не изменены.

Новые возможности фармакотерапии / New pharmacotherapeutic opportunities

NETs можно рассматривать как новую мишень для терапии рака (**рис. 3**).

Учитывая влияние NETs на прогрессирование и метастазирование опухоли, препараты, потенциально уменьшающие эти эффекты, будут обладать мощным противоопухолевым действием [47]. Для оценки выраженности NETоза у онкологических больных до и после начала терапии возможно использование таких прогностически значимых маркеров NETоза, как МПО-ДНК и CitH3 (цитрулинированный гистон H3) [48].

Около 50 лет длятся исследования в области внеклеточной свободной ДНК и ДНКазы I у онкологических пациентов, которые направлены на выявление

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 1 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

их влияния на опухолевый рост [49]. Долгие годы считалось, что источником свободной ДНК являются разрушенные опухолевые клетки. После открытия NETs и их биологических функций оказалось, что повышение концентрации свободной ДНК сопровождается снижением концентрации ДНКазы I, прогрессированием опухоли и метастазированием [26, 40].

В эксперименте было показано, что введение ДНКазы I эффективно снижает метастазирование при раке легкого или поджелудочной железы, снижая при этом концентрацию свободной ДНК [49]. Введение рекомбинантной ДНКазы здоровым детям и взрослым не приводит к развитию побочных эффектов [50].

По данным проведенных исследований, PAD4 ответственна за гиперцитруллинизацию H3 и H4 гистонов, играющую большую роль в формировании NETs.

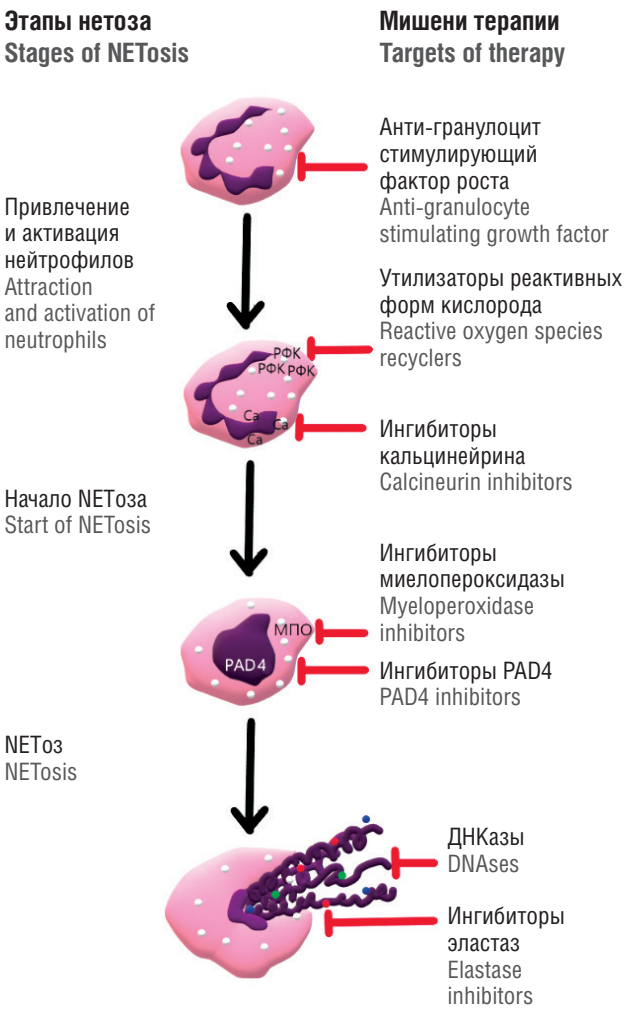

Рисунок 3. Возможные новые мишени терапии злокачественных заболеваний, учитывая патогенетическое значение NETs (представлено автором).
Примечание: *PAD4 – протеин-аргинин деиминаза 4.*

Figure 3. New tentative targets for therapy of oncology diseases based on NETs pathogenetic importance (presented by the author).
Note: *PAD4 – protein-arginine deiminase type 4.*

Ингибиторы PAD4 подавляют синтез NETs у мышей и человека [51].

Циклооксигеназа-2 снижает синтез NETs в клетках мышей и гематопоэтических трансплантированных стволовых клетках человека. Также известно, что инкубация нейтрофилов от здоровых пациентов с экзогенным простагландином E2 ограничивает формирование NETs этими клетками [52].

В экспериментах на мышах было показано, что витамин C блокирует формирование NETs. Аналогичным образом происходит и у человека. Активированные нейтрофилы человека не выделяют NETs после стимуляции витамином C. Напротив, при дефиците витамина C у мышей отмечалась активация аутофагии, повышение цитруллинирования гистонов и подавление апоптоза – характерные признаки NETоза. Результаты данного исследования подтверждают представления о том, что витамин C обладает протективным эффектом при сепсисе [53].

Потенциальными веществами, способными снижать выраженность NETоза, по данным исследований, явились простагландин E2 (индукция внутриклеточной цАМФ и снижение концентрации кальция внутри клетки) [54], а также антитромбин [55]. Одним из возможных иммунотерапевтических агентов при раке сейчас рассматривают БЦЖ (сокр. от бацилла Кальмета–Герена) за счет ее влияния на привлечение Т-клеток, а также моноцитов и макрофагов, индукцию апоптоза, блокировку клеточного цикла, подавление миграции опухолевых клеток, а также процессы синтеза NETs [56].

NETs и COVID-19 у онкологических больных / NETs and COVID-19 in oncology patients

Не только при неинфекционных воспалительных заболеваниях, но и при тяжелых инфекциях, в том числе при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и сепсисе, системный воспалительный ответ сопровождается выработкой большого количества NETs с последующим повреждением эндотелия, внутрисосудистым свертыванием и органной дисфункцией [57].

Отдельной группой пациентов с COVID-19 являются пациенты с онкологическими заболеваниями. Сам онкологический процесс является фактором риска, как и вирусная инфекция, для развития тромбоза. Работ, посвященных раку и тромбозу, с каждым годом все больше. Одним из факторов патогенеза тромбоза у онкологических больных является активация эндотелия опухолевыми клетками (опосредованная тканевым фактором, цистеиновой протеазой и др.), что ведет к высвобождению мультимеров фактора Виллебранда, активации ADAMTS-13, а затем, в результате активного потребления, к истощению уровня и активности ADAMTS-13. Другой механизм развития тромбозов у онкологических пациентов заключается во влия-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

нии опухолевой клетки на иммунную систему, что может приводить к развитию комплемент-зависимой атипической тромботической микроангиопатии. Онкологическому процессу всегда сопутствует провоспалительный статус. Участники воспаления, такие как интерлейкины, активированные макрофаги и моноциты оказывают эндотелиотоксическое действие, приводящее к развитию эндотелиопатии.

В настоящее время большое значение уделяется гиперактивации иммунной системы в патогенезе тяжелого течения COVID-19. NETs являются одной из причин развития тяжелых вирусных пневмоний. Гистоны, основные компоненты NETs, обладают цитотоксическим действием, индуцируют повреждение клетки и выявляются в структуре тромбов наряду с тромбоцитами в легких инфицированных. Избыточная активация нейтрофилов и выработка NETs способствуют острому повреждению ткани легких, микротромбообразованию, кровоизлияниям и легочной недостаточности. Сети хроматина разрушают альвеолярно-капиллярный барьер, приводя к повреждению эндотелия и кровоизлиянию [58]. Несмотря на известные защитные свойства NETs в отношении захвата и инактивации вирусов и бактерий, в случаях с вирусными пневмониями эти эффекты отсутствуют [59]. Гистоны взаимодействуют с мембранными фосфолипидами и усиливают внутриклеточный трансфер ионов кальция, который запускает цитотоксические реакции [60]. Степень тромбоза легочных капилляров, активации и агрегации тромбоцитов и повреждения эндотелия сопряжена с тяжестью воспаления при вирусной пневмонии [61].

Перспективы / Perspectives

Открытие NETs дало возможность по-новому взглянуть на биологию нейтрофилов и их участие в опухолевом процессе. Стало ясно, что тесное взаимодействие между опухолевыми клетками, опухоль-ассоциированными нейтрофилами и NETs на фоне микроокружения опухоли лежит в основе влияния NETs на прогрессирование и метастазирование опухоли.

Более подробная разработка механизмов иммунного противоопухолевого ответа даст возможность создания новых терапевтических возможностей для борьбы со злокачественными опухолями. Модуляция NETоза также позволит снизить показатель смертности среди онкологических пациентов, уменьшая риск тромбозов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.01.2021. **В доработанном виде:** 17.02.2021.	**Received:** 12.01.2021. **Revision received:** 17.02.2021.
Принята к печати: 20.02.2021. **Опубликована:** 28.02.2021.	**Accepted:** 20.02.2021. **Published:** 28.02.2021.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.	Author declares no conflict of interest.
Финансирование	**Funding**
Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The author declares she has nothing to disclose regarding the funding.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

1. Zamarron B.F., Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci*. 2011;7(5):651–8. https://doi.org/10.7150/ijbs.7.651.
2. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137–48. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017.
3. Smyth M.J., Dunn G.P., Schreiber R.D. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol*. 2006;90:1–50. https://doi.org/10.1016/S0065-2776(06)90001-7.
4. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J.. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565–70. https://doi.org/10.1126/science.1203486.
5. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329–60. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803.
6. Whiteside T. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*. 2008;27(45):5904–12. https://doi.org/10.1038/onc.2008.271.
7. Szala S. Angiogenesis and immune suppression: yin and yang of tumor progression? *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2009;63:598–612. [Article in Polish].
8. Garley M., Jabłońska E., Dąbrowska D. NETs in cancer. *Tumor Biol*. 2016;37(11):14355–61. https://doi.org/10.1007/s13277-016-5328-z.
9. Granot Z., Jablonska J. Distinct functions of neutrophil in cancer and its regulation. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:701067. https://doi.org/10.1155/2015/701067.
10. Fridlender Z.G., Albelda S.M. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*. 2012;33(5):949–55. https://doi.org/10.1093/carcin/bgs123.
11. Li L., Neaves W.B. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res*. 2006;66(9):4553–7. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3986.
12. Wels J., Kaplan R.N., Rafii S., Lyden D. Migratory neighbors and distant invaders: tumor-associated niche cells. *Genes Dev*. 2008;22(5):559–74. https://doi.org/10.1101/gad.1636908.
13. 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.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

14. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S. et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-β:"N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell.* 2009;16(3):183–94. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017.
15. Mittendorf E.A., Alatrash G., Qiao N. et al. Breast cancer cell uptake of the inflammatory mediator neutrophil elastase triggers an anticancer adaptive immune response. *Cancer Res.* 2012;72(13):3153–62. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-4135.
16. 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.
17. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(2):134–147. https://doi.org/10.1038/nri.2017.105.
18. El-Shebini E.M., Shoeib S.A., Elghotmy A.H. Neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus. *Menoufia Med J.* 2020;33(3):729–32. https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_431_18.
19. Mannerås-Holm L., Baghaei F., Holm G. et al. Coagulation and fibrinolytic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1068–76. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2279.
20. Gray R.D., Hardisty G., Regan K.H. et al. Delayed neutrophil apoptosis enhances NET formation in cystic fibrosis. *Thorax.* 2018;73(2):134–44. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210134.
21. 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.
22. Wang L., Zhou X., Yin Y. et al. Hyperglycemia induces neutrophil extracellular traps formation through an NADPH oxidase-dependent pathway in diabetic retinopathy. *Front Immunol.* 2019;9:3076. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03076.
23. Warnatsch A., Ioannou M., Wang Q., Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349(6245):316–20. https://doi.org/10.1126/science.aaa8064.
24. Grayson P.C., Kaplan M.J. At the bench: neutrophil extracellular traps (NETs) highlight novel aspects of innate immune system involvement in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2016;99(2):253–64. https://doi.org/10.1189/jlb.5BT0615-247R.
25. Lin A.M., Rubin C.J., Khandpur R. et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187(1):490–500. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100123.
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. 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.
28. Chen K.W., Monteleone M., Boucher D. et al. Noncanonical inflammasome signaling elicits gasdermin D-dependent neutrophil extracellular traps. *Sci Immunol.* 2018;3(26):eaar6676. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aar6676.
29. Pertiwi K.R., de Boer O.J., Mackaaij C. et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *J Pathol.* 2019;247(4):505–12. https://doi.org/10.1002/path.5212.
30. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–44. https://doi.org/10.1038/nature07205.
31. Cedervall J., Zhang Y., Huang H. et al. Neutrophil extracellular traps accumulate in peripheral blood vessels and compromise organ function in tumor-bearing animals. *Cancer Res.* 2015;75(13):2653–62. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3299.
32. Berger-Achituv S., Brinkmann V., Abu-Abed U. et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting. *Front Immunol.* 2013;4:48. https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00048.
33. Oklu R., Sheth R.A., Wong K.H. et al. Neutrophil extracellular traps are increased in cancer patients but does not associate with venous thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S140–9. https://doi.org/10.21037/cdt.2017.08.01.
34. Li Y., Yang Y., Gan T. et al. Extracellular RNAs from lung cancer cells activate epithelial cells and induce neutrophil extracellular traps. *Int J Ooncol.* 2019;55(1):69–80. https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4808.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Masson V., De La Ballina L.R., Munaut C. et al. Contribution of host MMP-2 and MMP-9 to promote tumor vascularization and invasion of malignant keratinocytes. *FASEB J.* 2005;19(2):234–6. https://doi.org/10.1096/fj.04-2140fje.
39. 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):329–40. https://doi.org/10.1593/neo.07871.
40. 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.
41. Najmeh S., Cools-Lartigue J., Rayes R.F. et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β1-integrin mediated interactions. *Int J Cancer.* 2017;140(10):2321–30. https://doi.org/10.1002/ijc.30635.
42. Monti M., De Rosa V., Iommelli F. et al. Neutrophil extracellular traps as an adhesion substrate for different tumor cells expressing RGD-binding integrins. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2350. https://doi.org/10.3390/ijms19082350.
43. Yazdani H.O., Roy E., Comerci 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.
44. Albrengues 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.
45. Demers M., Wagner D.D. Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncoimmunology.* 2013;2(2):e22946. https://doi.org/10.4161/onci.22946.
46. Gregory A.D., Houghton A.M. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res.* 2011;71(7):2411–6. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2583.
47. Park J., Wysocki R.W., Amoozgar Z. et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps. *Sci Transl Med.* 2016;8(361):361ra138. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1711.
48. Thalin 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.
49. Hawes M.C., Wen F., Elquza E. Extracellular DNA: a bridge to cancer. *Cancer Res.* 2015;75(20):4260–4. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1546.
50. Lazarus R.A., Wagener J.S. Recombinant human deoxyribonuclease I. In: Pharmaceutical Biotechnology. Eds. D. Crommelin, R. Sindelar, B. Meibohm. *Springer: New York,* 2019. 471–88. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6486-0_16.
51. Lewis H.D., Liddle J., Coote J.E. et al. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation. *Nat Chem Biol.* 2015;11(3):189–91. https://doi.org/10.1038/nchembio.1735.
52. Domingo-Gonzalez R., Martínez-Colón G.J., Smith A.J. et al. Inhibition of neutrophil extracellular trap formation after stem cell transplant by prostaglandin E2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(2):186–97. https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0161OC.
53. Mohammed B.M., Fisher B.J., Kraskauskas D. et al. Vitamin C: a novel regulator of neutrophil extracellular trap formation. *Nutrients.* 2013;5(8):3131–51. https://doi.org/10.3390/nu5083131.
54. Shishikura K., Horiuchi T., Sakata N. et al. Prostaglandin E2 inhibits neutrophil extracellular trap formation through production of cyclic AMP. *Br J Pharmacol.* 2016;173(2):319–31. https://doi.org/10.1111/bph.13373.
55. Jung H.S., Gu J., Kim J.-E. et al. Cancer cell-induced neutrophil

extracellular traps promote both hypercoagulability and cancer progression. *PloS One.* 2019;14(4):e0216055. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216055.
56. Liu K., Sun E., Lei M. et al. BCG-induced formation of neutrophil extracellular traps play an important role in bladder cancer treatment. *Clin Immunol.* 2019;201:4–14. https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.02.005.
57. Li R.H., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. Front Vet Sci. 2018;5:291. https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00291.
58. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473–5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
59. Traylor Z.P., Aeffner F., Davis I.C. Influenza A H1N1 induces declines in alveolar gas exchange in mice consistent with rapid post-infection progression from acute lung injury to ARDS. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(3):472–9. https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2012.00414.x.
60. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
61. Organization W.H. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. *World Health Organization,* 2020. 11 p. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893.

Сведения об авторе:
Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., зав. отделением гинекологии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Перовского», Москва, Россия. E-mail: beloborodova@rambler.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7441-2778.

About the author:
Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Head of Department of Gynecology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: beloborodova@rambler.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7441-2778.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.