

# РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Т. ОМАР<sup>1</sup>, Н.А. КАБИЛДИНА<sup>1</sup>, О.А. ПОНАМАРЕВА<sup>1</sup>, Е.В. КРУК<sup>1</sup>, М. МАРАТКЫЗЫ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Нейтрофильные внеклеточные ловушки (ВНЛ) — это внеклеточные сети, высвобождающиеся нейтрофилами. Они представляют собой внеклеточные нити из деконденсированного ДНК-волокна в комплексе с гистонами и белками гранул нейтрофилов, которые иммобилизуют патогены для облегчения их последующей элиминации.

Образование ВНЛ (нетоз) впервые было обнаружено как иммунный ответ на бактериальную инфекцию. Однако с тех пор было доказано, что нетоз происходит аномально и при ряде других воспалительных состояний, включая рак.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием у женщин. В этом обзоре мы сосредоточимся на роли ВНЛ в развитии РМЖ, на использовании ВНЛ в качестве потенциальных диагностических биомаркеров и/или клинических терапевтических мишеней при раке.

**Цель исследования** — оценить роль внеклеточных нейтрофильных ловушек в патогенезе рака молочной железы на основе данных литературы.

**Методы:** Поиск в базах данных Web of Science, Pubmed, Scopus за 2014–2024 гг. выявил около 600 статей. Проанализировано 53 публикации согласно критериям включения и исключения.

**Результаты:** Роль ВНЛ в развитии опухоли — иммуноредативное действие рака и взаимодействие между иммунной системой и раковыми клетками. ВНЛ являются регуляторами микроокружения опухоли, участвуют в распространении опухоли и в развитии отдаленных метастазов, способствуют повышению агрессивности опухоли и усиливают способность к инвазии. ВНЛ играют значимую роль в регуляции микроокружения опухоли, а также оказывают противоопухолевое действие, поскольку компоненты ВНЛ напрямую убивают раковые клетки.

Продукция ВНЛ при раке включает взаимодействие между различными клетками и компонентами крови, включая тромбоциты, лейкоциты, метастатические опухолевые клетки и сам участок первичной опухоли.

В настоящее время нет общепринятых способов лечения рака с использованием ВНЛ. Данные методы лечения находятся на стадии разработки, ведутся работы по нацеливанию на различные точки и компоненты ВНЛ.

**Заключение:** Нетоз при РМЖ связан с ускоренным прогрессированием заболевания, метастазированием и осложнениями. В работе определены потенциальные специфические для ВНЛ цели, которые следует исследовать и использовать для разработки методов лечения. Лучшее понимание взаимодействия между раком и ВНЛ позволит разработать прецизионные методы лечения и диагностики, нацеленные на ВНЛ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы (РМЖ), внеклеточные нейтрофильные ловушки (ВНЛ).

**Введение:** Нейтрофилы являются наиболее распространенным типом лейкоцитов, которые образуются в костном мозге. Нейтрофилы составляют первую линию защиты от инородных возбудителей, используя основные эффекторные механизмы: фагоцитоз, деградацию и образование сетей [1]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (ВНЛ) — это внеклеточные сети, которые высвобождаются нейтрофилами и представляют собой внеклеточные нити из деконденсированного ДНК-волокна в комплексе с гистонами и белками гранул нейтрофилов, включая матриксную металлопротеиназу (ММП), нейтрофильную эластазу (НЭ), миелопероксидазу (МПО), катепсин G, факторы комплемента и другие ферментативно активные протеазы и пептиды, которые иммобилизуют патогены для облегчения их последующей элиминации [2].

Образование ВНЛ, известное как нетоз (англ. NETosis), впервые было обнаружено как иммунный ответ на бактериальную инфекцию, так как гистоны и высвободившееся гранулярное содержимое нейтрофилов обладают противомикробными свойствами, а волокнистая структура сетей может физически захва-

тывать и обезвреживать бактерии. Однако с тех пор было доказано, что нетоз происходит аномально и при ряде других воспалительных состояний, включая рак. Нетоз возникает, когда протеазы перемещаются в ядро нейтрофилов, что приводит к деконденсации хроматина посредством цитруллинирования. Данные слабо связанные нити, в итоге, выбрасываются из клетки, разрушая ее или оставляя мембрану неповрежденной. Последующая целостность мембраны зависит от характера стимула, провоцирующего нетоз [3–6].

Согласно данным Global Cancer Observatory, в 2022 году в мире было зарегистрировано 2 296 840 случаев рака молочной железы (РМЖ), смертность составила 666 103 человека. Показатель заболеваемости составил 46,8 случая на 100 тыс. населения, при этом смертность — 12,7 случаев на 100 тыс. человек. В Казахстане же абсолютное число случаев РМЖ в 2022 г. составило 5171. Показатель заболеваемости оказался на уровне 26,5 случая на 100 тыс. человек, в то время как показатель смертности 5,4 случая на 100 тыс. человек [7, 8].

В этом обзоре мы сосредоточимся, прежде всего, на роли ВНЛ в развитии РМЖ. Известно, что ВНЛ об-

ладают как противоопухолевым действием, так и протуморогенным. В этом обзоре обсуждаются установленные и потенциальные стимулы, способствующие онкогенному нетозу, включая молекулярный уровень, а также описаны взаимодействия между разновидностями нейтрофилов, остальными компонентами крови и самими опухолевыми клетками. В работе также представлены последствия нетоза и их роль в прогрессировании РМЖ. ВНЛ дополнительно рассмотрены в качестве диагностических биомаркеров и/или возможных терапевтических мишеней при злокачественных опухолях.

**Цель исследования** – оценить роль внеклеточных нейтрофильных ловушек в патогенезе рака молочной железы на основе данных литературы.

**Материалы и методы:** Для проведения литературного обзора был осуществлён систематизированный поиск научной литературы в электронных базах данных PubMed, Web of Science и Scopus за период с января 2014 года по январь 2024 года. В исключительных случаях в обзор были включены публикации, опубликованные ранее 2014 года, так как они представляли собой фундаментальные исследования, оказавшие значительное влияние на развитие темы [9, 10].

Поиск осуществлялся с использованием комбинаций ключевых слов и медицинских предметных рубрик (MeSH-терминов), таких как: «breast cancer», «neutrophil extracellular traps», а также их синонимов и производных терминов на английском языке.

Применялась следующая стратегия поиска (пример для PubMed):

("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast cancer") AND ("neutrophil extracellular traps" OR "NETs")

В анализ были включены публикации согласно следующим критериям включения:

- статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах;
- наличие полной версии статьи на английском языке;
- статьи, содержащие данные рандомизированных контролируемых исследований, когортных исследований, мета-анализов и систематических обзоров;
- исследования, непосредственно касающиеся роли внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) в патогенезе, прогрессии или лечении рака молочной железы.

Критерии исключения включали:

- неполные публикации, в том числе тезисы конференций, презентации и краткие сообщения;
- статьи, описывающие исключительно единичные клинические случаи (case reports);
- публикации в журналах с сомнительной научной репутацией, определённой по отсутствию индексации в ведущих базах данных и низкому импакт-фактору;
- статьи с индексом цитирования ниже среднего по тематике (по данным Scopus/Web of Science на момент поиска).

В результате первоначального поиска было выявлено около 600 публикаций. После применения критериев включения и исключения к анализу были отобраны 53 наиболее релевантных источника. Подробная схема отбора представлена на рисунке 1. Отбор статей проводился двумя исследователями. Уровень совпадения

мнений относительно включения статей составил 98%. Все разногласия решались путём обсуждения и достижения консенсуса.



Рисунок 1 – Этапы отбора источников для анализа

**Результаты:** Впервые о ВНЛ сообщили V. Brinkmann и соавт. в 2004 году, когда с помощью электронной микроскопии были получены изображения активированных нейтрофилов, участвующих в антимикробных процессах [9]. Исследование нейтрофилов *in vitro*, активированных IL-8, форбол-12-мириостат-13-а-ацетатом (ФМА), показало образование отличительных внеклеточных волокон. Данная концепция была дополнительно подтверждена *in vivo*, где эти структуры были идентифицированы в условиях инфекции как на доклинических моделях, так и у людей.

В 2012 году М. Demers и др. впервые сообщили о роли ловушек при онкологических процессах. В основной части авторы изучали меланому B16F10 и лейкоз AML. В рамках данного исследования ВНЛ впервые были ассоциированы со стимуляцией прогрессирования опухолевого процесса [10]. Позже ряд авторов продемонстрировали, что опухоли молочной железы генерируют нейтрофилы, которые предрасположены к образованию ВНЛ. С увеличением стадии опухоли количество «ловушек» увеличиваются. ВНЛ были идентифицированы по увеличению содержания ДНК в плазме, а также по иммунофлуоресцентному окрашиванию внеклеточного гистона и ДНК вокруг нейтрофилов. Эти маркеры репрезентируют процесс нетоза, при котором нейтрофилы высвобождают деконденсированные ферментативные гранулы, содержащие хроматин, во внеклеточное пространство, что обычно приводит к неаполитической гибели клеток [11, 12].

Противоопухолевое действие ВНЛ теоретически может оказываться за счет активации иммунной системы или непосредственно прямого уничтожения злокачественных клеток. Было выявлено, что такие компоненты ВНЛ, как НЭ и МПО *in vitro*, также как и гистоны могут разрушать раковые клетки, тем самым блокируя дальнейший рост клетки и развитие отдаленных метастазов [13, 14].

Многочисленные исследования показали, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) способствует увеличению продукции ВНЛ. Демонстрация ВНЛ у мышей с опухолью стала возможной благодаря полученному из опухоли праймингу Г-КСФ нейтрофилов, который, в свою очередь, можно нейтрализовать обработкой мышей анти-Г-КСФ антителом. Также нейтрофилы мышей, обработанных рекомбинантным Г-КСФ, были предрасположены к образованию тромбоцитов при стимуляции фактором, активирующим тромбоциты, *in vivo*. Таким образом, было выявлено, что ВНЛ вызывают протромботическое состояние в легких мышей-носителей опухоли, а также играют определенную роль в росте опухоли [15, 16].

В ряде исследований было выявлено, что предоперационные уровни МПО-ДНК, хорошо известного маркера системной нейтрализации, были выше в сыворотке крови пациентов с метастатическим раком, чем у здоровых лиц контрольной группы. Данные показатели были связаны с низкой выживаемостью без заболеваний и общей выживаемостью. ВНЛ могут способствовать росту раковых клеток, подвергшихся стрессу, изменяя их биоэнергетику, в то время как ингибирование ловушек приводит к гибели раковых клеток. Таким образом, уровни МПО-ДНК в сыворотке крови могут представлять собой возможный прогностический биомаркер [17-19].

ВНЛ также рассматривались как важный элемент динамического иммунного микроокружения опухоли (TIME), которое может вносить значительный вклад в предотвращение метастатического распространения [20, 21]. Было выявлено несколько факторов, способствующих образованию TIME. Среди них ассоциированные с раком фибробласты (ФАР), которые считаются одним из наиболее важных проопухолевых факторов. Что касается влияния ВНЛ на ФАР, то сообщалось, что

образование ловушек происходит из данных фибробластов при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, таким образом создавая проопухолевое микроокружение [22]. Однако из-за сложности превращения нормальных фибробластов в ФАР требуются дополнительные исследования для изучения специфических механизмов, опосредованных регуляцией ВНЛ.

Было продемонстрировано, что НЭ, важный гранулярный белок в сетчатых микровезикулах, может разрушать внеклеточный матрикс и индуцировать фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназный путь (PI3K) в раковых клетках. Индукция сигнального пути PI3K способствует пролиферации и миграции раковых клеток [23, 24]. Сообщалось также, что другой представитель белков гранул, ММП, способствует росту опухоли и метастазированию посредством протеолиза внеклеточного матрикса [25, 26].

Пациенты со злокачественными опухолями демонстрируют увеличение активации тромбоцитов [27]. Было показано, что ВНЛ способствуют образованию артериальных, венозных и связанных с раком тромбозов [28, 29]. Ловушки индуцируют внутрисосудистую активацию каскада свертывания крови, которая способствует росту первичной опухоли, агрессивности рака, прогрессированию и метастазированию. Согласно L.G. Lima и др., существует значительная корреляция между частотой тромбоэмболических осложнений и ухудшением прогноза опухолевых заболеваний. Эти авторы предположили, что ловушки собираются на каркасе с тромбом и могут играть важную роль в патогенезе рака совместно с системой гемостаза [30]. Далее, H.S. Jung и др. показали, что ВНЛ стимулируют ассоциированный с раком тромбоз, коррелирующий с худшим исходом [31]. Хорошо известно, что частота тромбоэмболических заболеваний заметно зависит от типа рака. Например, пациенты с РМЖ имеют низкую частоту тромбоэмболических осложнений, в то время как пациенты с раком поджелудочной железы имеют высокую частоту [32].

**Способы определения ВНЛ:** Обнаружение ВНЛ в периферической крови позволяет разделять группу пациентов с более высоким риском развития венозной тромбоэмболии и метастазирования. Это особенно важно в клинической практике для персонализированного подхода при выборе тактики лечения. Ловушки могут быть использованы в качестве биомаркера, с помощью которого можно проводить стратификацию риска и адаптацию лечения. Однако в настоящее время в литературных источниках не представлены референсные значения уровня ВНЛ. Одним из доступных способов определения сетей *in vivo* является измерение таких компонентов ВНЛ, как циркулирующая бесклеточная ДНК, цитруллинированный гистон H3 (citH3), НЭ и МПО.

В исследовании крови пациентов с установленными диагнозами колоректальный рак и РМЖ свободно – циркулирующая ДНК была обнаружена при помощи количественного анализа на окрашивание нуклеиновыми кислотами [33]. Была выявлена корреляция между циркулирующей ДНК и размером опухоли молочной железы, а также степенью ее злокачественности. Недостатком этого исследования является отсутствие специфичности при измерении нетоза. Повышение количе-



ства ДНК в сыворотке крови может быть обусловлено также с последствиями некроза и апоптоза клеток. Решением в этой ситуации может стать измерение циркулирующих конъюгатов МПО-ДНК, которые являются более специфичными в формировании ВНЛ, в сравнении с оценкой только бесклеточной ДНК [34].

Наиболее специфичным маркером ловушек является цитруллинированный гистон H3 (citH3). Он образуется во время формирования ВНЛ в ходе цитруллинирования, опосредованного PAD4, и имеет важное предиктивное значение. У пациентов с продвинутой стадией рака высокое содержание citH3 является существенным показателем краткосрочной смерти, превосходя даже показатели тяжелобольных пациентов без онкологического заболевания [35].

Производные нейтрофилов-нейтрофильная эластаза и миелопероксидаза не могут быть достоверными и специфичными маркерами для ВНЛ, так как данные ферменты высвобождаются при дегрануляции нейтрофилов, независимо от образования ловушек. Также при исследовании тяжелобольных пациентов не было обнаружено существенных различий между данными маркерами, вне зависимости от наличия или отсутствия злокачественной опухоли [6].

Из вышеперечисленного следует, что citH3 является наиболее стабильным показателем нетоза, так как является высокоспецифичным к нетозу. CitH3 может быть эффективен в понимании различий между другими биомаркерами, ассоциированными с ВНЛ. Уровни citH3 также являются предикторами риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у впервые диагностированных пациентов, что еще больше подтверждает его диагностическую полезность [35, 36].

*Внеклеточные нейтрофильные ловушки и рак молочной железы:* РМЖ является одним из трех наиболее часто диагностируемых видов рака во всем мире [7, 36], а также одним из наиболее изученных видов рака. В ранее упомянутой работе Demers и соавт. в дополнительных экспериментах также впервые изучили РМЖ на мышинной модели (4T1) и выявили, что в мышинной модели РМЖ образование ВНЛ соответствовало ассоциированному с раком тромбозу в легком. Развитие тромбоза у пациентов с РМЖ ассоциируется с увеличением риска смерти как вследствие самого тромбоэмболического осложнения, так и в связи с прогрессированием злокачественного процесса, на фоне которого тромбоз может отражать более агрессивное течение заболевания [10]. Было установлено, что высвобождение раковых внеклеточных хроматиновых сетей (CECN) происходило из-за высокого уровня экспрессии генов *Padi4* в клетках 4T1 РМЖ мышей и PAD4-опосредованных ловушках. Делеция генов *Padi4* на мышинных моделях в значительной степени замедляла пролиферацию и миграцию клеток РМЖ, таким образом было показано, что PAD4-опосредованные ВНЛ стимулируют рост опухоли молочной железы и метастазирование рака в печень [37]. Кроме того, было показано, что ВНЛ стимулируют прометастатический фенотип в клетках РМЖ человека, индуцируя программу эпителиально-мезенхимального перехода [38].

Также было выявлено, что активация липополисахаридами нейтрофилов пробуждают спящие клетки РМЖ, продуцируя ВНЛ. Полученная ВНЛ реконструи-

рует ламинин с помощью протеаз ММП-9 и H3 в ВНЛ. Реконструированный ламинин далее активирует сигнальный интегрин  $\alpha 3 \beta 1$  для пробуждения клеток РМЖ. Ингибирование образования ВНЛ путем расщепления ДНКазой I или при помощи ингибирования протеин-дезиминызы 4 предотвращает активацию спящих раковых клеток [40]. Кроме того, метастатические клетки РМЖ также способны активировать нейтрофилы, тем самым способствуя образованию ВНЛ и в отсутствие инфекции. Активация нейтрофилов раковыми клетками происходит посредством секреции Г-КСФ. Блокирование образования ВНЛ ДНКазой I показало предотвращение метастазирования в легкие у мышей [41].

*Терапевтический потенциал ВНЛ:* В настоящее время не существует одобренных лекарственных препаратов, нацеленных на ВНЛ. Данные методы лечения находятся на стадии разработки. Существует несколько способов ингибирования нетоза, которые имеют разный потенциал для клинической терапии. По данным ряда исследований обработка ДНКазой I разрушает сети и приводит к потере сетевидной структуры и снижению способности вызывать метастазирование [41-43]. Кроме того, было показано, что ДНКазой I уменьшает объем опухоли у крыс при внутримышечном или внутривенном введении в сочетании с другими протеазами (папаином, трипсином и химотрипсином), однако неизвестно, обусловлены ли эти эффекты главным образом ингибированием ВНЛ [44].

Ингибирование компонентов ловушек, являющихся неотъемлемой частью нетоза, таких как H3 или PAD4, вероятно, будет иметь аналогичные нецелевые эффекты из-за их участия в других ключевых путях, потенциально нарушая нормальную функцию нейтрофилов. Низкомолекулярные необратимые ингибиторы PAD4, Cl-амидин и F-амидин, активно изучаются, так как инактивируют связанный с кальцием PAD4. Недостатком данных ингибиторов является отсутствие специфичности и способность взаимодействовать с другими ферментами семейства PAD. Льюис и др. синтезировали два обратимых ингибитора, которые преодолевают это препятствие, GSK199 и GSK484, оба из которых проявляют высокую специфичность к PAD4 и ингибируют нетоз как в мышинных, так и в человеческих нейтрофилах. Было показано, что GSK484 предотвращает ассоциированную с опухолью почечную дисфункцию у мышей, которая, как было установлено, опосредована ВНЛ. Ингибирующие эффекты GSK484 были столь же эффективны, как и ДНКазой I [45].

В качестве альтернативы можно привести пример адаптации лекарств, одобренных FDA, которые способствуют разработке эффективных методов борьбы с ВНЛ. Например, ингибирующее действие аспирина на сети дало некоторые многообещающие результаты на животных моделях. M.J. Laponi и др. показали, что аспирин предотвращал ВНЛ-индуцированное повреждение эндотелия легких путем ингибирования активации тромбоцитов и последующего образования ВНЛ у мышей. Авторы обнаружили, что лечение аспирином эффективно подавляло ВНЛ в нейтрофилах человека *in vitro* и приводило к увеличению количества бактерий у мышей с отягощенной инфекцией *in vivo*, что свидетельствует о потере нормальной функциональности

ВНЛ [46]. Имеются данные о положительном действии аспирина и в клинической практике. Так, было установлено, что ежедневный прием аспирина, вне зависимости от дозы, может снижать риск смертности от рака и развития отдаленных метастазов, в частности при аденокарциномах, а также, что у пациентов с РМЖ аспирин влияет на уменьшение метастазирования [47].

Было установлено, что препарат гидроксихлорохин, одобренный FDA, первоначально используемый для лечения малярии, тоже ингибирует нетоз. Хотя механизм, лежащий в основе ингибирования ВНЛ гидроксихлорохином, неясен, он может быть связан с ингибированием аутофагии [48-50]. Клиническое исследование II фазы у пациентов с распространенным раком поджелудочной железы дало незначительный клинический эффект. Однако авторы предполагают, что комбинированная терапия может оказаться более эффективной, чем монотерапия гидроксихлорохином [51]. Кроме того, использование гидроксихлорохина в качестве неоадьювантного лечения на ранних стадиях заболевания имеет значительные перспективы [52].

L. Yang и соавт. изучили терапевтические мишени, связанные с ВНЛ при лечении РМЖ, и раскрыли потенциальный специфический механизм влияния ВНЛ на метастазирование РМЖ. Исследователи показали, что ДНК-компоненты ВНЛ могут действовать как хемотаксический фактор для привлечения клеток РМЖ, что приводит к возникновению метастазов в печень у пациентов с ранней стадией РМЖ. Было сделано предположение, что трансмембранный белок CCDC25 может быть потенциальным рецептором ДНК-компонентов ВНЛ в клетках РМЖ за счет считывания информации внеклеточной ДНК. Активация CCDC25 способствовала улучшению подвижности клеток через активацию пути ILK-B-PARVIN. Эти результаты подчеркивают возможность использования CCDC25 в качестве мишени для разработки терапевтической стратегии, направленной на предотвращение метастазирования рака [53].

**Обсуждение:** Роль ВНЛ в развитии опухоли все чаще включает в себя иммуноредактирование рака и взаимодействие между иммунной системой и раковыми клетками. Согласно накопленным данным, ВНЛ пробуждают спящие раковые клетки, вызывая тем самым рецидив опухоли, а также ее беспрепятственный рост и распространение [16]. ВНЛ играют значимую роль в регуляции микроокружения опухоли, в частности, в процессе формирования отдаленных метастазов, через секрецию матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов. Также ВНЛ усиливает способность опухоли к инвазии и распространению, что способствует повышению ее агрессивности. Полученные данные показывают, что ВНЛ индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход в опухолевых клетках, посредством активации высокомолекулярного группового белка box 1, что также усиливает их инвазивные свойства. ВНЛ-протеиназы также могут разрушать внеклеточный матрикс, способствуя экстравазации раковых клеток. Более того, ловушки могут захватывать циркулирующие раковые клетки и тем самым способствовать метастазированию. ВНЛ непосредственно запускают пролиферацию опухолевых клеток через их протеазы или активирующие сигналы.

Исследования показали, что при раке образование ВНЛ связано со сложным взаимодействием между различными клетками и элементами крови, включая тромбоциты, лейкоциты, метастатические опухолевые клетки и первичную опухоль. ВНЛ способствуют развитию воспалительного микроокружения, создавая замкнутый цикл: ВНЛ проникают в кровоток, повреждают эндотелиальные клетки, что усиливает воспаление и активирует тромбоциты и нейтрофилы. Это, в свою очередь, может привести к дополнительному высвобождению ВНЛ. Активация тромбоцитов, вызванная ВНЛ, также может способствовать нескольким негативным последствиям, связанным с метастатическим РМЖ на поздней стадии, включая ВТЭ.

ВНЛ также оказывают и противоопухолевое действие. Было показано, что различные компоненты ВНЛ, такие как МПО или гистоны, напрямую убивают раковые клетки.

На сегодняшний день влияние ВНЛ на опухолевый процесс активно изучается, ведётся разработка терапевтических стратегий, направленных на ВНЛ, однако они пока находятся на доклинической стадии. Стоит отметить, что ведутся работы, нацеленные на различные точки и компоненты ВНЛ [41-43, 53]. Очевидно, что каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Прогностические последствия нетоза, связанного с раком, изучаются в дополнение к разработке новых терапевтических средств с целью улучшения результатов у пациентов с РМЖ. Будущие исследования должны быть направлены на поиск новых специфических мишеней для профилактики таких сопутствующих осложнений, как повышенный риск венозных тромбоэмболий и метастазирования, которые отрицательно влияют на прогноз пациентов с РМЖ.

**Заключение:** РМЖ является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием у женщин. Иммунологические эксперименты последних двух десятилетий дали ответ на многие важные вопросы, связанные с причинно-следственной связью между хроническим воспалением и канцерогенезом. При РМЖ нетоз связан с ускоренным прогрессированием заболевания, метастазированием и осложнениями, такими как венозная тромбоэмболия.

Таким образом, в настоящее время имеется все больше данных о том, что ВНЛ играют значимую роль в формировании воспалительного компонента опухолевой микросреды и могут способствовать прогрессированию рака. Представленные в работе данные касаются как классических индукторов ВНЛ, так и специфических стимулов, способных запускать нетоз при злокачественных новообразованиях, хотя механизмы их действия еще остаются недостаточно изученными. Также в работе рассмотрены негативные последствия, провоцируемые ВНЛ, и определены ассоциированные с ВНЛ потенциальные терапевтические мишени, представляющие интерес для будущих доклинических и клинических исследований. Одним из следующих важных этапов является определение взаимосвязи между нейтрофилами, опухолевыми клетками, эндотелиальными клетками, тромбоцитами и внеклеточными везикулами, а также определение влияния других компонентов врожденной и адаптивной иммунной системы

на прогрессирование рака. ВНЛ-направленная таргетная терапия показала успех на доклинических моделях рака и может оказаться ценной клинической целью в замедлении или остановке прогрессирования опухоли у пациентов с РМЖ.

Лучшее понимание взаимодействия между раком и ВНЛ даст возможность разработки прецизионных диагностических и терапевтических стратегий, ориентированных на ВНЛ. Это позволит выявлять опухоли с потенциалом метастазирования, проводить раннюю диагностику, более эффективное и персонализированное лечение пациентов с РМЖ.

#### Список использованных источников:

1. Teng T.S., Ji A.L., Ji X.Y., Li Y.Z. Neutrophils and Immunity: From Bactericidal Action to Being Conquered // *Journal of Immunology Research*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–14. <https://doi.org/10.1155/2017/9671604>
2. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18(2). – P. 134–147. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
3. Sur Chowdhury C., Giaglis S., Walker U.A., Buser A., Hahn S., Hasler P. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility. // *Arthritis research & therapy*. – 2014. – Vol. 16(3). – P. 122. <https://doi.org/10.1186/ar4579>
4. Gray R.D., McCullagh B.N., McCray P.B. NETs and CF Lung Disease: Current Status and Future Prospects // *Antibiotics (Basel)*. – 2015. – Vol. 4(1). – P. 62–75. <https://doi.org/10.3390/antibiotics4010062>
5. Jorch S.K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease // *Nature medicine*. – 2017. – Vol. 23(3). – P. 279–287. <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
6. Wang Y., Xiao Y., Zhong L., Ye D., Zhang J., Tu Y., Bornstein S.R., Zhou Z., Lam K.S., Xu A. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with  $\beta$ -cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63(12). – P. 4239–4248. <https://doi.org/10.2337/db14-0480>
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer Today: Estimated number of new cases in 2022, worldwide, both sexes, all ages*. Global Cancer Observatory. 2022. Дата обращения: 13.02.2024. Адрес документа: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0\\_1&mode=population&populations=900&sort\\_by=value1&key=total&cancers=20](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0_1&mode=population&populations=900&sort_by=value1&key=total&cancers=20)
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer Today: Estimated number of new cases in 2022, Kazakhstan, both sexes, all ages*. Global Cancer Observatory. 2022. Дата обращения: 13.02.2024. Адрес документа: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0\\_1&mode=population&populations=398&sort\\_by=value1&key=total&cancers=20](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0_1&mode=population&populations=398&sort_by=value1&key=total&cancers=20)
9. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science*. – 2004. – Vol. 303(5663). – P. 1532–1535. <http://doi.org/10.1126/science.1092385>
10. Demers M., Krause D.S., Schatzberg D., Martinod K., Voorhees J.R., Fuchs T.A., Scadden D.T., Wagner D.D. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012. – Vol. 109(32). – P. 13076–13081. <http://doi.org/10.1073/pnas.1200419109>
11. Mouchemore K.A., Anderson R.L., Hamilton J. A. Neutrophils, G-CSF and their contribution to breast cancer metastasis // *The FEBS journal*. – 2018. – Vol. 285(4). – P. 665–679. <https://doi.org/10.1111/febs.14206>
12. Shao B.Z., Yao Y., Li J.P., Chai N.L., Linghu E.Q. The Role of Neutrophil Extracellular Traps in Cancer // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 714357. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.714357>
13. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A.K. Platelets, NETs and cancer // *Thrombosis Res*. – 2018. – Vol. 164 Suppl 1. – P. S148–S152. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.049>
14. Schedel F., Mayer-Hain S., Pappelbaum K.I., Metzke D., Stock M., Goerge T., Loser K., Sunderkötter C., Luger T.A., Weishaupt C. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res*. – 2020. – Vol. 33(1). – P. 63–73. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12818>
15. Demers M., Wong S.L., Martinod K., Gallant M., Cabral J.E., Wang Y., Wagner D.D. Priming of neutrophils toward NETosis promotes tumor growth // *Oncoimmunology*. – 2016. – Vol. 5(5). – e1134073. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1134073>
16. Demkow U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cancer Invasion, Evasion and Metastasis // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13(17). – Art. no. 4495. <https://doi.org/10.3390/cancers13174495>
17. Yazdani H.O., Roy E., Comerici A.J., van der Windt D.J., Zhang H., Huang H., Loughran P., Shiva S., Geller D.A., Bartlett D.L., Tsung A., Sheng T., Simmons R.L., Tohme S. Neutrophil Extracellular Traps Drive Mitochondrial Homeostasis in Tumors to Augment Growth // *Cancer Res*. – 2019. – Vol. 79(21). – P. 5626–5639. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0800>
18. Park J., Wysocki R.W., Amoozgar Z., Maiorino L., Fein M.R., Jorns J., Schott A.F., Kinugasa-Katayama Y., Lee Y., Won N.H., Nakasone E.S., Hearn S.A., Küttner V., Qiu J., Almeida A.S., Perurena N., Kessenbrock K., Goldberg M.S., Egeblad M. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps // *Sci. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 8(361). – P. 361ra138. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1711>
19. Tohme S., Yazdani H.O., Al-Khafaji A.B., Chidi A.P., Loughran P., Mowen K., Wang Y., Simmons R.L., Huang H., Tsung A. Neutrophil Extracellular Traps Promote the Development and Progression of Liver Metastases after Surgical Stress // *Cancer Res*. – 2016. – Vol. 76(6). – P. 1367–1380. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1591>
20. Gonzalez-Aparicio M., Alfaro C. Influence of Interleukin-8 and Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation in the Tumor Microenvironment: Is There a Pathogenic Role? // *J. Immunol. Res*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1155/2019/6252138>
21. Rayes R.F., Mouhanna J.G., Nicolau I., Bourdeau F., Giannias B., Rousseau S., Quail D., Walsh L., Sangwan V., Bertos N., Cools-Lartigue J., Ferri L.E., Spicer J.D. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effect // *JCI insight*. – 2019. – Vol. 5(16). – Art. no. e128008. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128008>
22. Takesue S., Ohuchida K., Shinkawa T., Otsubo Y., Matsumoto S., Sagara A., Yonenaga A., Ando Y., Kibe S., Nakayama H., Iwamoto C., Shindo K., Moriyama T., Nakata K., Miyasaka Y., Ohtsuka T., Toma H., Tominaga Y., Mizumoto K., Hashizume M., Nakamura M. Neutrophil extracellular traps promote liver micrometastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma via the activation of cancer-associated fibroblasts // *Intl. J. Oncol*. – 2020. – Vol. 56(2). – P. 596–605. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4951>
23. DeSouza-Vieira T., Guimarães-Costa A., Rochael N.C., Lira M.N., Nascimento M.T., Lima-Gomez P. S., Mariante R. M., Persechini P. M., Saraiva E. M. Neutrophil extracellular traps release induced by Leishmania: role of PI3K $\gamma$ , ERK, PI3K $\alpha$ , PKC, and [Ca<sup>2+</sup>] // *J. Leukocyte Biol*. – 2016. – Vol. 100(4). – P. 801–810. <https://doi.org/10.1189/jlb.4A0615-261RR>
24. Krotova K., Khodayari N., Oshins R., Aslanidi G., Brantly M.L. Neutrophil elastase promotes macrophage cell adhesion and cytokine production through the integrin-Src kinases pathway // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – Art. no. 15874. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72667-3>
25. Boeltz S., Amini P., Anders H.J., Andrade F., Bilyy R., Chatfield S., Cichon I., Clancy D.M., Desai J., Dumych T., Dwivedi N., Gordon R. A., Hahn J., Hidalgo A., Hoffmann M.H., Kaplan M.J., Knight J.S., Kolaczowska E., Kubes P., Leppkes M., Herrmann M. To NET or not to NET: current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps // *Cell Death Different*. – 2019. – Vol. 26(3). – P. 395–408. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0261-x>
26. Albregues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G., Ambrico A., Poindexter M.E., Upadhyay P., Uyeminami D.L., Pommer A., Küttner V., Bružas E., Maiorino L., Bautista C., Carmona E.M., Gimotty P.A., Fearon D.T., Chang K., Lyons S.K., Pinkerton K.E., Trotman L.C., Egeblad M. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice // *Science (New York)*. – 2018. – Vol. 361(6409). – Art. no. 4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>
27. Stoiber D., Assinger A. Platelet-Leukocyte Interplay in Cancer Development and Progression // *Cells*. – 2020. – Vol. 9(4). – Art. no. 855. <https://doi.org/10.3390/cells9040855>
28. Almeida V.H., Rondon A.M.R., Gomes T., Monteiro R.Q. Novel Aspects of Extracellular Vesicles as Mediators of Cancer-Associated Thrombosis // *Cells*. – 2019. – Vol. 8(7). – Art. no. 716. <https://doi.org/10.3390/cells8070716>
29. Thålin C., Hisada Y., Lundström S., Mackman N., Wallén H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis // *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc. Biol*. – 2019. – Vol. 39(9). – P. 1724–1738. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312463>
30. Lima L. G., Monteiro R.Q. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression // *Biosci. Rep.* – 2013. – Vol. 33(5). – Art. no. e00064. <https://doi.org/10.1042/BSR20130057>
31. Jung H.S., Gu J., Kim J.E., Nam Y., Song J.W., Kim H.K. Cancer cell-induced neutrophil extracellular traps promote both hypercoagulability



and cancer progression // *PLoS one*. – 2019. – Vol. 14(4). – Art. no. e0216055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216055>

32. Gervaso L., Dave H., Khorana A.A. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review // *JACC: CardioOncology*. – 2021. – Vol. 3(2). – P. 173-190. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.001>

33. Agassi R., Czeiger D., Shaked G., Avriel A., Sheynin J., Lavrenkov K., Ariad S., Douvdevani A. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a simple fluorescent test in patients with breast cancer // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2015. – Vol. 143(1). – P. 18-24. <https://doi.org/10.1309/AJCP15YHGOOGFAHM>

34. Yoo D.G., Floyd M., Winn M., Moskowitz S. M., Rada B. NET formation induced by *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis isolates measured as release of myeloperoxidase-DNA and neutrophil elastase-DNA complexes // *Immunol. Lett.* – 2014. – Vol. 160(2). – P. 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.03.003>

35. Thålin C., Lundström S., Seignez C., Daleskog M., Lundström A., Henriksson P., Hellday T., Phillipson M., Wallén H., Demers M. Citrullinated histone H3 as a novel prognostic blood marker in patients with advanced cancer // *PLoS one*. – 2018. – Vol. 13(1). – Art. no. e0191231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191231>

36. Harbeck N., Gnant M. Breast cancer // *Lancet* (London, England). – 2017. – Vol. 389(10074). – P. 1134-1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)

37. Shi L., Yao H., Liu Z., Xu M., Tsung A., Wang Y. Endogenous PAD4 in Breast Cancer Cells Mediates Cancer Extracellular Chromatin Network Formation and Promotes Lung Metastasis // *MCR*. – 2020. – Vol. 18(5). – P. 735-747. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0018>

38. Martins-Cardoso K., Almeida V.H., Bagri K.M., Rossi M.I.D., Mermelstein C.S., König S., Monteiro R.Q. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Promote Pro-Metastatic Phenotype in Human Breast Cancer Cells through Epithelial-Mesenchymal Transition // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12(6). – Art. no. 1542. <https://doi.org/10.3390/cancers12061542>

39. Albrengues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G., Ambrico A., Poindester M.E., Upadhyay P., Uyeminami D.L., Pommier A., Küttner V., Bruzas E., Maiorino L., Bautista C., Carmona E.M., Gimotty P.A., Fearon D.T., Chang K., Lyons S.K., Pinkerton K.E., Trotman L.C., Egeblad M. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice // *Science* (New York). – 2018. – Vol. 361(6409). – Art. no. eaao4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>

40. Park J., Wysocki R.W., Amoozgar Z., Maiorino L., Fein M.R., Jorns J., Schott A.F., Kinugasa-Katayama Y., Lee Y., Won N.H., Nakasone E.S., Hearn S.A., Küttner V., Qiu J., Almeida A.S., Perurena N., Kessenbrock K., Goldberg M.S., Egeblad M. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps // *Sci. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 8(361). – Art. no. 361ra138. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1711>

41. Tohme S., Yazdani H.O., Al-Khafaji A.B., Chidi A.P., Loughran P., Mowen K., Wang Y., Simmons R.L., Huang H., Tsung A. Neutrophil Extracellular Traps Promote the Development and Progression of Liver Metastases after Surgical Stress // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76(6). – P. 1367-1380. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1591>

42. Leal A.C., Mizurini D.M., Gomes T., Rochael N.C., Saraiva E.M., Dias M.S., Werneck C.C., Sielski M.S., Vicente C.P., Monteiro R.Q. Tumor-Derived Exosomes Induce the Formation of Neutrophil Extracellular Traps: Implications For The Establishment of Cancer-Associated Thrombosis // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7(1). – Art. no. 6438. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06893-7>

43. Trejo-Becerril C., Pérez-Cardenas E., Gutiérrez-Díaz B., De La Cruz-Sigüenza D., Taja-Chayeb L., González-Ballesteros M., García-López P., Chanona J., Dueñas-González A. Antitumor Effects of Systemic

DNAse I and Proteases in an In Vivo Model // *Integr. Cancer Ther.* – 2016. – Vol. 15(4). – P. NP35-NP43. <https://doi.org/10.1177/1534735416631102>

44. Lewis H.D., Liddle J., Coote J.E., Atkinson S.J., Barker M.D., Bax B.D., Bicker K.L., Bingham R.P., Campbell M., Chen Y.H., Chung C.W., Craggs P.D., Davis R.P., Eberhard D., Joberty G., Lind K.E., Locke K., Maller C., Martinod K., Patten C., Wilson D.M. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation // *Nature Chem. Biol.* – 2015. – Vol. 11(3). – P. 189-191. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1735>

45. Cedervall J., Dragomir A., Saupe F., Zhang Y., Årnlöv J., Larsson E., Dimberg A., Larsson A., Olsson A.K. Pharmacological targeting of peptidylarginine deiminase 4 prevents cancer-associated kidney injury in mice // *Oncoimmunology*. – 2017. – Vol. 6(8). – Art. no. e1320009. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1320009>

46. Laponi M.J., Carestia A., Landoni V.I., Rivadeneyra L., Etulain J., Negrotto S., Pozner R.G., Schattner M. Regulation of neutrophil extracellular trap formation by anti-inflammatory drugs // *J. Pharmacol. Experiment. Ther.* – 2013. – Vol. 345(3). – P. 430-437. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.202879>

47. 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. – Vol. 21(1). – Art. no. 145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>

48. Boone B.A., Murthy P., Miller-Ocun J., Doerfler W.R., Ellis J.T., Liang X., Ross M.A., Wallace C.T., Sperry J.L., Lotze M.T., Neal M.D., Zeh H.J. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps // *BMC cancer*. – 2018. – Vol. 18(1). – Art. no. 678. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4584-2>

49. Boone B.A., Orlichenko L., Schapiro N.E., Loughran P., Gianfrate G.C., Ellis J.T., Singhi A.D., Kang R., Tang D., Lotze M.T., Zeh H.J. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) enhances autophagy and neutrophil extracellular traps in pancreatic cancer // *Cancer Gene Ther.* – 2015. – Vol. 22(6). – P. 326-334. <https://doi.org/10.1038/cgt.2015.21>

50. Murthy P., Singhi A.D., Ross M.A., Loughran P., Paragomi P., Papachristou G.I., Whitcomb D.C., Zureikat A.H., Lotze M.T., Zeh H.J., Boone B.A. Enhanced Neutrophil Extracellular Trap Formation in Acute Pancreatitis Contributes to Disease Severity and Is Reduced by Chloroquine // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 28. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00028>

51. Wolpin B.M., Robinson D.A., Wang X., Chan J.A., Cleary J.M., Enzinger P.C., Fuchs C.S., McCleary N.J., Meyerhardt J.A., Ng K., Schrag D., Sikora A.L., Spicer B.A., Killion L., Mamon H., Kimmelman A.C. Phase II and pharmacodynamic study of autophagy inhibition using hydroxychloroquine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma // *Oncologist*. – 2014. – Vol. 19(6). – P. 637-638. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0086>

52. Boone B.A., Bahary N., Zureikat A.H., Moser A.J., Normolle D.P., Wu W.C., Singhi A.D., Bao P., Bartlett D.L., Liotta L.A., Espina V., Loughran P., Lotze M.T., Zeh H.J. Safety and Biologic Response of Pre-operative Autophagy Inhibition in Combination with Gemcitabine in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22(13). – P. 4402-4410. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4566-4>

53. Yang L., Liu Q., Zhang X., Liu X., Zhou B., Chen J., Huang D., Li J., Li H., Chen F., Liu J., Xing Y., Chen X., Su S., Song E. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CDC25 // *Nature*. – 2020. – Vol. 583(7814). – P. 133-138. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2394-6>

## АНДАТПА

# СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДАМУЫНДАҒЫ ЖАСУШАДАН ТЫС НЕЙТРОФИЛЬДІ ТҰЗАҚТАРДЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Ә.Т. Омар<sup>1</sup>, Н.А. Кабилдина<sup>1</sup>, О.А. Пономарева<sup>1</sup>, Е.В. Крук<sup>1</sup>, М. Маратқызы<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Нейтрофильді жасушадан тыс тұзақтар (НЖТТ) – нейтрофилдер шығаратын жасушадан тыс торлар. Олар гистондар және нейтрофильді түйіршік ақуыздарымен біріктірілген деконденсацияланған ДНҚ талшығының жасушадан тыс жіптері болып табылады, олар патогендерді кейіннен жоюды жеңілдету үшін имобилизациялайды.

НЖТТ түзілуі (нетоз) алғаш рет бактериялық инфекцияға иммундық жауап ретінде анықталды. Алайда, содан бері нетоздың қалыптан тыс бірқатар басқа қабыну жағдайларында, соның ішінде қатерлі ісіктерде болатындығы дәлелденді.

Сүт безінің қатерлі ісігі (СБКІ) – әйелдер арасындағы қатерлі ісіктерден ең жиі қойылатын диагнозы. Бұл мақалада НЖТТ-нің СБКІ дамуындағы рөліне, НЖТТ-ны ықтимал диагностикалық биомаркерлер және/немесе қатерлі ісікке арналған клиникалық емдік мақсаттар ретінде пайдалануға назар аударамыз.

**Зерттеудің мақсаты** – әдебиет деректері негізінде сүт безі қатерлі ісігінің патогенезіндегі NSCLC рөлін бағалау.

**Әдістері:** 2014-2024 жылдар аралығында келесі мәліметтер базасында іздеу жүргізілді: Web of Science, Pubmed, Scopus. 600-ге жуық мақала табылды, қосу және алып тастау критерийлеріне сәйкес 53 мақала талданды.

**Нәтижелері:** Ісіктің дамуындағы НЖТТ рөлі-қатерлі ісіктің имуноредакциясы және имундық жүйе мен қатерлі ісіктің жасушаларының өзара әрекеттесуі. НЖТТ ісік микроортасында, алыс метастаздардың дамуында негізгі реттеуші рөл атқарады, ісіктің агрессивтілігін күшейтеді, қатерлі ісіктің таралуын және инвазия қабілетін арттырады. НЖТТ сонымен қатар ісікке қарсы әсері де анықталған: тұзақтардың компоненттері қатерлі жасушаларды тікелей жояды.

Қатерлі ісік кезіндегі НЖТТ өндірісі тромбоциттер, лейкоциттер, метастатикалық ісік жасушалары және бастапқы ісік аймағының өзін қоса алғанда, әртүрлі жасушалар мен қан компоненттері арасындағы өзара әрекеттесуді қамтиды.

Қазіргі уақытта НЖТТ көмегімен қатерлі ісік ауруын емдеудің жалпы қабылданған әдістері жоқ. Бұл емдеу әдістері даму сатысында, НЖТТ-нің әртүрлі нүктелері мен компоненттеріне бағытталған жұмыстар жүргізілуде.

**Қорытынды:** сүт безі қатерлі ісігінде нетоз аурудың жедел дамуымен, метастазбен және асқынулармен байланысты. Мақалада НЖТТ-ге тән ықтимал мақсаттар анықталған, оларды зерттеу және емдеу әдістерін өзірлеу үшін пайдалану керек. Қатерлі ісік пен НЖТТ арасындағы өзара әрекеттесуді жақсырақ түсіну НЖТТ-ге бағытталған дәл емдеу мен диагностиканы жасауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** сүт безі қатерлі ісігі, жасушадан тыс нейтрофильді тұзақтар.

## ABSTRACT

### THE ROLE OF EXTRACELLULAR NEUTROPHIL TRAPS IN THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

A.T. Omar<sup>1</sup>, N. A. Kabildina<sup>1</sup>, O. A. Ponamareva<sup>1</sup>, E. V. Kruk<sup>1</sup>, M. Maratkyzy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Neutrophil extracellular traps (NETs) are extracellular networks released by neutrophils. They are extracellular strands of decondensed DNA fiber combined with histones and proteins from neutrophil granules, immobilizing pathogens to facilitate their subsequent elimination.

NET formation (netosis) was first discovered as an immune response to bacterial infection. However, it has since been proven that netosis occurs abnormally in several other inflammatory conditions, including cancer.

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignant disease in women. In this review, we will focus on the role of NETs in breast cancer development and their potential use as diagnostic biomarkers and/or therapeutic targets in cancer.

**The study aimed** to evaluate the role of NETs in the pathogenesis of breast cancer based on literature data.

**Methods:** The search in the Web of Science, PubMed, and Scopus databases for 2014-2024 revealed about 600 articles. Of them, 53 were analyzed following the inclusion and exclusion criteria.

**Results:** The NET role in tumor development is related to cancer immunoediting and the interaction between the immune system and cancer cells. NETs play a key regulatory role in the tumor microenvironment in the development of distant metastases, exacerbating the tumor's aggressiveness and increasing the tumor aggressiveness and its ability to invade. NETs play a significant role in regulating the tumor microenvironment. NETs also have an antitumor effect since their components directly kill cancer cells.

NETs' production in cancer requires interaction between various cells and blood components, including platelets, leukocytes, metastatic tumor cells, and the primary tumor site.

Today, there are no generally accepted methods of using NETs to treat cancer. These treatment methods are under development, and work is underway to target various points and components of the NETs.

**Conclusion:** In breast cancer, netosis is associated with accelerated disease progression, metastasis, and complications. The study identifies potential NET-specific targets that should be investigated and used to develop treatment methods. A better understanding of the interaction between cancer and NETs will enable the development of precision treatments and diagnostics specifically for NETs.

**Keywords:** breast cancer, extracellular neutrophil traps.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию, создание научной статьи – Омар А.Т., Кабилдина Н.А.; научный дизайн – Кабилдина Н. А., Понамарева О. А.; исполнение заявленного научного исследования – Омар А.Т., Мараткызы М.; интерпретация заявленного научного исследования – Крук Е.В.

**Сведения об авторах:**

**Омар А.Т. (корреспондирующий автор)** – преподаватель-исследователь (постдокторантура) кафедры «Онкологии и лучевой диагностики» НАО «Медицинский университет Караганды»; врач-онколог, химиотерапевт, КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 г. Караганда» УЗКО, Караганда, Республика Казахстан, тел.: +77477043103, e-mail: omar.algerim30@gmail.com, ORCID: 0009-0003-1021-6964;

**Кабилдина Н.А.** – к.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Онкологии и лучевой диагностики», НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: +77015338259, e-mail: nailyakabildina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5616-1829;

**Крук Е.В.** – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры «Онкологии и лучевой диагностики», НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: +77059656551, e-mail: kostrova@qmu.kz, ORCID: 0000-0003-0995-1235;

**Понамарева О.А.** – к.м.н., заведующая кафедрой биомедицины, НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: +77017714620, e-mail: Ponamareva@qmu.kz, ORCID: 0000-0002-0222-5794;

**Мараткызы М.** – ассоциированный профессор кафедры «Онкологии и лучевой диагностики», НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: +77001425730, e-mail: sanjarik1616@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4787-2175.

**Адрес для корреспонденции:** Омар А.Т., ул. Карбышева 4, кв. 78, г. Караганда 100026, Республика Казахстан.