

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Ш.С. НҰРАЛЫ¹, К.Т. ШАКЕЕВ¹, Е.М. ТУРГУНОВ¹, О.А. ПОНОМАРЕВА¹,
Н.А. КАБИЛДИНА¹, И.М. ОМАРОВА², А.В. ОГИЗБАЕВА¹**

¹НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан;

²КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 г. Караганды», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В данной работе представлена оценка возможности альтернативного вида иммунного ответа нейтрофилов – способности к нетозу, или же образованию «внеклеточных ловушек» (ВНЛ). ВНЛ оказывают влияние на процессы канцерогенеза и метастазирования рака, играют роль в формировании опухолевого микроокружения и опухолеассоциированного воспаления. Изучение нетоза позволило глубже понять механизмы межклеточных взаимодействий опухолевого микроокружения. ВНЛ также потенциально могут стать маркерами прогноза течения и предикторами осложнений противоопухолевого лечения различных онкологических заболеваний, в том числе колоректального рака (КРР).

Цель исследования – обобщение и систематизация актуальной информации по внеклеточным нейтрофильным ловушкам, их влиянию на течение и процесс метастазирования колоректального рака и возможности применения в клинической практике.

Методы: Произведен поиск и отбор статей в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, РИНЦ по ключевым словам исследования; в обзор были включены статьи давностью не более 10 лет.

Результаты: ВНЛ играют важную роль в иммунном ответе на опухолевые ниши и процесс метастазирования различных солидных опухолей. Имеются данные о возможности использования ВНЛ в качестве прогностического маркера при различных онкологических заболеваниях. Экспериментальные и клинические исследования показали потенциальную взаимосвязь уровней ВНЛ и формирования резистентности к химиотерапии, а также влияние химиотерапии на частоту различных осложнений. Химиотерапия 5-Фторурацилом, по результатам экспериментальных работ выражено повышает образование ВНЛ. Влияние на механизм высвобождения ВНЛ показало ограниченную клиническую эффективность при проведении химиотерапии у пациентов с КРР с мутацией Р1К3СА.

Феномен ВНЛ все еще недостаточно изучен, и необходимо проведение большего количества исследований для широкого внедрения этого показателя в рутинную практику, однако исследования в данном направлении потенциально могут иметь широкие перспективы для клинического применения.

Заключение: Развитие иммунологии и открытие процесса нетоза позволило глубже понять механизмы взаимодействий в опухолевом микроокружении. Изучение этого процесса может позволить контролировать либо прогнозировать прогрессирование онкологических заболеваний и осложнений противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: внеклеточные нейтрофильные ловушки (ВНЛ), нетоз, колоректальный рак (КРР), онкология, иммунология, биомаркеры.

Введение: Колоректальный рак (КРР) является одной из ведущих нозологий в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями как в республике Казахстан, так и по всему миру, занимая 3-4 место по распространенности, занимая до 10% от общего числа выявляемых злокачественных новообразований при этом, смертность от данной локализации опухолей занимает 2 место по всему миру (уступая по данным показателям лишь раку молочной железы (РМЖ) и раку легких) [1, 2].

В процессе метастазирования опухолевые клетки проявляют определенные характеристики, которые включают повышенную экспрессию молекул клеточной адгезии, хемокиновых рецепторов и усиление цитоскелетных изменений, способствующих миграции в ответ на хемотаксические сигналы в отдаленные органы [3].

По данным литературных источников, до 25% всех опухолей могут возникать в результате хроническо-

го воспаления, которое, вероятно, может генерировать хемоаттрактанты, способствующие пролиферации, адгезии и миграции опухолевых клеток. Одну из ключевых ролей в процессе иммунного ответа играют нейтрофилы, которые по данным некоторых исследований накапливаются в предметастатических органах в повышенном количестве [4,5].

Помимо общеизвестного механизма фагоцитоза, нейтрофилы могут образовывать липкие паутинообразные структуры из деконденсированных хроматиновых нитей, содержащих в обилии гистоны и белки нейтрофильных гранул, называемыми внеклеточными нейтрофильными ловушками (ВНЛ). Исследования свидетельствуют о том, что ВНЛ играют определенную роль в канцерогенезе и метастазировании рака [6].

Например, исследования D. Lin и соавт. показали связь образования ВНЛ в сосудах микроциркуляторного русла под влиянием системного воспаления с по-

следующим захватом раковых клеток в процессе нетоза как в печени, так и в легких [7]. По всей-видимости внутрисосудистые внеклеточные нейтрофильные ловушки могут повышать проницаемость сосудов, тем самым способствуя экстравазации не только иммунных, но и опухолевых клеток из кровеносных сосудов в органы, тем самым предоставляя основу для гематогенного метастазирования.

В некоторых работах также было показано, что стрессовое воздействие на организм в ходе хирургического лечения может способствовать метастазированию рака, возможно, связанного с воспалительным процессом [8].

Кроме того, при окраске образцов тканей пациентов с КРР с использованием иммуногистохимических методов выявлено наличие ВНЛ как в первичной опухоли, так и в регионарных пораженных лимфатических узлах [9].

Основываясь на этих данных, можно предположить, что ВНЛ потенциально играют роль в предоставлении пролиферативных сигналов и могут быть вовлечены в процесс метастазирования рака толстой кишки.

Цель исследования – обобщение и систематизации актуальной информации по ВНЛ и влиянию данного феномена на течение и процесс метастазирования КРР, а также выявление потенциальных клинических точек для применения данного маркера в онкологической практике.

Материалы и методы: Произведен поиск и отбор статей в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, РИНЦ по ключевым словам; в обзор были включены статьи давностью не более 10 лет относящихся к тематике данного обзора. Отобрано 50 статей, произведен анализ и обобщение имеющихся актуальных данных в виде обзорной статьи.

Результаты:

Молекулярные механизмы формирования внеклеточных нейтрофильных ловушек.

Процесс, в ходе которого происходит образование ВНЛ, известен как нетоз. Первоначально нетоз называли новым типом защитной гибели нейтрофилов, однако позже было установлено, что патогенная стимуляция также может вызывать жизнеспособную и быструю продукцию ВНЛ, не влияя на жизнеспособность нейтрофилов [10].

При дальнейшем исследовании механизмов нетоза с целью разьяснения механизма образования ВНЛ, М. Ravindran и соавт. предположили два пути формирования нетоза:

- 1) NADPH-оксидаза (NOX)-зависимое и литическое образование ВНЛ;
- 2) NADPH-оксидаза (NOX)-независимое нелитическое образование ВНЛ [11].

При первом, NOX-зависимом литическом механизме нетоза, процесс начинается с распознавания патогенов или активации различных рецепторов, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы фрагментов антител, комплемента и прочих рецепторов. Активация данных рецепторов в конечном итоге приводит к образованию реактивных форм кислорода, которые могут активировать фермент PAD4, который приводит к деконденсации ядерного хроматина. Кроме того, белок гранул нейтрофилов миелопероксидаза способствует

транслокации эластазы нейтрофилов в ядро, что способствует деконденсации хроматина, деструкции ядерной мембраны и высвобождению хроматина в цитозоль, где к ДНК присоединяются белки цитозоля и гранул. В конечном итоге, при разрушении мембраны и последующей гибели нейтрофила высвобождаются ВНЛ [12].

В ряде исследований было установлено, что формирование ВНЛ может происходить и независимо от гибели клеток, что в дальнейшем обозначили как *витальный*, или же *нелитический* механизм нетоза. Как правило, данный механизм характеризуется отсутствием участия в NOX-пути и не приводит к формированию оксидантов (реактивных форм кислорода, РФК) [13].

Основное различие между литическим и нелитическим механизмами нетоза заключается в том, что нелитический нетоз происходит в течение нескольких минут после стимуляции без образования реактивных форм кислорода, в то время как литический нетоз требует нескольких часов стимуляции и образования РФК. Нелитический механизм нетоза активируется бактериями, активированными тромбоцитами продуктами бактерий, либо белками комплемента [10].

В обоих механизмах нетоза деконденсация хроматина и транслокация эластазы гранул нейтрофилов происходят аналогично. Однако, хроматин «инкрустированный», бактерицидными белками, высвобождается за счет разрыва ядерной оболочки, а не за счет явного разрушения ядерной мембраны. Разрыв ядерной мембраны и опосредованный везикулами внеклеточный транспорт ВНЛ происходят независимо от дезинтеграции плазматической мембраны [14, 15].

Исследователи связывают образование ВНЛ с патогенезом многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая воспалительные заболевания кишечника, заболевания печени и острый панкреатит [16, 17]. ВНЛ на протяжении многих лет связывали с различными типами рака, подозревая их участие в росте или уничтожении опухоли в зависимости от типа рака, состояния иммунной системы или микроокружения опухоли [18-20].

Таким образом, ВНЛ, помимо их роли в осуществлении иммунного ответа, также являются объектом активного изучения при широком списке нозологий, в том числе и при онкологических заболеваниях.

Роль ВНЛ в микроопухолевом микроокружении.

Микроокружение опухоли – сложная среда, включающая внеклеточный матрикс, микрососуды, факторы воспаления и иммунные клетки, в которой опухолевые клетки пролиферируют и получают способность к метастатическому росту [21].

Одним из компонентов микроокружения являются инфильтрирующие опухоль иммунные клетки, такие как нейтрофилы, которые, в свою очередь, участвуют в различных стадиях опухолевого генеза и могут быть разделены на подтипы N1/N2 в соответствии с различными функциями и фенотипами. Ввиду быстрого роста опухолей и последующего локального некроза, вызванного недостаточным кровоснабжением или лечением, происходит выброс большого количества воспалительных факторов и повреждающих молекулярных паттернов [22]. Нейтрофилы мобилизуются в опухолевое микроокружение под действием различных провоспа-

лительных факторов, таких как цитокины CXCL1, ИЛ-8/ CXCL8 и CXCL12, белки комплемента C3a и C5a, метаболиты липидного обмена LTB4 [23-24]. Данные провоспалительные факторы в определенной степени индуцируют образование ВНЛ. Кроме того, повреждающие молекулярные факторы, продуцируемые некротическими клетками в микроопухолевом окружении, также индуцируют нетоз, зависящий от активации TLR. Клинические методы лечения, такие как радиотерапия и химиотерапия, могут прямо или косвенно индуцировать нетоз, что способствует резистентности к терапии [25-26].

Сети ВНЛ могут способствовать прогрессии опухоли, подавляя пролиферацию, активацию и функции CD8+ Т-клеток и NK-клеток. Кроме того, ВНЛ могут переносить лиганд программируемой клеточной смерти-1 (PD-L1) с поверхности нейтрофилов, который участвует в иммунной регуляции как ингибирующий компонент в иммунном микроокружении. Исходя из этого, ингибирование нетоза может стать дополнением к иммунотерапии. Кроме того, ВНЛ могут способствовать росту опухоли, изменяя метаболизм опухолевых клеток, и способствовать метастазированию опухоли, захватывая раковые клетки или напрямую связываясь с рецепторами нуклеиновых кислот на поверхности опухолевых клеток [27, 28].

Подытоживая вышесказанное, ВНЛ играют важную роль в канцерогенезе и формировании опухолевого микроокружения, потенциально влияя и на клинические аспекты, такие как иммунотерапия злокачественных опухолей.

Роль ВНЛ в патогенезе различных видов рака.

Повышенные уровни ВНЛ в плазме крови наблюдаются у пациентов с различными видами рака, в том числе при раке легких, поджелудочной железы и мочевого пузыря [17-20, 29].

По данным экспериментальных работ было сделано предположение что раковые клетки могут самостоятельно индуцировать образование ВНЛ, что в свою очередь способствует дальнейшей адгезии и росту раковых клеток в метастазах РМЖ в легкие. Более высокий уровень нетоза также наблюдался в метастазах РМЖ в печень, а уровни ВНЛ в сыворотке крови показали прогностическую значимость данного показателя как фактора риска появления метастазов в печени у пациентов с ранними стадиями РМЖ. Также было обнаружено, что трансмембранный белок CCDC25 клеток РМЖ обладает способностью распознавать отдаленные ВНЛ и в ответ на это привлекать опухолевые клетки [28].

Эксперименты *in vitro* показали, что ВНЛ могут вызывать инвазию и миграцию клеток РМЖ, а последующее переваривание ВНЛ наночастицами, покрытыми ДНКазой I, уменьшает метастазирование клеток РМЖ в легкие у мышей [30].

Образование ВНЛ наблюдается при воспалении легких, вызванном воздействием дыма или назальной инстилляцией липополисахарида в животных моделях. Связанные с ВНЛ протеазы, нейтрофильная эластаза и матриксная металлопротеиназа 9, могут расщеплять базальный ламинин и таким образом способствовать росту "спящих" раковых клеток, активируя сигналы интегринов альфа-3 бета-1. ВНЛ могут действовать как ловушка для захвата циркулирующих раковых клеток

в микроциркуляторном русле отдаленных от первичного опухолевого очага органов. В модели сепсиса на мышях циркулирующие клетки карциномы легких, как сообщается, задерживаются ВНЛ в микрососудах печени и вызывают метастатическое поражение после проведенной инъекции опухолевых клеток. Кроме того, лечение ДНКазой или ингибитором эластазы нейтрофилов показывало тенденцию к снижению риска метастазирования рака. Субпопуляция нейтрофилов с высоким уровнем CD16 и низким уровнем CD62 обладает более высокой способностью продуцировать ВНЛ, и у пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи эта субпопуляция демонстрирует лучшую выживаемость. В другом исследовании показано, что опухоли могут выделять гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в кровотоке и способствовать накоплению внутриопухолевых ВНЛ и росту опухоли, стимулируя циркулирующие нейтрофилы [31].

Анализ образцов крови выявил повышенный уровень ВНЛ у пациентов с раком желудка (РЖ). Полученные результаты указывают на более высокую диагностическую ценность ВНЛ по сравнению с такими онкомаркерами, как карциноэмбриональный антиген (РЭА) и углеводным антигеном 19-9 (СА 19-9).

Эти данные свидетельствуют о ключевой роли ВНЛ в канцерогенезе РЖ. В другом исследовании сообщалось, что нейтрофилы низкой плотности (LDN) из послеоперационного лаважа генерируют огромное количество ВНЛ в культуре *in vitro*. Кроме того, совместный перенос перитонеальных LDN с клетками РЖ человека усиливает перитонеальное метастазирование *in vivo* [32].

Так, выявление уровней ВНЛ на ранней стадии развития опухоли или преме́тастатической стадии может помочь предсказать тяжесть прогрессирования заболевания, а таргетное воздействие на ВНЛ с помощью специфических ингибиторов потенциально могло бы помочь иметь контроль над опухолевым ростом и синергизировать с другими методами противоопухолевого лечения [27, 28, 33, 34].

Роль ДНКаз и ингибирования PAD4 на уровни ВНЛ при различных видах рака.

Учитывая роль ВНЛ в прогрессировании и метастазировании рака изучались возможности блокировать процесс нетоза. Наиболее удобной целью для этого является экстрацеллюлярная часть ДНК. Применение ферментов-ДНКаз приводило к снижению нетоза. Помимо этого, имеются данные об уменьшении метастазов в легкие на мышинных моделях при использовании данных препаратов [29].

ДНКазы на данный момент имеют достаточно ограниченное применение, так, ингаляционные формы ДНКаз используются при муковисцидозе: разрушая ВНЛ, они способствуют снижению вязкости мокроты. Для системного же применения препараты ДНКазы не рекомендуются ввиду выраженной токсичности при парентеральном применении [35].

Потенциальное применение препаратов ДНКазы сильно ограничено малым количеством имеющихся данных, но несмотря на это имеются работы по использованию ДНКазы при тромбозах, ассоциированном с раком [36, 37], к тому же имеются данные по успешному локальному применению ДНКазы при раке - в част-

ности, исходя из данных полученных исследователями из Испании, применивших данный препарат на клетках уротелиального рака мочевого пузыря *in vitro* [38].

Ингибирование PAD4 на экспериментальных моделях также демонстрировало прерывание процесса некроза. Так, простагландин E2 и хлорин ингибируют некроз, вызванный опухолью, снижая образование тромбов у онкологических пациентов [39].

Стоит отметить, что на данный момент не существует препаратов, которые обладали бы селективным воздействием на ВНЛ без влияния на иммунную систему в виде излишней иммуносупрессии либо иммуностимуляции, и вопрос создания подобных препаратов остается открытым.

Участие ВНЛ в прогрессировании и метастазировании КРР.

Несколько исследований подтвердили, что пациенты с КРР могут выделять повышенный уровень ВНЛ как *in vivo*, так и *in vitro*, которые в основном рассеяны в первичных опухолевых очагах и по границе опухоли при КРР [9, 40].

Несмотря на повсеместное применение химиолучевой терапии и скрининговых программ для раннего выявления КРР, примерно у половины пациентов, перенесших резекцию с терапевтическим разрешением, развивается метастатическое заболевание. Накопленные данные свидетельствуют о том, что предоперационное системное воспаление может быть вовлечено в процесс рецидивирования КРР после хирургической резекции. Кроме того, несколько мышиных моделей и обсервационных исследований на людях продемонстрировали потенциальную прогностическую значимость и связь ВНЛ с прогрессированием КРР. Рецидив и метастазирование могут быть связаны с продукцией ВНЛ в результате периоперационного системного воспаления, такого как сепсис или продукция ВНЛ в хирургической ране [41].

Было предложено несколько механизмов, которые могут запускать образование ВНЛ в микроокружении КРР, например, показано, что полифосфат (polyP), экспрессируемый CD68+ тучными клетками, стимулирует нейтрофилы к образованию ВНЛ *in vivo*. Активация мутировавшего гена KRAS регулирует онкогенную злокачественную трансформацию с последующей пролиферацией раковых клеток через активацию сигнального пути RAS/MAPK, что встречается в 40-50% случаев КРР. Злокачественные клетки могут выделять экзосомы для контроля клеточного микроокружения, и в ходе исследований было показано, клетки КРР с KRAS-мутацией имеют способность переносить данную мутацию в нейтрофилы через экзосомы, что индуцирует мобилизацию нейтрофилов и последующее формирование ВНЛ за счет повышения уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8) как *in vivo*, так и *in vitro*. Выработка повышенного уровня ИЛ-8 и образование ВНЛ могут выступать в качестве стимулятора пролиферации клеток КРР и в конечном итоге ухудшать течение и прогноз у данной категории больных [40, 42].

Влияние ИЛ-8 и микроопухолевого окружения на некроз при КРР

Известно, что ИЛ-8 через свои рецепторы CXCR1 и CXCR2 привлекает нейтрофилы и другие миелоид-

ные лейкоциты к месту инфекции ИЛ-8 действует как многогранный хемотаксический стимул, используемый опухолью для одновременного стимулирования трансмиграции и ангиогенеза. ИЛ-8 высвобождаемый опухолевыми клетками также может способствовать их выживанию и пролиферации за счет активации аутокринной системы, способствуя ангиогенезу и опухолевой инфильтрации нейтрофилов.

В некоторых работах было показано что ИЛ-8 способствует ангиогенезу и метастазированию рака, непосредственно стимулируя образование ВНЛ за счет активации сигнальных путей Src, ERK и p38. В свою очередь, ВНЛ могут напрямую стимулировать пути TLR9, также влияющие на прогрессирование рака. Помимо этого миелоидные клетки-супрессоры, экспрессирующие CXCR1 и CXCR2, стимулируются посредством ИЛ-8. Это влияет на повышение уровней ВНЛ, которые, в свою очередь, могут захватывать клетки опухолей [43].

R.F. Rayes и соавт. выявили, что уровень ИЛ-8 и его рецептора CXCR2 в сыворотке крови значительно повышается на разных стадиях КРР по сравнению с нормальными образцами. Секретируемый ИЛ-8 значительно стимулирует пролиферацию, проникновение, миграцию и усиливает ангиогенез вокруг опухоли. Более того, стимулированные ИЛ-8 нейтрофилы, выделяемые ВНЛ, способствуют дальнейшей инвазии и пролиферации КРР [44].

Установлено, что образование ВНЛ не только усиливает пролиферацию клеток КРР, но к тому же стимулирует процесс метастазирования. ВНЛ способствуют адгезии циркулирующих опухолевых клеток к печеночной или легочной эндотелиальной поверхности и, таким образом, участвуют в усилении миграции клеток КРР в основные жизненно важные органы и прогностически значимые области организма, такие как печень, легкие и перитонеальная полость. По данным популяционных исследований, примерно у 25-30% пациентов с раком толстой кишки развиваются сопутствующие метастазы в печень, и у большинства из них наблюдается значительное увеличение образования ВНЛ [45-49].

ВНЛ не проявляют цитотоксичности по отношению к захваченным клеткам КРР в печени, но могут повышать их злокачественный потенциал, посредством стимуляции выработки ИЛ-8 опухолью, который, в свою очередь, стимулирует образование еще большего количества ВНЛ, создавая порочный круг, провоцируя прогрессирование метастазов в печень. [45]. Помимо этого было показано, что ВНЛ-ассоциированная молекула клеточной адгезии 1 (CEACAM1), связанная с раково-эмбриональным антигеном (РЭА), стимулирует перемещение клеток КРР в печень как *in vitro*, так и *in vivo* [46].

Помимо анатомических и вышеуказанных иммунологических предпосылок метастазирования КРР в печень важная роль в процессе прогрессирования отводится и дисрегуляции микробиоты кишечника. Многочисленные исследования выявили взаимосвязь между определенными штаммами кишечных бактерий (например, *pks + E. coli* и *Bacteroides fragilis*) и возникновением КРР, а транслокация кишечных бактерий обычно наблюдается во время прогрессирования КРР. Микробиота кишечника формирует микроокружение опухоли через прямой контакт с иммунными клетками

или через свои функциональные метаболиты. Однако вопрос о том, как микробиота кишечника способствует метастазированию КРР, остается спорным. Между тем, недавние исследования выявили распространение бактерий из просвета кишечника в печень, что позволяет предположить роль микробиоты кишечника в формировании опухолевых ниш. Проопухолевые предметастатические ниши в печени характеризуются инфильтрацией иммуносупрессивных клеток и усилением провоспалительных иммунных реакций [47].

Обсуждение: Изучение ВНЛ является одним из перспективных направлений онкологии и иммунологии, что подталкивает искать клинические точки применения феномена нетоза и регулирования активности данного процесса. С учётом их роли в канцерогенезе и метастазировании, ВНЛ могут играть роль в персонализации лечения на основании уровней ВНЛ и влиять на течение системной терапии при КРР.

Согласно результатам экспериментальных исследований L. Basyreva и соавт. [48], при продолжительной инкубации цельной крови со свободным 5-фторурацилом (5-ФУ) при определенных концентрациях химиопрепарат способствовал выраженному высвобождению ВНЛ, (максимальное количество ВНЛ образовывалось при концентрации свободного 5-ФУ 0,1 мкг/мл при инкубации от 2 до 3 часов), и увеличение числа ВНЛ в сочетании с неизменным общим количеством лейкоцитов авторы сочли как проявление витального нетоза. Авторы предполагают, что ВНЛ образуются за счет высвобождения митохондриальной ДНК, и нейтрофилы сохраняют ядро и остаются живыми, и сообщается, что около 3% клеток было способно генерировать более одной ВНЛ из одной клетки. В этой экспериментальной работе также было продемонстрировано, что применение 5-ФУ, покрытого композитными полимерными наночастицами, значительно снижало нетоз.

В работах A. Mousset и соавторов [25, 50] высказана гипотеза о том, что стратегическое воздействие на ВНЛ является перспективным направлением для определения комбинированных методов лечения, которые могут помочь противостоять резистентности или повысить эффективность химиотерапии, а также ограничить осложнения вызванных этим видом лечения.

В экспериментальных работах на мышинных моделях данного автора отмечалось повышение уровней почечных показателей, таких как креатинин и мочевины на фоне лечения цисплатином, что может предполагать развитие острого повреждения почек. В ходе наблюдений у исследуемых мышей отмечалось повышение уровней нейтрофилов, образующих ВНЛ в почках мышей, получавших лечение цисплатином, и что таргетинг ВНЛ не только восстанавливает чувствительность раковых клеток к химиотерапии, но и значительно улучшает функцию почек. По заявлению авторов, данные находки согласуются с результатами других аналогичных исследований и могут быть подтверждением того, что побочные эффекты химиотерапии в виде острого почечного повреждения частично опосредованы ВНЛ, образующимися в ответ на лечение.

В работах Li Y. и соавт. изучалась роль ВНЛ на течение химиотерапии КРР. В работах данной группы

исследователей изучалось лечение с применением ингибитора глутаминазы (СВ-839), угнетающего формирование ВНЛ, и химиотерапии 5-ФУ у пациентов с КРР с мутацией PIK3CA, встречающейся у 30% больных. Данный молекулярный вид опухоли был выбран исследователями на том основании, что при предыдущих экспериментальных работах инфильтрация опухоли ВНЛ была значительно меньше [49].

Комбинация ингибиторов ВНЛ и 5-ФУ индуцирует экспрессию ИЛ-8 в опухолевых клетках, которая привлекает нейтрофилы в опухолевую нишу. Эта комбинация также повышает уровень реактивных форм кислорода в нейтрофилах, индуцируя образование ВНЛ. Связанный с ВНЛ катепсин G (CG) проникает в раковые клетки через рецептор для конечных продуктов гликирования (RAGE), после чего CG способен расщеплять белок-секвестрацию 14-3-3ε, высвобождая активный Vcl-2-ассоциированный белок X (Vax), который, в свою очередь, уже активирует путь апоптоза.

Таким образом, в контексте КРР ВНЛ показали синергизирующую роль в совокупности с противоопухолевой химиотерапией. Так, A. Mousset и соавт. упоминают ранее проведенные клинические испытания 2 фазы с применением данной схемы препаратов, которые не увенчались положительными результатами [51], поскольку у исследуемой выборки отсутствовали объективные ответы, несмотря на положительную связь между повышением уровня ВНЛ и продлением беспрогрессивной выживаемости в биопсиях опухоли после проведенного лечения.

Таким образом, сложности, связанные с переводом многообещающих доклинических результатов в успешные клинические, подчеркивают необходимость учитывать такие факторы, как гетерогенность пациентов, специфические характеристики опухоли и размер выборки.

Одним из прочих клинически значимых ограничивающих лечение побочным эффектом химиотерапии является индуцированная химиотерапией периферическая нейропатия (chemotherapy-induced neuropathy). В ходе исследований C.Y. Wang и соавт. было показано, что у мышей, получавших химиотерапию оксалиплатином, наблюдалось накопление ВНЛ в дорсальных корешковых ганглиях и конечностях, что нарушало микроциркуляцию. В свою очередь, ингибирование образования ВНЛ успешно противодействовало химиотерапевтической гипералгезии и восстанавливало периферическую микроциркуляцию [52].

A. Mousset и соавт. приходят к выводам, что сочетание контроля уровней ВНЛ и целенаправленное влияние на их образование в крови потенциально могут:

1. Уменьшить серьезные побочные эффекты противоопухолевой терапии, такие как острое повреждение почек, нейропатию индуцированную химиотерапией, а также потенциально и гастроинтестинальных осложнений, каждое из которых может являться причиной прекращения системной терапии;

2. Прогнозировать развитие химиорезистентности;

3. Сокращать время затрачиваемое на химиотерапию и влиять на эффективность лечения [25, 51].

Подытоживая, стоит отметить, что, несмотря на актуальность явления нетоза, данный феномен все еще

недостаточно изучен. Для углубления понимания роли формирования ВНЛ необходимо проведение большего количества экспериментальных исследований, помимо этого количества и качества клинических исследований данного феномена при злокачественных новообразованиях на данный момент может быть недостаточно для широкого внедрения уровней ВНЛ как маркера прогноза течения рака или его лечения. Однако, учитывая многообещающие результаты имеющихся работ, исследования в данном направлении потенциально может иметь широкие перспективы для клинического применения.

Заключение: Развитие иммунологии и открытие процесса нетоза позволило глубже понять механизмы межклеточных взаимодействий опухолевого микроокружения. Тщательное изучение каждого этапа этого процесса может позволить найти рычаги и мишени, с помощью которых можно будет контролировать и предотвращать прогрессирование а так же уровни внеклеточных нейтрофильных ловушек потенциально могут стать маркерами прогноза течения онкологических заболеваний, и возможно даже быть предиктором осложнений противоопухолевого лечения. Перспективность и малая изученность данного явления рассматривается как актуальная проблема в иммунологии и онкологии.

Список использованных источников:

- Xozhaev A.A., Kajdarova D.R., Dzhakipbaeva A.K., Smagulova K.K., Sadykova T.T., Rubanova A.V., Tokbaj A.B. *Epidemiologiya kolorektalnogo raka v Respublike Kazaxstan // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana.* – 2021. – № 3. – С. 9-14 (in Russ.)
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians.* – 2021. – Т. 71. – № 3. – С. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Xin Y., Li K., Huang M., Liang C., Siemann D., Wu L., Tang X. *Biophysics in tumor growth and progression: from single mechano-sensitive molecules to mechanomedicine // Oncogene.* – 2023. – Т. 42. – № 47. – С. 3457-3490. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02844-x>
- Nagai N., Kudo Y., Aki D., Nakagawa H., Taniguchi K. *Immunomodulation by inflammation during liver and gastrointestinal tumorigenesis and aging // Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Т. 22. – № 5. – С. 2238. <https://doi.org/10.3390/ijms22052238>
- Xing X., Bai Y., Song J. *The heterogeneity of neutrophil recruitment in the tumor microenvironment and the formation of premetastatic niches // Journal of Immunology Research.* – 2021. – Т. 2021. – С. 1-6. <https://doi.org/10.1155/2021/6687474>
- 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. – Т. 14. – № 4. – С. e0216055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216055>
- Lin D., Shen L., Luo M., Zhang K., Li J., Yang Q., Zhou J. *Circulating tumor cells: biology and clinical significance // Signal Transduction and Targeted Therapy.* – 2021. – Т. 6. – № 1. – С. 404. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00817-8>
- Onuma A.E., Zhang H., Gil L., Huang H., Tsung A. *Surgical stress promotes tumor progression: a focus on the impact of the immune response // Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – Т. 9. – № 12. – С. 4096. <https://doi.org/10.3390/jcm9124096>
- Arelaki S., Arampatzioglou A., Kambas K., Papagoras C., Miltiades P., Angelidou I., Ritis K. *Gradient infiltration of neutrophil extracellular traps in colon cancer and evidence for their involvement in tumour growth // PLoS One.* – 2016. – Т. 11. – № 5. – С. e0154484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154484>
- Kumar S., Gupta E., Kaushik S., Jyoti A. *An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease // Nature Medicine.* – 2017. – Т. 23. – № 3. – С. 279-287. <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
- Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. *Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology //*

Biomolecules. – 2019. – Т. 9. – № 8. – С. 365. <https://doi.org/10.3390/biom9080365>

- Metzler K.D., Goosmann C., Lubojemska A., Zychlinsky A., Papayannopoulos V. *A myeloperoxidase-containing complex regulates neutrophil elastase release and actin dynamics during NETosis // Cell Reports.* – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 883-896. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.06.044>
- Honda M., Kubes P. *Neutrophils and neutrophil extracellular traps in the liver and gastrointestinal system // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 206-221. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.183>
- Buzas E.I. *The roles of extracellular vesicles in the immune system // Nature Reviews Immunology.* – 2023. – Т. 23. – № 4. – С. 236-250. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00763-8>
- Rochael N.C., Guimarães-Costa A.B., Nascimento M.T., DeSouza-Vieira T.S., Oliveira M.P., Garcia e Souza L.F., Saraiva E.M. *Classical ROS-dependent and early/rapid ROS-independent release of neutrophil extracellular traps triggered by Leishmania parasites // Scientific Reports.* – 2015. – Т. 5. – № 1. – С. 18302. <https://doi.org/10.1038/srep18302>
- Lai H.J., Doan H.T., Lin E.Y., Chiu Y.L., Cheng Y.K., Lin Y.H., Chiang H.S. *Histones of neutrophil extracellular traps directly disrupt the permeability and integrity of the intestinal epithelial barrier // Inflammatory Bowel Diseases.* – 2023. – Т. 29. – № 5. – С. 783-797. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac256>
- Drury B., Hardisty G., Gray R.D., Ho G.T. *Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel disease: pathogenic mechanisms and clinical translation // Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 321-333. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.03.002>
- Zhang H., Lv H., Weng M., Wang H., Cata J.P., Chen W., Miao C. *Preoperative leukocytosis is associated with increased tumor-infiltrating neutrophil extracellular traps and worse outcomes in esophageal cancer // Annals of Translational Medicine.* – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 190. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.190>
- 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. – Т. 11. – С. 714357. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.714357>
- Garley M. *Unobvious Neutrophil Extracellular Traps Signification in the Course of Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Understanding and Future Perspectives // Cancer Control.* – 2023. – Т. 30. – С. 10732748231159313. <https://doi.org/10.1177/10732748231159313>
- de Visser K.E., Joyce J.A. *The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth // Cancer Cell.* – 2023. – Т. 41. – № 3. – С. 374-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>
- Karsch-Bluman A., Benny O. *Necrosis in the tumor microenvironment and its role in cancer recurrence // Tumor Microenvironment: Recent Advances.* – 2020. – С. 89-98. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6_6
- Ding P., Li L., Li L., Lv X., Zhou D., Wang Q., Hu W. *C5aR1 is a master regulator in colorectal tumorigenesis via immune modulation // Theranostics.* – 2020. – Т. 10. – № 19. – С. 8619. <https://doi.org/10.7150/2Fthno.45058>
- Ogawa R. et al. *Loss of SMAD4 promotes colorectal cancer progression by recruiting tumor-associated neutrophils via the CXCL1/8–CXCR2 axis // Clinical Cancer Research.* – 2019. – Т. 25. – № 9. – С. 2887-2899. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3684>
- Moussat A., Lecorgne E., Bourget I., Lopez P., Jenovai K., Cherfils-Vicini J., Albregues J. *Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance via TGF-β activation // Cancer Cell.* – 2023. – Т. 41. – № 4. – С. 757-775. e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.03.008>
- Shinde-Jadhav S., Mansure J. J., Rayes R. F., Marq G., Ayoub M., Skowronski R. *Kassouf, W. Role of neutrophil extracellular traps in radiation resistance of invasive bladder cancer // Nature communications.* – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 2776. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23086-z>
- Yang L., Liu Q., Zhang X., Liu X., Zhou B., Chen J., Song E. et al. *DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25 // Nature.* – 2020. – Т. 583. – № 7814. – С. 133-138. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2394-6>
- Yang C., Wang Z., Li L., Zhang Z., Jin X., Wu P., Huang J. *Aged neutrophils form mitochondria-dependent vital NETs to promote breast cancer lung metastasis // Journal for Immunotherapy of Cancer.* – 2021. – Т. 9. – № 10. <https://doi.org/10.1136/2Fjtc-2021-002875>
- Li Y., Yang Y., Gan T., Zhou J., Hu F., Hao N., Zhang M. *Extracellular RNAs from lung cancer cells activate epithelial cells and induce neutrophil extracellular traps // International journal of oncology.* – 2019. – Т. 55. – № 1. – С. 69-80. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4808>

30. Zhu B., Zhang X., Sun S., Fu Y., Xie L., Ai P. NF- κ B and neutrophil extracellular traps cooperate to promote breast cancer progression and metastasis // *Experimental cell research*. – 2021. – T. 405. – №. 2. – С. 112707. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112707>
31. Albregues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G., Ambrico A., Poindexter M.E., Egeblad M. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice // *Science*. – 2018. – T. 361. – №. 6409. – С. eaao4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>
32. Kanamaru R., Ohzawa H., Miyato H., Matsumoto S., Haruta H., Kurashina K., Kitayama J. Low density neutrophils (LDN) in postoperative abdominal cavity assist the peritoneal recurrence through the production of neutrophil extracellular traps (NETs) // *Scientific reports*. – 2018. – T. 8. – №. 1. – С. 632. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01036>
33. Miller-Ocuin J.L., Liang X., Boone B.A., Doerfler W.R., Singhi A.D., Tang D. DNA released from neutrophil extracellular traps (NETs) activates pancreatic stellate cells and enhances pancreatic tumor growth // *Oncoimmunology*. – 2019. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1605822>
34. Chu Z.Q., Zhang K.C., Chen L. Neutrophil extracellular traps in gastrointestinal cancer // *World journal of gastroenterology*. – 2021. – T. 27. – №. 33. – С. 5474. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v27.i33.5474>
35. Trejo-Becerril C., Pérez-Cardenas E., Gutiérrez-Díaz B., De La Cruz-Sigüenza D., Taja-Chayeb L., González-Ballesteros M., Dueñas-González A. Antitumor effects of systemic DNase I and proteases in an in vivo model // *Integrative cancer therapies*. – 2016. – T. 15. – №. 4. – С. NP35-NP43. <https://doi.org/10.1177/15347354166631102>
36. Várady C.B., Oliveira A.C., Monteiro R.Q., Gomes T. Recombinant human DNase I for the treatment of cancer-associated thrombosis: A pre-clinical study // *Thrombosis Research*. – 2021. – T. 203. – С. 131-137 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.028>
37. Masucci M.T., Minopoli M., Del S., Pascale G. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis // *Frontiers in immunology*. – 2020. – T. 11. – С. 554635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01749>
38. Herranz R., Oto, J., Hueso M., Plana E., Cana F., Castaño M., Medina P. Bladder cancer patients have increased NETosis and impaired DNaseI-mediated NET degradation that can be therapeutically restored in vitro // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – T. 14. – С. 1171065. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1171065>
39. Lewis H. D., Liddle J., Coote J. E., Atkinson S. J., Barker M.D., Bax B.D., Wilson D.M. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation // *Nature chemical biology*. – 2015. – T. 11. – №. 3. – С. 189-191. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1735>
40. Lewis H.D., Liddle J., Coote J.E., Atkinson S.J., Barker M.D., Bax B.D., Wilson D.M. Exosomal KRAS mutation promotes the formation of tumor-associated neutrophil extracellular traps and causes deterioration of colorectal cancer by inducing IL-8 expression // *Cell communication and signaling*. – 2020. – T. 18. – С. 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-0517-1>
41. Carroll G.M., Burns G.L., Petit J.A., Walker M.M., Mathe A., Smith S.R., Pockney P.G. Does postoperative inflammation or sepsis generate neutrophil extracellular traps that influence colorectal cancer progression? A systematic review // *Surgery Open Science*. – 2020. – T. 2. – №. 2. – С. 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.12.005>
42. Najumudeen A.K., Ceteci F., Fey S.K., Hamm G., Steven R.T., Hall H., Sansom O.J. The amino acid transporter SLC7A5 is required for efficient growth of KRAS-mutant colorectal cancer // *Nature genetics*. – 2021. – T. 53. – №. 1. – С. 16-26. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00753-3>
43. Yang L., Liu L.U., Zhang R., Hong J., Wang Y., Wang J., Hao H. IL-8 mediates a positive loop connecting increased neutrophil extracellular traps (NETs) and colorectal cancer liver metastasis // *Journal of Cancer*. – 2020. – T. 11. – №. 15. – С. 4384. <https://doi.org/10.7150%2Fjca.44215>
44. Rayes R.F., Mouhanna J.G., Nicolau I., Bourdeau F., Giannias B., Rousseau S., Spicer J. D. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis-promoting effects // *JCI insight*. – 2019. – T. 4. – №. 16. <https://doi.org/10.1172%2Fjci.insight.128008>
45. Yazdani H.O., Roy E., Comerci A.J., Van Der Windt D.J., Zhang H., Huang H., Tohme S. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth // *Cancer research*. – 2019. – T. 79. – №. 21. – С. 5626-5639. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0800>
46. Xia Y., He J., Zhang H., Wang H., Tetz G., Maguire C.A., Tsung A. AAV-mediated gene transfer of DNase I in the liver of mice with colorectal cancer reduces liver metastasis and restores local innate and adaptive immune response // *Molecular Oncology*. – 2020. – T. 14. – №. 11. – С. 2920-2935. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12787>
47. Wu J., Dong W., Pan Y., Wang J., Wu M., Yu Y. Crosstalk between gut microbiota and metastasis in colorectal cancer: Implication of neutrophil extracellular traps // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – T. 14. – С. 1296783. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1296783>
48. Basyreva L.Y., Voinova E.V., Gusev A.A., Mikhalechik E.V., Kuskov A.N., Goryachaya, A. V., Tsatsakis, A. M. Fluorouracil neutrophil extracellular traps formation inhibited by polymer nanoparticle shielding // *Materials Science and Engineering: C*. – 2020. – T. 108. – С. 110382. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110382>
49. Li Y., Wu S., Zhao Y., Dinh T., Jiang D., Selfridge J.E., Wang Z. Neutrophil extracellular traps induced by chemotherapy inhibit tumor growth in murine models of colorectal cancer // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2024. – T. 134. – №. 5. <https://doi.org/10.1172/JCI175031>
50. Shahzad M. H., Feng L., Su X., Brassard A., Dhoparee-Doomah I., Ferri L.E., Cools-Lartigue J.J. Neutrophil extracellular traps in cancer therapy resistance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1359.8. <https://doi.org/10.3390/cancers14051359>
51. Mousset A., Albregues J. Neutrophil extracellular traps modulate chemotherapy efficacy and its adverse side effects // *Biology of the Cell*. – 2024. – С. e2400031. <https://doi.org/10.1111/boc.202400031>
52. Zhang C.Y., Lin T.T., Hu L., Xu C.J., Hu F., Wan L., Yang X., Wu X.F., Wang X.T., Li Y., Yin H.Y., Jiang C.Y., Xin H.L., Liu W.T. Neutrophil extracellular traps as a unique target in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *EBioMedicine*. – 2023. – T. 90. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104499>

АНДАТПА

КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ЖАСУШАДАН ТЫС НЕЙТРОФИЛЬДІ ТҮЗАҚ ДЕНГЕЙЛЕРІН ҚОЛДАНУ КЕЛЕШЕГІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Ш.С. Нұралы¹, Қ.Т. Шакеев¹, Е.М. Тұрғынов¹, О.А. Пономарева¹, Н.А. Кабилдина¹, И.М. Омарова², А.В. Огизбаева¹

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²«Қарағанды қ. №3 көпсалалы аурухана», Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Сөйкестік: Бұл жұмыста нейтрофилдердің иммундық реакциясының балама түрі-нетозға қабілеттілік немесе жасушадан тыс «тұзақтардың» пайда болуын (ЖТТ) бағалауға бағытталған зерттеу ұсынылған. ЖТТ қатерлі ісік канцерогенезі мен метастаз процесіне әсер етеді, ісік микроортасының және ісікпен байланысты қабынудың қалыптасуында рөлі атқарады. Нетоз процесінің зерттелуді ісік микроортасының жасушааралық өзара әрекеттесу механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік берді. ЖТТ сонымен қатар әртүрлі онкологиялық аурулардың, сондай-ақ әсіресе колоректальды қатерлі ісіктің болжамды белгілері болуы мүмкін, тіпті ісікке қарсы емдеудің асқынұларының болжаушысы болуы мүмкін.

Зерттеудің мақсаты – бұл әдебиет шолу ЖТТ бойынша актуальды мәлімет жүйелеуге және жалпылауға, және осы феноменнің тоқ және тік ішек обьры ағымына әсер етуіне арналған. Осы маркердің онкологиялық практикада потенциалдық клиникалық қолдануың анықтау үшін жасалынған.

Әдістері: Pubmed, Web of Science, Scopus, РИНЦ базаларының ішінен түйін сөздер бойынша ізделу және талдау жасалынды; осы әдебиет шолына кейінгі 10 жылдың көлемінде кірген жұмыстар алынды.

Нәтижелері: ЖТТ ісіктік ойықша иммундық реакцияны қалыптастыруда және әртүрлі солидті ісіктердің метастаз беру процесінде маңызды рөл атқарады. ЖТТны әртүрлі онкологиялық ауруларда болжамды маркер ретінде пайдалану мүмкіндігі туралы деректер бар. Сондай-ақ, эксперименттік және клиникалық зерттеулер жүргізілді, олар ЖТТ деңгейлерінің ықтимал байланысын және химиотерапияға төзімділіктің қалыптасуын, сондай-ақ химиотерапияның әртүрлі асқынұларының жиілігіне әсерін көрсетті.

Эксперименттік жұмыстардың нәтижелері бойынша 5-фторурацилмен химиотерапиясы ЖТТ түзілуін едәуір арттырады. ЖТТ босату механизміне әсері PIK3CA мутациясы бар колоректальды обыр бар пациенттерде химиотерапия жүргізуде шектеулі клиникалық тиімділікті көрсетті.

ЖТТ феномені әлі де жақсы зерттелмеген және бұл көрсеткішті күнделікті тәжірибеге енгізу үшін көбірек зерттеулер жүргізу қажет; дегенмен, осы бағыттағы зерттеулер клиникалық қолдану үшін келешекте үлкен нәтижелерге ие болуы мүмкін.

Қорытынды: Иммунологияның дамуы және нетоз процесінің ашылуы ісік микроортасындағы өзара әрекеттесу механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді. Бұл процессті зерттеу онкологиялық аурулардың дамуын және ісікке қарсы емдеудің асқынуларын бақылауға немесе болжауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: жасушадан тыс нейтрофильді тұзақтар, нетоз, колоректальды қатерлі ісік, онкология, иммунология, биомаркерлер.

ABSTRACT

PERSPECTIVES OF USING THE EXTRACELLULAR NEUTROPHIL TRAP LEVELS IN COLORECTAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

S. Nuraly¹, K. Shakeev¹, E. Turgunov¹, O. Ponomareva¹, N.A. Kabilina¹, I. Omarova², A. Ogizbayeva¹

¹"Karaganda Medical University" NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;
²Multidisciplinary hospital №3 of Karaganda, Kazakhstan, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: This literature review evaluates an alternative type of neutrophil immune response – the ability for NETosis or forming neutrophil extracellular traps (NETs). NETs influence the processes of carcinogenesis and cancer metastasis and play a role in the formation of tumor microenvironment and tumor-associated inflammation. The study of netosis has provided a deeper understanding of the mechanisms of intercellular interactions of the tumor microenvironment. NETs can also potentially become prognostic markers and predictors of complications of antitumor treatment of various cancers, including colorectal cancer (CRC).

The study aimed to summarize and systematize the current information on NETs and the impact of this phenomenon on the course of CRC and metastasis, as well as identify potential clinical points for using this marker in oncological practice.

Methods: The articles were searched and selected in Pubmed, Web of Science, Scopus, and RSCI databases by keywords among articles published in the past 10 years.

Results: NETs play an important role in the immune response to tumor niches and the metastasis of various solid tumors. There are data on the possibility of using NETs as a prognostic marker in various oncologic diseases. Experimental and clinical studies showed a potential relationship between NET levels and chemotherapy resistance and the impact of chemotherapy on the incidence of various complications. Chemotherapy with 5-Fluorouracil, according to the results of experimental studies, significantly increases the formation of NETs. The influence on the mechanism of NET release showed limited clinical efficacy of chemotherapy in CRC patients with PIK3CA mutation.

The phenomenon of NETs is still poorly understood, and more studies are needed to widely implement this indicator into routine practice; however, research in this direction has the potential to have broad prospects for clinical application.

Conclusion: Advances in immunology and the discovery of the netosis process have led to a deeper understanding of the mechanisms of interactions in the tumor microenvironment. Studying this process may make it possible to control or predict cancer progression and complications of antitumor treatment.

Keywords: neutrophil extracellular traps (NETs), netosis, colorectal cancer (CRC), oncology, immunology, biomarkers.

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 – Пономарева О.А., Шакеев К.Т., Кабилдина Н.А.; научный дизайн – Шакеев К.Т., Тургунов Е.М.; исполнение заявленного научного исследования – Нуралы Ш.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Нуралы Ш.С., Шакеев К.Т., Пономарева О.А.; создание научной статьи – Нуралы Ш.С., Шакеев К.Т., Омарова И.М., Огизбаева А.В.

Сведения об авторах:

Нуралы Ш.С. (корреспондирующий автор) – докторант 2 года обучения специальности «Медицина», НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77027631069, e-mail: nuraly@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-0137-3242;

Шакеев К.Т. – проф., д.м.н., НАО «Карагандинский Медицинский Университет», зам. дир. по хир. службе КГП на ПХВ МБН№3 Караганда, Республика Казахстан, тел. +77017283603, e-mail: Shakeev@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-7802-1464;

Тургунов Е.М. – проф., д.м.н., проректор по научной и клинической работе НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77016119655, e-mail: 0000-Turgunov@qmu.kz, ORCID ID: 0002-6486-3847;

Пономарева О.А. – к.м.н., зав. кафедры биомедицины НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77017714620, e-mail: Ponomareva@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-0222-5794;

Кабилдина Н.А. – ассоциированный профессор, к.м.н., заведующая кафедры онкологии и лучевой диагностики НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77015338259, e-mail: kabilina@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-5616-1829;

Омарова И.М. – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии Многопрофильной больницы №3 г. Караганды, Республика Казахстан, тел. +77017958698, e-mail: omarovaindira@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-9136-6643;

Огизбаева А.В. – PhD, асоц. Проф. Кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77023769496, e-mail: eleusizova.a@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-1006-1870.

Адрес для корреспонденции: Нуралы Ш.С., НАО «Карагандинский Медицинский Университет», ул. Гоголя 40, г. Караганда 100000, Республика Казахстан.