

Прогностическая значимость сывороточных показателей нетоза при распространенном раке яичников

Т.В. Абакумова¹, И.И. Антонева^{1,2}, И.Р. Мягдиева¹, С.О. Генинг³, Д.Р. Долгова¹, Р.Ш. Зайнеева¹, Т.П. Генинг¹, А.Г. Протасова¹

¹ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Россия, 420017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

²ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Россия, 420017, Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90

³ООО «Лучи Здоровье», Россия, 121205, Москва, ул. Нобеля, д. 7

Реферат. Введение. Усиленное образование нейтрофильных ловушек активированными нейтрофилами вызывает развитие ряда патологических процессов – нетопатии. Показана роль нейтрофильных ловушек в прогрессировании злокачественных опухолей различных локализаций. Показатели нетоза могут иметь прогностическую значимость при раке яичников. **Цель исследования** – оценка прогностической значимости сывороточных показателей нетоза при распространенном раке яичников. **Материал и методы.** В циркулирующей крови пациентов на III и IV стадиях злокачественных новообразований и доброкачественных опухолей яичников, оценивали параметры нейтрофильных ловушек, а также с помощью иммуноферментного анализа уровень васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) – А, интерлейкина (IL) – 1 β , нейтрофильной эластазы (NE) и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR). Для статистической обработки использовали программы Statistica 13.0 и Jamovi 2.4.14. **Результаты и их обсуждение.** У пациенток при раке яичников значимо возрастает уровень циркулирующих IL-1 β , VEGF-A, NE, а также NLR, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с показателями при доброкачественных опухолях яичников. В многофакторном анализе по Коксу время без прогрессирования (ВБП) зависело от количества ловушек (ОР 0,61, 95 % ДИ 0,46-0,81, $p=0,001$), NLR (ОР 0,82, 95 % ДИ 0,72-0,93, $p=0,002$) и уровня VEGF-A (ОР 1,29, 95 % ДИ 1,09-1,53, $p=0,034$) в плазме крови у женщин с асцитом (ОР 2,81, 95 % ДИ 1,33-5,94, $p=0,007$) старше 69 лет (ОР 3,57, 95 % ДИ 1,40-9,10, $p=0,008$). Риск метастазирования рака яичников возрастает при повышении VEGF-A и количества ловушек в крови ($R^2=0,589$, $\chi^2=47,3$, $p=0,001$) (специфичность=0,929, чувствительность=0,867). При увеличении количества ловушек (точка деления=3) медиана времени без прогрессирования составляет 9,3 [6,4 – 34,5, 95% ДИ] месяцев, при повышении уровня VEGF-A в крови (точка деления=849) медиана времени без прогрессирования составляет 7,6 [3,6 – 27,7, 95% CI] месяцев. **Выводы.** При распространенном раке яичников в сыворотке крови значимо изменяются показатели нетоза: NE, VEGF-A и NLR, которые могут быть использованы при оценке времени без прогрессирования, дифференциальной диагностике III и IV стадий рака яичников, а также риска возникновения рецидива.

Ключевые слова: внеклеточные нейтрофильные ловушки, нейтрофильная эластаза, васкулоэндотелиальный фактор роста, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, рак яичников, прогноз.

Для цитирования: Абакумова Т.В., Антонева И.И., Мягдиева И.Р., [и др.]. Прогностическая значимость сывороточных показателей нетоза при распространенном раке яичников // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19, вып. 1. – С.7–13. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).7-13.

Prognostic value of serum NETosis indices in advanced ovarian cancer

Tatyana V. Abakumova¹, Inna I. Antoneva^{1,2}, Ilseya R. Myagdieva¹, Snezhanna O. Gening³, Dinara R. Dolgova¹, Roza Sh. Zaineeva¹, Tatyana P. Gening¹, Anna G. Protasova¹

¹Ulyanovsk State Medical University, 42 Leo Tolstoy str., 432017 Ulyanovsk, Russia

²Regional Clinical Oncology Dispensary, 90 12-September str., 420017 Ulyanovsk, Russia

³Luchi Zdorovye LLC, 7, Nobel str., 121205 Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Increased formation of neutrophil extracellular traps (NETosis) by activated neutrophils causes the development of a number of pathological processes, i.e., NETopathy. The role of neutrophil traps in the progression of malignant tumors of various localizations has been shown. NETosis indicators may have prognostic significance in ovarian cancer. **Aim.** Evaluation of the prognostic significance of serum NETosis indices in advanced ovarian cancer. **Materials and Methods.** In the circulating blood of patients with stage III and IV malignant neoplasms and benign ovarian tumors, the neutrophil extracellular trap parameters were assessed, as well as the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) – A, interleukin (IL) – 1 β , neutrophil elastase (NE), and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) by ELISA. For statistical processing, the Statistica 13.0 and Jamovi 2.4.14 software programs were used. **Results and Discussion.** In patients with advanced ovarian cancer, the levels of IL-1 β , VEGF-A, NE, and NLR significantly increase, in comparison with both the control and the values in patients with benign ovarian tumors. In multivariate Cox analysis, progression-free time (PFT) depended on the number of neutrophil extracellular traps (HR 0.61, 95% CI 0.46-0.81, $p=0.001$), NLR (HR

0.82, 95% CI 0.72-0.93, $p=0.002$), and VEGF level (HR 1.29, 95% CI 1.09-1.53, $p=0.034$) in blood plasma in women with ascites (HR 2.81, 95% CI 1.33-5.94, $p=0.007$) over 69 years old (HR 3.57, 95% CI 1.40-9.10, $p=0.008$). Ovarian cancer metastasis risk increases with an increase in VEGF and the number of neutrophil traps in the blood ($R^2 = 0.589$, $\chi^2 = 47.3$, $p = 0.001$) (specificity = 0.929, sensitivity = 0.867). When the number of neutrophil traps increases (cut points=3), the median PFT is 9.3 [6.4 – 34.5, 95% CI] months; when the level of VEGF-A in the blood increases (cut point=849), the median PFT is 7.6 [3.6 – 27.7, 95% CI] months. **Conclusions.** In advanced ovarian cancer, the following NETosis indices change significantly in the blood serum: NE, VEGF-A, and NLR, which can be used to assess the time without progression, differential diagnosis of stages III and IV ovarian cancer, and risk of relapse.

Keywords: neutrophil extracellular traps, neutrophil elastase, vascular endothelial growth factor, neutrophil-lymphocyte ratio, ovarian cancer, prognosis

For citation: Abakumova, T.V.; Antoneeva, I.I.; Myagdieva, I.R.; et al. Prognostic value of serum NETosis indices in advanced ovarian cancer. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2026, 19 (1), 7-13. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).7-13.

Введение. Заболеваемость эпителиальным раком яичников (РЯ) растет, а 5-летняя выживаемость с прогрессирующим РЯ составляет всего около 29%. В связи с бессимптомным течением, заболевание часто диагностируется на терминальной стадии. Летальность на первом году после установления диагноза составляет 35% [1]. В настоящее время иммунотерапия является эффективным методом лечения злокачественных опухолей в дополнение к хирургическому вмешательству, химиотерапии, лучевой и таргетной терапии. Однако иммунотерапия недостаточно эффективна для большинства пациентов с РЯ из-за подавляющего иммунного микроокружения и особенностей «холодных» опухолей. Установлено, что нейтрофилы (Нф) могут играть несколько ролей на различных фазах развития рака [2]. Прайминг и активация вызывают в Нф характерные физиологические перестройки, включающие транзиторную полимеризацию актина, стимуляцию продукции активных форм кислорода, дегрануляцию и образование внеклеточных нейтрофильных ловушек (neutrophils extracellular traps – NETs).

NETs – это паутинообразные структуры из волокон ДНК с ферментами и гистонами, обладающие противомикробной функцией и барьерной для патогенов и иммунных клеток [3]. NETosis может сопровождаться гибелью клетки. При этом, в активированном Нф после каскада биохимических реакций ядерная оболочка разрушается, в цитоплазме ядерный хроматин смешивается с эластазой (neutrophil elastase – NE), миелопероксидазой, кателицидином, белком В1 и катепсином G12. После разрушения клеточной мембраны NET освобождается из клетки, а Нф гибнет. Альтернативный механизм, несущий, не нарушает целостности Нф, которые сохраняют бактерицидную активность. И есть третий механизм, когда NET образуются из митохондриальной ДНК. Считается, что при этом митохондрии перемещаются на поверхность клетки и выделяют NET [4]. Теоретически NET могут оказывать противоопухолевое действие уничтожая опухолевые клетки. Показана способность компонентов NETs (NE, миелопероксидазы) *in vitro* уничтожать опухолевые клетки, блокировать рост опухоли и метастазирование. Однако в результатах ряда исследований показано неоднозначное действие NETs. Подчеркивается важная роль этой структуры в прогрессировании и усилении метастатического потенциала опухолей

[5]. Представляет интерес механизм, используя который NET пробуждают дремлющие раковые клетки, способствуя рецидивированию опухоли. Анализ показал, что протеиназы NE и MMP-9 модифицируют ламинин, который активировал интегрин $\alpha\beta 1$. Последний возобновлял пролиферацию раковых клеток [6]. Современные данные свидетельствуют о ключевой роли NET в ангиогенезе, в частности, в клеточной линии рака поджелудочной железы [7].

Цель исследования.

Оценка прогностической значимости сывороточных показателей нетоза при распространенном раке яичников.

Материалы и методы.

В периферической крови пациенток с впервые выявленной опухолью яичников до начала противоопухолевого лечения определяли нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (neutrophil-lymphocyte ratio – NLR), число NETs (ЧЛ, %), индекс NETs (ИЛ, у.е.) – способность захватывать дрожжевые клетки, а также методом ИФА в плазме крови определяли уровень васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), интерлейкина (IL)-1 β (ЗАО Вектор-Бест, Россия), нейтрофильной эластазы (NE) (PMN-Elastase, Bender Medsystems, USA), матриксной металлопротеиназы (MMP)-9 (R&D Systems, USA) в соответствии с инструкцией производителя. Пациенты с серозной high-grade аденокарциномой яичников (РЯ) ($n=42$) были разделены на группы по стадиям III и IV по FIGO, с асцитом/без асцита. Группа сравнения – доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) ($n=15$). Контрольную группу составляли соматически здоровые женщины ($n=22$). Длительность безрецидивного периода учитывалась в течение 5 лет.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет, подтвержденный диагноз ДОЯ и РЯ, учитывая результаты клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических исследований, подписанное информированное согласие. Исследование разрешено этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (протокол №3 от 15.03.2019).

Критерии исключения включали: возраст менее 18 лет, либо старше 75 лет; острые инфекционные и психические заболевания; беременность.

Для исследования внеклеточных нейтрофильных ловушек использовали метод Долгушина И.И. с авт. (2010). Ядерное вещество Нф, активированных

клетками *Sacharomyces cervisie*, окрашивали акридиновым оранжевым. Микроскопическое исследование проводили под флуоресцентной эмиссией 480/520 нм (Nikon Ni-U, Япония). NETs визуализировались как ярко-зеленые нити, которые были больше диаметра интактного Нф.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistica 13.0 (TIBCO, USA), Jamovi 2.4.14. Для сравнения двух групп по количественным признакам рассчитывался критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$). Для описания количественных признаков рассчитывалась медиана (Me) верхнего и нижнего квартилей (Q_1 , Q_3), расчет средних арифметических величин (M) и ошибки стандартных отклонений (m). Метод регрессии Кокса и Каплана-Майера с использованием точки разделения значений (cut point) были использованы для анализа времени без прогрессирования (ВБП) пациентов. Для оценки вероятности событий использовался показатель относительного риска (ОР), с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) ($p < 0,05$). Методом логистической регрессии выполнялось моделирование риска метастазирования злокачественного новообразования яичника, с указанием статистической значимости, используя критерий χ^2 , а чувствительность и специфичность используемых показателей в модели оценивали путем анализа ROC-кривой, а площадь под кривой (AUC) – качество прогностической модели.

Результаты и их обсуждение.

IL-1 β способствуя привлечению иммуносупрессивных клеток, действует как системный медиатор воспаления и выступает как фактор онкогенеза, метастазирования при раке молочной железы [8]. Под влиянием IL-1 β Нф перемещаются из кровотока в ткани и образуют NETs [9]. По нашим данным уровень IL-1 β в сыворотке крови больных РЯ существенно и значимо возрастает по сравнению с пациентами в контрольной группе и группе сравнения (табл.1), что согласуется с данными литературы. Существует мнение, что у пациентов с неоплазмами изменяется фенотип Нф как в кровотоке, так и в костном мозге [10]. Под влиянием IL-1 β существенно повышается выживаемость Нф [11].

NE – протеолитический фермент из семейства сериновых протеаз, разрушающий различные белки, в том числе коллаген и эластин, что способствует миграции Нф и восстановлению тканей [12]. И если в физиологических условиях большая часть NE находится внутри или на поверхности клеток, то при активации Нф NE высвобождается и повреждает нормальные ткани [13]. Показано, что NE активирует воспаление повышая экспрессию цитокинов и запускает образование NETs [14]. Нф не только проникают в опухоли, но и влияют на её рост и инвазивность, что определяет неблагоприятный клинический исход [15]. При этом экспрессия NE увеличивается как внутри опухоли, так и в кровотоке [16]. Показано, что NE способствует развитию опухоли при раке молочной железы, раке легких, простаты и колоректальном раке [17]. Нами установлен повышенный уровень NE в сыворотке крови у пациентов с ДОЯ, который сохранился у пациентов на III-ей стадии РЯ. Резко

и значимо возрастал уровень NE у пациенток на IV стадии РЯ (табл.1), когда развивается гематогенное метастазирование и появляются отдаленные метастазы в паренхиматозные органы.

NE также способствует росту опухоли и метастазированию, регулируя ангиогенез в микроокружении опухоли. NETs стимулируют пролиферацию, подвижность и образование сосудов из эндотелиальных клеток [18]. Кроме того, NETs могут стимулировать высвобождение VEGF с поверхности опухолевых клеток [19].

Нами установлено значимое повышение уровня циркулирующего в крови VEGF-A у пациентов при ДОЯ относительно контрольной группы и увеличение в 6 раз этого уровня у пациенток на III стадии РЯ. На IV стадии РЯ уровень VEGF-A несколько снижается, не достигая, однако, показателей при ДОЯ (табл.1).

В комплексном взаимодействии с VEGF-A участвуют матриксные металлопротеиназы (ММП). Показано, что секретируемый опухолевыми клетками VEGF-A регулирует экспрессию желатиназ в опухоли, что усиливает инвазивность опухоли [20]. Установлено повышение экспрессии ММП-9 в клетках асцита и культивируемых опухолевых клеток при РЯ [21]. Нами установлено достоверное повышение уровня ММП-9 в сыворотке крови у пациенток с ДОЯ и последующее его снижение при РЯ III-IV стадий практически до уровня нормы (табл.1). Существует мнение, что клиническое значение этой протеазы в эпителиальных опухолевых клетках и в строме опухоли противоположно. ММП-9 препятствует распространению опухоли, локализуясь на эпителиальных клетках, и способствует ему, находясь на клетках опухоли яичников [22]. В то же время ряд авторов указывают на связь сывороточного уровня ММП-9 со стадией и прогнозом, инвазией и метастазированием при РЯ [23]. Анализ уровня ММП-9 в плазме крови показал отсутствие достоверных отличий у пациентов в зависимости от наличия асцита ($p = 0,105$), стадии распространения РЯ ($p = 0,112$) от контрольной группы.

NLR в последнее десятилетие привлекает значительный интерес как один из показателей системного воспаления при различных типах рака [24]. Мы установили, что уровень NLR у пациенток с ДОЯ повышен по сравнению с контролем, значимо и достоверно повышен на III стадии РЯ и продолжает повышаться при прогрессировании РЯ (табл.1).

При рассмотрении средних показателей числа NETs установлено значимое его возрастание у пациенток на III стадии и лавинообразное увеличение на IV стадии РЯ (табл.2). Повышение уровня NET у онкологических больных также отмечалось рядом авторов [25]. Полагают, что это может происходить на фоне снижения деградации нуклеиновых кислот плазменными нуклеазами [26]. При прогрессировании РЯ снижается индекс ловушек, количество захваченных клеток становится минимальным (табл.2).

Повышенное количество циркулирующих Нф и показатель NLR определяют плохой прогноз при многих видах рака [27]. При этом высокий NLR коррелирует с повышенной экспрессией интерлей-

Циркулирующие в крови показатели нетоза у пациенток с опухолями яичников

Table 1

Circulating blood NETosis indices in patients with ovarian tumors

Показатель	Me (Q1 - Q3)				
	Группа	VEGF-A, пг/мл	NE, пг/мл	IL-1 β , пг/мл	NLR, у.е.
Контроль, n=22		136,34 (91,83-167,35)	2,27 (1,85-2,43)	1,81 (1,58-2,18)	2,03 (2,00-2,48)
Доброкачественные опухоли яичников, n=15		276,00 (108,00-518,00) $p_1=0,001$	4,53 (2,86-6,74) $p_1=0,002$	1,26 (0,89-1,65) $p_1=0,103$	2,50 (0,80-15,30) $p_1=0,023$
Рак яичников	III стадия, n=24	835,00 (21,40-2702,00) $p_1=0,001$ $p_2<0,0001$	4,49 (2,43-5,78) $p_1=0,001$	3,52 (0,87-21,30) $p_1=0,008$ $p_2=0,058$	2,83 (2,28-3,36) $p_1=0,0011$ $p_2=0,0002$
	IV стадия, n=18	391,00 (16,50-2691,00) $p_1<0,0001$ $p_2<0,0001$	8,17 (7,29-9,36) $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,002$	4,31 (1,93-9,50) $p_1=0,018$ $p_2=0,010$ $p_3=0,078$	2,42 (2,32-2,59) $p_1=0,013$ $p_2=0,001$
	Без асцита, n=30	442,0 (189,0-846,0) $p_1=0,001$ $p_2=0,010$	6,30 (2,97-8,14) $p_1=0,025$ $p_2=0,055$	3,87 (2,41-5,53) $p_1=0,013$ $p_2=0,042$	2,56 (2,29-3,07) $p_1=0,013$ $p_2=0,008$
	С асцитом, n=12	1265,0 (468,0-1965,0) $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,005$	8,69 (4,88-9,99) $p_1=0,003$ $p_2=0,024$ $p_4=0,062$	3,52 (2,22-5,35) $p_1=0,038$ $p_2=0,043$ $p_4=0,201$	2,46 (2,35-3,43) $p_1=0,011$ $p_2=0,003$ $p_4=0,201$

Примечание: Me – медиана, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль, n – количество пациентов, p – уровень достоверности; сравнение: p_1 – с аналогичными в контрольной группе, p_2 – с доброкачественными опухолями яичников, p_3 – данных на предыдущей стадии рака яичников, p_4 – данных в группе без асцита.

Note: Me – median, Q1 – upper quartile, Q3 – lower quartile, n – number of patients, p – confidence level; comparison with: p_1 – similar data in the control group, p_2 – benign ovarian tumors, p_3 – data at the preceding ovarian cancer stage, and p_4 – data in the group of patients without ascites.

Таблица 2

Показатели нейтрофильных ловушек крови у пациенток с опухолями яичников

Table 2

Neutrophil extracellular trap indices in the blood of patients with ovarian tumors

Группа Показатель (M \pm m)	Контроль, n=22	Доброкачественные опухоли яичников, n=15	Рак яичников			
			Стадия		асцит	
			III, n=24	IV, n=18	нет, n=30	есть, n=12
Число NETs, %	1,27 \pm 0,19	1,33 \pm 0,33 $p_1=0,132$	2,58 \pm 0,39 $p_1=0,048$ $p_2=0,051$	12,80 \pm 5,31 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	2,67 \pm 0,23 $p_1=0,003$ $p_2=0,021$	2,42 \pm 0,50 $p_1=0,013$ $p_2=0,038$ $p_4=0,101$
Индекс NETs, у.е.	1,30 \pm 0,18	1,50 \pm 0,29 $p_1=0,182$	0,94 \pm 0,019 $p_1=0,062$ $p_2=0,058$	0,16 \pm 0,07 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,022$	0,96 \pm 0,12 $p_1=0,042$ $p_2=0,103$	1,00 \pm 0,18 $p_1=0,048$ $p_2=0,108$ $p_4=0,201$

Примечание: M – среднее, m – ошибка стандартного отклонения, n – количество пациентов, p – уровень достоверности; сравнение: p_1 – с аналогичными в контрольной группе, p_2 – с доброкачественными опухолями яичников, p_3 – данных на предыдущей стадии рака яичников, p_4 – данных в группе без асцита.

Note: M – mean, m – standard deviation error, n – number of patients, p – confidence level; comparison with: p_1 – similar data in the control group, p_2 – benign ovarian tumors, p_3 – data at the preceding ovarian cancer stage, and p_4 – data in the group of patients without ascites.

кинов – потенциальных биомаркеров негативного прогноза при РЯ [28]. Роль VEGF в прогрессировании опухоли при РЯ считается на сегодня доказанной [29]. Более того, уровень VEGF-A в сыворотке крови рекомендуется для использования в диагностических целях при обследовании на предмет РЯ [30]. В многофакторном анализе по Коксу время без прогрессирования (ВБП) зависело от количества Нф, способных образовывать внеклеточные ловушки

(NET) (ОР 0,61, 95 % ДИ 0,46-0,81, $p=0,001$), нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR) (ОР 0,82, 95 % ДИ 0,72-0,93, $p=0,002$) и уровня VEGF (ОР 1,29, 95 % ДИ 1,09-1,53, $p=0,034$) в плазме крови у женщин с асцитом (ОР 2,81, 95 % ДИ 1,33-5,94, $p=0,007$) при распространенном РЯ с метастазами (ОР 0,228, 95 % ДИ 0,09-0,55, $p=0,001$) старше 69 лет (ОР 3,57, 95 % ДИ 1,40-9,10, $p=0,008$).

При анализе логистической регрессии в дифференциальной диагностике между III и IV стадиями РЯ женщин старше 69 лет, статистическую значимость совместно продемонстрировали VEGF (OR 0,994, 95% ДИ 0,990-0,997, $p=0,001$) и количество NETs (OR 0,364, 95% ДИ 0,123-1,074, $p=0,047$) в крови. Риск метастазирования РЯ возрастает при повышении VEGF и количества NETs в крови ($R^2=0,589$, $\chi^2=47,3$, $p=0,001$) и РЯ IV стадии может быть диагностирован с 89,7% вероятностью (специфичность=0,929, чувствительность=0,867) (AUC = 0,948) (рис. 1).

При увеличении количества NETs в крови на 1 единицу, риск возникновения рецидива увеличивается в 1,35 (95% ДИ 1,08-1,68, $p=0,008$) раза. При увеличении количества NETs в крови (cut point=3) медиана ВБП составляет 9,3 [95% ДИ 6,4-34,5] месяцев. При сниженном количестве NETs в крови

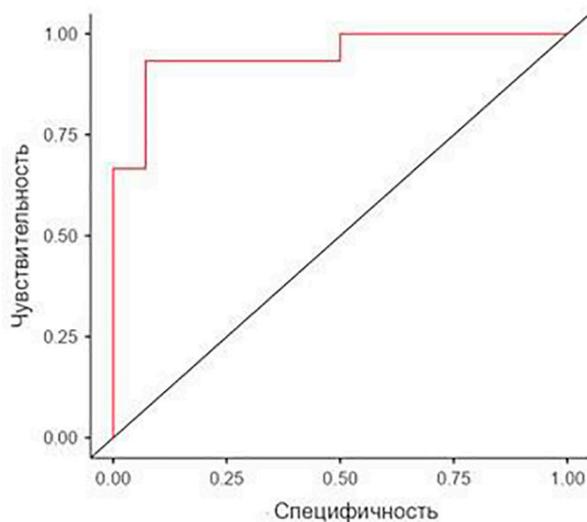


Рисунок 1. ROC-кривая с учетом количества NETs и VEGF-A в крови для регрессионной модели дифференциальной диагностики III и IV стадии рака яичников.

Figure 1. ROC curve for the regression model of differential diagnosis of stage III and IV ovarian cancer considering the levels of NETs and VEGF-A in blood.

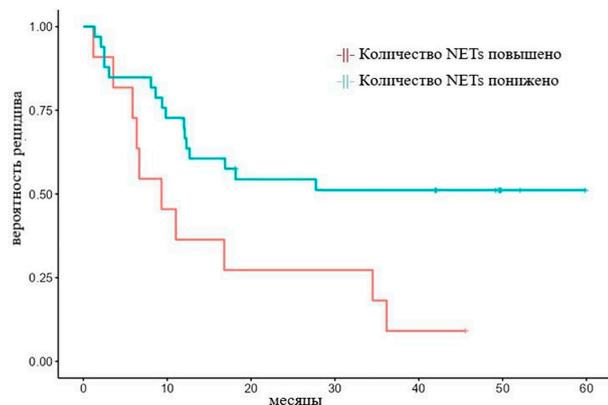


Рисунок 2. Кривая времени без прогрессирования пациенток при раке яичников в зависимости от количества NETs (cut point=3) в крови (Log-rank = 0,008).

Figure 2. Progression-free time curve of patients with ovarian cancer, based on the number of NETs (cut point=3) in blood (Log-rank=0.008).

медиана ВБП 15,2 [95% ДИ 12,7 – не определяется] месяцев (рис. 2).

При увеличении уровня VEGF-A в крови (cut point=849) медиана ВБП составляет 7,6 [95% ДИ 3,6-27,7] месяцев. При сниженном уровне циркулирующего VEGF-A медиана ВБП составляет 54,5 [95% ДИ 16,9 – не определяется] месяцев (рис. 3).

Выводы.

При распространенном РЯ в сыворотке крови значимо изменяются показатели нетоза: NE, VEGF-A и NLR, которые могут быть использованы при оценке времени без прогрессирования, дифференциальной диагностике III и IV стадий РЯ, а также риска возникновения рецидива.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов.

Абакумова Т.В., Генинг Т.П. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Антонеева И.И., Генинг С.О. – отбор и обследование пациентов, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи;

Долгова Д.Р., Мягдиева И.Р. – анализ, математическая обработка и интерпретация данных;

Зайнеева Р.Ш., Протасова А.Г. – проведение лабораторных анализов, составление базы данных.

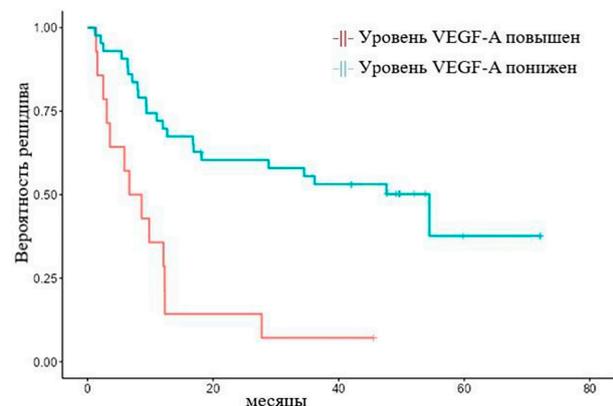


Рисунок 3. Кривая времени без прогрессирования пациентов с раком яичников в зависимости от уровня циркулирующего в крови VEGF-A (cut point=849 пг/мл) (Log-rank = 0,001).

Figure 3. Progression-free time curve of patients with ovarian cancer, based on the level of VEGF-A circulating in the blood (cut point = 849 pg/ml) (Log-rank = 0.001).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019; 393(10177): 1240-1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2
- Hou R, Wu X, Wang C, et al. Tumor-associated neutrophils: Critical regulators in cancer progression and therapeutic resistance. *Int J Oncol*. 2025; 66(4): 28. DOI: 10.3892/ijco.2025.5734
- Pruchniak MP, Demkow U. Potent NETosis inducers do not show synergistic effects *in vitro*. *Cent Eur J Immunol*. 2019; 44(1): 51-58. DOI: 10.5114/ceji.2019.84017
- Yang C, Wang Z, Li L, et al. Aged neutrophils form mitochondria-dependent vital NETs to promote breast cancer lung metastasis. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(10): e002875. DOI: 10.1136/jitc-2021-002875
- Lee HT, Lin CS, Liu CY, et al. Mitochondrial Plasticity and Glucose Metabolic Alterations in Human Cancer under Oxidative Stress-From Viewpoints of Chronic Inflammation and Neutrophil Extracellular Traps (NETs). *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9458. DOI: 10.3390/ijms25179458
- Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 2018; 361(6409): eaao4227. DOI: 10.1126/science.aao4227
- Jung HS, Gu J, Kim JE, et al. Cancer cell-induced neutrophil extracellular traps promote both hypercoagulability and cancer progression. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0216055. DOI: 10.1371/journal.pone.0216055
- Kuan EL, Ziegler SF. A tumor-myeloid cell axis, mediated via the cytokines IL-1alpha and TSLP, promotes the progression of breast cancer. *Nat Immunol*. 2018; 19(4): 366-374. DOI: 10.1038/s41590-018-0066-6
- Baker KJ, Houston A, Brint E. IL-1 family members in cancer. Two sides to every story. *Front Immunol*. 2019; 10: 1197. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01197
- Nishida J, Momoi Y, Miyakuni K, et al. *Nat Cell Biol*. 2020; 22(4): 465-475. DOI: 10.1038/s41556-020-0491-2
- Rogers T, DeBerardinis RJ. Metabolic Plasticity of Neutrophils: Relevance to Pathogen Responses and Cancer. *Trends Cancer*. 2021; 7(8): 700-713. DOI: 10.1016/j.trecan.2021.04.007
- Zhang H, Wu D, Wang Y, et al. Ferritin-mediated neutrophil extracellular traps formation and cytokine storm via macrophage scavenger receptor in sepsis-associated lung injury. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1): 97. DOI: 10.1186/s12964-023-01440-6
- Kim E, Attia Z, Woodfint RM, et al. Inhibition of elastase enhances the adjuvanticity of alum and promotes anti-SARS-CoV-2 systemic and mucosal immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021; 118(34): e2102435118. DOI: 10.1073/pnas.2102435118
- Bourgon C, Albin AS, Ando-Grard O, et al. Neutrophils play a major role in the destruction of the olfactory epithelium during SARS-CoV-2 infection in hamsters. *Cell Mol Life Sci*. 2022; 79(12): 616. DOI: 10.1007/s00018-022-04643-1
- Huang H, Zhang H, Onuma AE, Tsung A. Neutrophil Elastase and Neutrophil Extracellular Traps in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1263: 13-23. DOI: 10.1007/978-3-030-44518-8_2
- Schroeder-Castagno M, Del Rio-Serrato A, Wilhelm A, et al. Impaired response of blood neutrophils to cell-death stimulus differentiates AQP4-IgG-seropositive NMOSD from MOGAD. *J Neuroinflammation*. 2022; 19(1): 239. DOI: 10.1186/s12974-022-02600-0
- Wang X, Qu Y, Xu Q, et al. NQO1 Triggers Neutrophil Recruitment and NET Formation to Drive Lung Metastasis of Invasive Breast Cancer. *Cancer Res*. 2024; 84(21): 3538-3555. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-0291
- Aldabbous L, Abdul-Salam V, McKinnon T, et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Angiogenesis: Evidence From Vascular Pathology in Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(10): 2078-87. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307634
- Yang S, Sun B, Li J, et al. Neutrophil extracellular traps promote angiogenesis in gastric cancer. *Cell Commun Signal*. 2023; 21(1): 176. DOI: 10.1186/s12964-023-01196-z
- Korompelis P, Piperi C, Adamopoulos C, et al. Expression of vascular endothelial factor-A, gelatinases (MMP-2, MMP-9) and TIMP-1 in uterine leiomyomas. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53(9): 1415-24. DOI: 10.1515/ccim-2014-0798
- Escalona RM, Kannourakis G, Findlay JK, Ahmed N. Expression of TIMPs and MMPs in Ovarian Tumors, Ascites, Ascites-Derived Cells, and Cancer Cell Lines: Characteristic Modulatory Response Before and After Chemotherapy Treatment. *Front Oncol*. 2022; 11: 796588. DOI: 10.3389/fonc.2021.796588
- Momen Razmgah M, Ghahremanloo A, Javid H, et al. The effect of substance P and its specific antagonist (aprepitant) on the expression of MMP-2, MMP-9, VEGF, and VEGFR in ovarian cancer cells. *Mol Biol Rep*. 2022; 49(10): 9307-9314. DOI: 10.1007/s11033-022-07771-w
- Liu C, Shen Y, Tan Q. Diagnostic and prognostic values of MMP-9 expression in ovarian cancer: A study based on bioinformatics analysis and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2023; 38(1): 15-24. DOI: 10.1177/03936155221140421
- Andersen BL, Myers J, Blevins T, et al. Depression in association with neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, and advanced lung cancer inflammation index biomarkers predicting lung cancer survival. *PLoS One*. 2023; 18(2): e0282206. DOI: 10.1371/journal.pone.0282206
- Bounajem MT, Denorme F, Rustad JL, et al. Investigation of Neutrophil Extracellular Traps as Potential Mediators in the Pathogenesis of Non-Acute Subdural Hematomas: A Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(12): 2934. DOI: 10.3390/diagnostics12122934
- Oklu R, Sheth RA, Wong KHK, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in cancer patients but does not associate with venous thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(3): 140-S149. DOI: 10.21037/cdt.2017.08.01
- Zhou Y, Wei Q, Fan J, et al. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8252 patients. *Clin Chim Acta*. 2018; 479:181-189. DOI: 10.1016/j.cca.2018.01.024
- Wu Y, Liu Q, Xie Y, et al. MUC16 stimulates neutrophils to an inflammatory and immunosuppressive phenotype in ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2023; 16(1): 181. DOI: 10.1186/s13048-023-01207-0
- Huang D, Ke L, Cui H, et al. Efficacy and safety of VEGF/VEGFR inhibitors for platinum-resistant ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Womens Health*. 2024; 24(1): 34. DOI: 10.1186/s12905-023-02879-y
- Maryam N, Ahmed SS, Alam R, et al. Role of serum VEGF-A biomarker for early diagnosis of ovarian cancer instead of CA-125. *J Pak Med Assoc*. 2021; 71(9): 2192-2197. DOI: 10.47391/JPMA.05-688

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

АБАКУМОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0001-7559-5246, SCOPUS Author ID: 37103623900, докт. биол. наук, доцент, e-mail: taty-abakumova@yandex.ru; профессор кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. Тел.: +7 (8422) 32-70-71.

ABOUT THE AUTHORS:

TATYANA V. ABAKUMOVA, ORCID: 0000-0001-7559-5246, SCOPUS Author ID: 37103623900, Dr. sc. biol., Associate Professor, e-mail: taty-abakumova@yandex.ru; Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, 42 Leo Tolstoy str., 432017 Ulyanovsk, Russia. Tel.: +7 (8422) 32-70-71.

АНТОНЕЕВА ИННА ИВАНОВНА, ORCID: 0000-0002-1525-2070, SCOPUS Author ID: 6504605612, докт. мед. наук, профессор, e-mail: aii72@mail.ru;

профессор кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. Тел.: +7 (8422) 32-70-71; заведующая гинекологическим отделением ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер, 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90.

МЯГДИЕВА ИЛЬСЕЯ РИНАТОВНА, ORCID: 0000-0001-7559-5246, SCOPUS Author ID: 58249336400, e-mail: ilseyaya2015@yandex.ru;

старший преподаватель кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. Тел.: +7 (8422) 32-70-71.

ГЕНИНГ СНЕЖАННА ОЛЕГОВНА, ORCID: 0000-0001-7559-5246, SCOPUS Author ID: 55151451500, e-mail: sgening@bk.ru; врач-онколог ООО «Личи Здоровье», 121205, Россия, Москва, ул. Нобеля, д. 7. Тел. +79677745338.

ДОЛГОВА ДИНАРА РИШАТОВНА, ORCID: 0000-0001-5475-7031, SCOPUS Author ID: 55378365200, канд. биол. наук, доцент, e-mail: dinara.dolgova@yandex.ru;

доцент кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. Тел.: +7 (8422) 32-70-71.

ЗАЙНЕЕВА РОЗА ШАМИЛЕВНА, ORCID: 0000-0002-7784-7031, SCOPUS Author ID: 55378365200, канд. биол. наук, доцент, e-mail: r.zaineeva@yandex.ru;

доцент кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. Тел.: +7 (8422) 32-70-71.

ГЕНИНГ ТАТЬЯНА ПЕТРОВНА, ORCID: 0000-0002-5117-1382, SCOPUS Author ID: 6507217338, докт. биол. наук, профессор, e-mail: Naum-53@yandex.ru;

Зав. кафедрой физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. Тел.: +7 (8422) 32-70-71.

ПРОТАСОВА АННА ГРИГОРЬЕВНА ORCID: 0009-0003-0690-2670, e-mail: ortopediya2803@yandex.ru;

студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. Тел.: +7-965-699-99-17.

INNA I. ANTONEEVA, ORCID: 0000-0002-1525-2070, SCOPUS Author ID: 6504605612, Dr. sc. med., professor, e-mail: aii72@mail.ru;

Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, 42 Leo Tolstoy str., 432017 Ulyanovsk, Russia. Tel.: +7 (8422) 32-70-71;

Head of the Department of Gynecology, Regional Clinical Oncology Dispensary, 90 12-Spetember str., 432017 Ulyanovsk, Russia.

ILSEYA R. MYAGDIEVA, ORCID: 0000-0001-7559-5246, SCOPUS Author ID: 58249336400, e-mail: ilseyaya2015@yandex.ru; Senior Lecturer at the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, 42 Leo Tolstoy str., 432017 Ulyanovsk, Russia. Tel.: +7 (8422) 32-70-71.

SNEZHANNA O. GENING, ORCID: 0000-0001-7559-5246, SCOPUS Author ID: 55151451500, Cand. sc. med., PhD, e-mail: sgening@bk.ru; Oncologist, Luchi Zdorovye LLC, 7 Nobel str., 121205 Moscow, Russia. Tel. +7 (9677) 74-53-38.

DINARA R. DOLGOVA, ORCID: 0000-0001-5475-7031, SCOPUS Author ID: 55378365200, Cand. sc. biol., Associate Professor, e-mail: dinara.dolgova@yandex.ru;

Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, 42 Leo Tolstoy str., 432017 Ulyanovsk, Russia. Tel.: +7 (8422) 32-70-71.

ROZA SH. ZAINEEVA, ORCID: 0000-0002-7784-7031, SCOPUS Author ID: 55378365200, Cand. sc. biol., Associate Professor, e-mail: r.zaineeva@yandex.ru;

Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, 42 Leo Tolstoy str., 432017 Ulyanovsk, Russia. Tel.: +7 (8422) 32-70-71.

TATYANA P. GENING, ORCID: 0000-0002-5117-1382, SCOPUS Author ID: 6507217338, Dr. sc. biol., Professor, e-mail: Naum-53@yandex.ru;

Head at the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, 42 Leo Tolstoy str., 432017 Ulyanovsk, Russia. Tel.: +7 (8422) 32-70-71.

ANNA G. PROTAISOVA, ORCID: 0009-0003-0690-2670, e-mail: ortopediya2803@yandex.ru;

Student, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University, 42 Leo Tolstoy str., 432017 Ulyanovsk, Russia. Tel.: +7 (9656) 99-99-17.