



# Изменение способности нейтрофилов периферической крови к образованию NET-ловушек при раке молочной железы

Белевич Е.И.<sup>1</sup>, Ковганко Н.Н.<sup>2</sup>, Прохорова В.И.<sup>1</sup>, Таганович А.Д.<sup>2</sup>, Цырусъ Т.П.<sup>1</sup>, Хоров А.О.<sup>1</sup>, Романчик А.М.<sup>1</sup>

1 - РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;  
2 – УО «Белорусский государственный медицинский университет»

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время активно обсуждается роль иммунной системы, особенно ее клеточных компонентов, в процессе канцерогенеза, ответе на проводимую терапию и прогнозировании исхода заболевания. Важную роль отводят нейтрофилам периферической крови и их способности к образованию NET-ловушек. В то же время данные о значимости способности нейтрофилов к образованию NET-ловушек при раке молочной железы (РМЖ) носят противоречивый характер. С одной стороны, показано, что NET-ловушки могут способствовать прогрессированию и метастазированию опухоли, а с другой стороны имеются сведения об их возможном противоопухолевом эффекте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы образцы крови пациентов с верифицированным раком молочной железы – группа РМЖ, полученные до начала лечения, (n=60) и образцы крови клинически здоровых лиц (n=26) – контрольная группа. Об образовании NET-ловушек судили по уровням специфических маркеров: цитруллинированного гистона H3 (cit-H3) и внеклеточной двухцепочечной ДНК. Содержание cit-H3 определяли с помощью ИФА-набора («FineTest», КНР), а концентрацию внеклеточной ДНК измеряли с помощью набора «Quant-iT PicoGreen» (США). Статистический анализ результатов проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## ЦЕЛЬ

Изучить изменение способности нейтрофилов периферической крови пациентов, страдающих РМЖ, к образованию NET-ловушек по сравнению с нейтрофилами клинически здоровых женщин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 – Содержание cit-H3 и внеклеточной ДНК в крови пациентов с РМЖ и клинически здоровых женщин

Показатель	Группа контроля (n=25)	РМЖ (n=60)	Уровень значимости P Mann-Whitney
cit-H3, пг/мл	342,5 [303,5; 365,0]	698,0 [376,0; 825,0]	<b>0,0002</b>
Внеклеточная ДНК, нг/мл	157,1 [129,2; 167,7]	195,3 [183,5; 201,5]	<b>0,002</b>

1

Выявлены значимые различия между группой РМЖ и группой здоровых женщин по уровню cit-H3 и уровню внеклеточной ДНК. У 95 % пациентов группы РМЖ содержание cit-H3 в плазме крови колебалось от 576 до 825 пг/мл, тогда как у 95 % клинически здоровых женщин – от 303,5 до 365 пг/мл, что свидетельствует о значимом увеличении способности нейтрофилов крови пациентов, страдающих РМЖ, к образованию NET-ловушек по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2 – Концентрация cit-H3 и внеклеточной ДНК в крови пациентов с РМЖ в зависимости от стадии заболевания и в группе здоровых женщин

Группа сравнения	cit-H3, пг/мл	Уровень значимости P Mann-Whitney	Внеклеточная ДНК, нг/мл	Уровень значимости P Mann-Whitney
Группа контроля (n=25)	342,5 (303,5; 365,0)	–	157,1 (129,2; 167,65)	–
Стадия I (n=22)	792,0 (728,0; 941,0)	<b>0,004</b>	202,8 (191,3; 215,4)	<b>0,02</b>
Стадия II (n=31)	667,0 (412,0; 746,0)	<b>0,001</b>	193,7 (182,4; 198,2)	<b>0,006</b>
Стадия III (n=6)	580,5 (577,0; 584,0)	<b>0,013</b>	192,2 (183,5; 200,9)	0,13

2

Проведен анализ способности нейтрофилов к образованию NET-ловушек в зависимости от стадии РМЖ. Обнаружено статистически значимое повышение уровней cit-H3 и внеклеточной ДНК у пациентов, находящихся на I и II стадиях заболевания, по сравнению с контролем. У пациентов с III стадией РМЖ наблюдалась увеличение концентрации указанных выше показателей. Однако, различия с группой здоровых женщин не были значимыми.

Таблица 3 – Уровни cit-H3 и внеклеточной ДНК в крови клинически здоровых женщин и пациентов с РМЖ в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Группа сравнения	cit-H3, пг/мл	Уровень значимости P Mann-Whitney	Внеклеточная ДНК, нг/мл	Уровень значимости P Mann-Whitney
Группа контроля (n=25)	342,5 (303,5; 365)	–	157,1 (129,2; 167,65)	–
Люминальный А (n=23)	791,5 (452; 925)	<b>0,004</b>	202,8 (196,9; 219,4)	<b>0,02</b>
Люминальный В Her2- (n=18)	685 (577; 759)	<b>0,01</b>	183,3 (169,5; 199,5)	<b>0,04</b>
Люминальный В Her2+ (n=9)	576 (549; 667)	0,06	194,9 (182,4; 198,2)	0,06
Трижды негативный (n=9)	711 (584; 746)	0,06	193,5 (185,4; 200,9)	0,06

3

Обнаружено значимое увеличение образование NET-ловушек нейтрофилами крови пациентов с люминальным А и люминальным В Her2- подтипом РМЖ по сравнению с группой здоровых женщин. В группах пациентов с люминальным В Her2+ и трижды негативным гистологическими подтипами опухоли наблюдалась тенденция к увеличению способности нейтрофилов образовывать NET-ловушки, в тоже время наблюдаемые различия с группой клинически здоровых женщин не носили статистически значимый характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано значимое увеличение способности нейтрофилов крови к образованию NET-ловушек в общей группе пациентов, страдающих РМЖ, по сравнению с клинически здоровыми женщинами. Обнаружено статистически значимое повышение содержания маркеров NET-ловушек – cit-H3 и внеклеточной ДНК у пациентов, находящихся на I и II стадиях заболевания, и в группах пациентов с люминальным А и люминальным В Her2- гистологическим подтипом РМЖ относительно группы здоровых женщин.