



<https://elibrary.ru/uxlmzt>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Абакумова Т.В.¹, Антонеева И.И.^{1,2}, Генинг Т.П.¹, Мясникова Д.Ф.²,
Зайнеева Р.Ш.¹, Бондарович П.А.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА И КОЛЛАГЕНАЗЫ-3 ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

¹ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, 432017, Ульяновск, Россия;
²ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, 432017, Ульяновск, Россия

Частота рецидивов при раке яичников, шестого по распространенности вида рака среди женщин в мире, после положительного ответа на первую линию терапии достигает 85%. Отсутствие надежных средств прогнозирования индивидуального риска возникновения метастазов и длительности безрецидивного периода существенно ограничивает возможности врача. Цель исследования: оценка прогностической значимости показателей гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и коллагеназы-3 в циркулирующих нейтрофилах при распространенном раке яичников.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 72 пациентки с доброкачественными опухолями яичников и с серозной high-grade аденокарциномой яичников до получения лечения. Контрольную группу составили 22 соматически здоровые женщины. Методом иммуноферментного анализа в лизате нейтрофилов периферической крови определен уровень G-CSF и матричной металлопротеиназы (ММП-13), тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы (TIMP-1). Статистическая обработка проведена с использованием Statistica 13.0 и Jamovi 2.4.14. Анализ времени без прогрессирования (ВВП) пациентов проведен по методу регрессии Кокса и Каплана-Майера.

Результаты. Установлено значимое снижение уровня ММП-13 и повышение уровней G-CSF и TIMP-1 в циркулирующих нейтрофилах у пациенток при раке яичников по сравнению с контролем. Анализ продолжительности безрецидивного периода показал, что при Cut Point (G-CSF) 0,292 и ниже, медиана ВВП составляет 9,4 [3,1-18,2, 95% ДИ] месяцев, при Cut Point ММП-13 в нейтрофилах 0,700 и выше медиана ВВП составляет 12 месяцев [8,1-27,7, 95% ДИ]. При дифференциальной диагностике рака яичников и доброкачественных опухолей яичников вероятность возникновения рака составляет 86% при повышении ММП-13 в нейтрофилах (Sens.=0,89. Spec.=0,85).

Заключение. Уровни G-CSF и ММП-13 в циркулирующих нейтрофилах могут быть использованы в качестве прогностических маркеров при оценке ВВП при распространенном раке яичников. Прогностической значимостью возникновения рецидива обладают одновременно уровни ММП-13 и G-CSF в циркулирующих нейтрофилах пациенток с распространенным раком яичников при наличии асцита.

Ключевые слова: рак яичников; асцит; доброкачественные опухоли яичников; нейтрофилы; G-CSF; ММП-13; время без прогрессирования

Для цитирования: Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Мясникова Д.Ф., Зайнеева Р.Ш., Бондарович П.А. Прогностическая значимость показателей гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и коллагеназы-3 циркулирующих нейтрофилов при распространенном раке яичников. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (4): 229-235.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-4-229-235>

EDN: UXLMZT

Для корреспонденции: Абакумова Татьяна Владимировна, д-р биол. наук, проф. каф. физиологии и патофизиологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 07.07.2024

Принята к печати 10.02.2025

Опубликовано 25.03.2025

Abakumova T.V.¹, Antonieva I.I.^{1,2}, Gening T.P.¹, Myasnikova D.F.², Zaineeva R.Sh.¹, Bondarovich P.A.¹

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR AND COLLAGENASE-3 LEVELS IN CIRCULATING NEUTROPHILS IN ADVANCED OVARIAN CANCER

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University, 432017, Ulyanovsk, Russia;

²Federal Healthcare Institution Regional Clinical Oncology Center, 432017, Ulyanovsk, Russia

The recurrence rate for ovarian cancer, the sixth most common cancer among women worldwide, after a positive response to first-line therapy is as high as 85%. The lack of reliable means of predicting the individual risk of metastases and the duration of the relapse-free period significantly limits the doctor's capabilities.

The aim of the study was to assess the prognostic significance of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and collagenase-3 levels in circulating neutrophils in advanced ovarian cancer.

Material and methods. The retrospective study included 72 patients with benign ovarian tumors and serous high-grade ovarian adenocarcinoma before treatment. The control group consisted of 22 somatically healthy women. Using an enzyme immunoassay, the levels of G-CSF and matrix metalloproteinase (MMP-13), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) were determined in peripheral blood neutrophil lysate. Statistical processing was carried out using Statistica 13.0 and Jamovi 2.4.14. Patients' progression-free time (PFT) was analyzed using Cox and Kaplan-Meier regression.

Results. A significant decrease in the level of MMP-13 and an increase in the levels of G-CSF and TIMP-1 in circulating neutrophils in patients with ovarian cancer compared to controls was established. Analysis of the duration of the relapse-free period showed that with a Cut Point (G-CSF) of 0.292 and below, the median PFT is 9.4 [3.1 - 18.2, 95% CI] months, and with a Cut Point MMP-13 in neutrophils of 0.700 and above, the median PFT is 12 months [8.1 - 27.7, 95% CI]. In the differential diagnosis of ovarian cancer and benign ovarian tumors, the probability of cancer is 86% with an increase in MMP-13 in neutrophils (Sens.=0.89. Spec.=0.85).

Conclusion. Levels of G-CSF and MMP-13 in circulating neutrophils can be used as prognostic markers in assessing PFT in advanced ovarian cancer. The levels of MMP-13 and G-CSF in circulating neutrophils of patients with advanced ovarian cancer in the presence of ascites simultaneously have prognostic significance for the occurrence of relapse.

Key words: ovarian cancer; ascites; benign ovarian tumors; neutrophils; G-CSF; MMP-13; progression-free time

For citation: Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Gening T.P., Myasnikova D.F., Zaineeva R.Sh., Bondarovich P.A. Prognostic significance of granulocyte colony-stimulating factor and collagenase-3 levels in circulating neutrophils in advanced ovarian cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (4): 229-235 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-4-229-235>

EDN: UXMLMZT

For correspondence: Abakumova T.V., Dr. Sci. Biol., Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine named after T.Z.Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education Ulyanovsk State University; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Information about authors:

Abakumova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-7559-5246>;

Antoneeva I.I., <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>;

Gening T.P., <https://orcid.org/0000-0002-5117-1382>;

Myasnikova D.F., <https://orcid.org/0000-0001-9269-1192>;

Zaineeva R.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-7784-2404>;

Bondarovich P.A., <https://orcid.org/0009-0003-9884-3726>.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 09.07.2024

Accepted 10.02.2025

Published 25.03.2025

Рак яичников (РЯ) является шестым по распространенности видом рака среди женщин в мире [1]. Диагностируется примерно 6,6 новых случаев на 100 тыс. женщин в год. Высокая смертность и растущая заболеваемость РЯ диктует необходимость новых методов диагностики, прогноза и мониторинга клинического течения заболевания, в частности, оценку уровня онкомаркеров в различных биологических образцах. Среди молекул, рассматриваемых в качестве потенциальных маркеров прогрессирования злокачественных опухолей, особый интерес представляют матриксные металлопротеиназы (ММП) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) [2, 3].

Частота рецидивов на III-IV стадии заболевания (FIGO) после положительного ответа на первую линию терапии достигает 85% [4]. Отсутствуют надёжные средства прогнозирования индивидуального риска рецидивов и его сроков после первой линии терапии, что ограничивает возможности врача. Особое место в изучении патогенеза рака и противоопухолевой терапии отводится нейтрофилам [5].

С классической точки зрения, нейтрофилы (Нф) - полностью дифференцированные короткоживущие клетки. Циркулирующие Нф могут оказывать двойное влияние на прогрессирование опухоли [6]. При этом в периферической крови пациентов с солидными опухолями изменяется как количество, так и продолжительность жизни Нф [7,8]. Экспериментальные исследования продемонстрировали наличие в кровообраще-

нии двух субпопуляций Нф: 1) зрелые, малообъёмные клетки (т. е. Нф высокой плотности), проявляющие противоопухолевую активность (фенотип N_1); и 2) гетерогенная популяция клеток большого объёма и низкой плотности с фенотипом N_2 (т. е. Нф низкой плотности), незрелые Нф, полученные из костного мозга [9]. В физиологических условиях Нф высокой плотности составляют примерно 95% популяции. В опухолевой среде процент Нф низкой плотности быстро увеличивается, что потенциально делает их доминирующей фракцией в циркуляции [10]. Возможно, что N_2 и N_1 происходят из разных циркулирующих субпопуляций Нф, проявляющих свои свойства уже в кровотоке [11].

Показано значимое увеличение количества Нф низкой плотности в периферической крови пациентов с солидными опухолями [12]. Эти Нф демонстрируют низкую провоспалительную, фагоцитарную и хемотаксическую активность, пониженную цитотоксичность по сравнению с Нф высокой плотности в отношении опухолевых клеток [13].

К субпопуляции Нф низкой плотности можно отнести и гранулоцитарные миелоидные супрессорные клетки - незрелые клетки миелоидного происхождения с иммуносупрессорной активностью, обнаруживаемые в периферической крови опухоленосителей [14].

G-CSF экспрессируется многими типами клеток, включая нейроны, иммунокомпетентные и эндотелиальные клетки. G-CSF высвобождается по аутокринному механизму и связывается со своим рецептором

G-CSF-R, дополнительно активирующем многочислен- ные сигнальные пути, включая PI3K/AKT, JAK/STAT и MAP-киназу, и тем самым способствующему выжива- нию, пролиферации, дифференцировке, мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-пред- шественников [15,16]. G-CSF участвует в продукции, дифференцировке и высвобождении предшественни- ков Нф в костном мозге [17,18] и изменяет функции зрелых Нф. При этом G-CSF стимулирует Нф, повы- шая фагоцитарную и бактерицидную активность, про- дукцию активных форм кислорода и образование вне- клеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ), повышает выживаемость Нф, ингибируя их апоптоз [19]. G-CSF участвует в поляризации циркулирующих Нф в N_2 суб- популяцию [18]. За счет продукции опухолевого G-CSF обеспечивается рекрутирование Нф с незрелым фeno- типом [20]. G-CSF в качестве лекарственного средства, как правило, назначают пациентам для коррекции, вы- званной химиотерапией нейтропении [21]. На живот- ных моделях показано, что G-CSF способствует росту опухоли и ангиогенезу, возможно, за счет привлечения клеток супрессоров гранулоцитарно-миелоидного про- исхождения [22]. Индуцированные G-CSF Нф способ- ствуют метастазированию опухоли [23].

Матриксные металлопротеиназы (ММП), ответ- ственные за ремоделирование и деградацию белков внеклеточного матрикса, рассматриваются как одно из наиболее значимых семейств протеаз, связанных с онкогенезом. ММП секретируются не только нормаль- ными клетками, в том числе и Нф, но и онкогенно-из- мененными клетками [24]. Все ММП синтезируются и секретируются в латентной форме проферментов. Их активность зависит от уровня их активаторов и инги- биторов, от уровня экспрессии их генов.

Транскрипция ММП контролируется ростовыми факторами, цитокинами, гормонами [25,26]. Активаци- я профермента может протекать как на поверхности

клетки, так и внутри клетки. ММП-13, известная как коллагеназа-3, обладает широкой субстратной специ- фичностью и играет важную роль в инвазии и мета- стазировании опухолей [27,28].

Активность ММП регулируется специфически ми ингибиторами - TIMP. TIMP снижают активность ММП, образуя с ней комплекс. При этом ингибиторы экспрессируются в нормальных и опухолевых клетках, и любой из белков TIMP может ингибировать любую ММП [29,30]. Ингибиторы могут быть инактивированы целым рядом протеиназ, в том числе эластазой Нф.

Считается, что ММП выделяются не самими ра- ковыми клеткам, а клетками опухолевой стромы, активно участвуя в процессах канцерогенеза на на- чальных стадиях развития опухоли [31]. Существует мнение о значимой роли ММП в выживании опухоле- вых клеток [32].

Выявление биохимических маркеров опухолевого процесса позволяет оценить у пациента риск возник- новения метастазов и прогнозировать длительность безрецидивного периода.

Цель исследования: оценка прогностической зна- чимости показателей G-CSF и коллагеназы-3 (она же - ММП-13) в циркулирующих Нф при распространен- ном РЯ.

Материал и методы. Для проведения исследо- вания взята периферическая кровь пациенток с впервые выявленной опухолью яичников ($n=72$), в том числе с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) (цистаденомы различного ги- стологического подтипа) ($n=30$), с серозной high- grade аденокарциномой яичников до получения неоадьювантного противоопухолевого лечения ($n=42$) (табл. 1). Учитывалась длительность ин- тервала от последнего введения препарата платины в первой линии до прогрессирования/рециди- ва болезни в течение 5 лет.

Таблица 1

Клинические характеристики пациенток, включенных в исследование

Группа	Клиническая характеристика	Значение
Доброкачественные опухоли яичников, $n=30$	Возраст (Me (Q_1-Q_3)), годы	53 (49-59)
	Уровень СА-125 при поступлении - медиана (Me (Q_1-Q_3)), Ед/мл	10,1 (6,2-149,0)
	Менопаузальный статус:	
	Пременопауза	11 (36,7%)
	Постменопауза	19 (63,3%)
Рак яичников III-IV стадии по класси- фикации FIGO, $n=42$	Возраст (Me (Q_1-Q_3)), годы	60 (53-65)
	Уровень СА-125 при поступлении - (Me (Q_1-Q_3)), Ед/мл	513,0 (259,3-754,4)
	Менопаузальный статус:	
	Пременопауза	0
	Постменопауза	42 (100%)
	Наличие асцита при поступлении:	
	Да, n (%)	24 (57,2%)
	Нет, n (%)	18 (42,8%)
	Стадия по классификации FIGO:	
	III, n (%)	19 (45,2%)
	IV, n (%)	23 (54,8%)
	Наличие рецидива:	
Да, n (%)	26 (61,9%)	
Нет, n (%)	16 (38,1%)	

Контрольную группу составили 22 соматически здоровые женщины. Медиана возраста женщин контрольной группы составила 52 года (29-65 лет).

Клинический материал получен из гинекологического отделения ГУЗ ОКОД г. Ульяновска. От всех пациенток получено информированное добровольное согласие. Исследование проведено согласно требованиям комиссии по этике ИМЭиФК УлГУ.

Для приготовления лизата Нф клетки выделяли из 5 мл гепаринизированной крови в двойном градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho=1,117$ и $1,077$ г/мл) по методу [33]. Взвесь Нф трижды отмывали физиологическим раствором. Чистота фракции Нф составляла 96-98%; ее определение проводилось путем микроскопии мазка клеточной суспензии, окрашенного по Май-Грюнвальду. Жизнеспособность Нф в тесте с 0,5% трипановым синим составляла 95%. Выделенные и отмые Нф помещали в микропробирки с 0,15 мл физиологического раствора (по 50 ± 5 тыс. клеток) и получали лизаты путем повторного замораживания при -70 °С и оттаивания ($+37$ °С, 10-15 минут).

Методом ИФА в лизатах нейтрофилов определяли уровень G-CSF (тест-наборы Вектор-Бест, Россия) и MMP-13 (наборы Human MMP-13 Quantikine ELISA Kits, RayBiotech, США). Для оценки уровня тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы (TIMP-1) использован набор Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kits (RayBiotech, США). Рассчитано отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов (Neutrophil to lymphocyte ratio - NLR).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ Statistica 13.0 (TIBCO, США). Различия между независимыми группами данных счи-

тались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ времени без прогрессирования (ВБП) пациентов проводился по методу регрессии Кокса и Каплана-Майера. Для выделения категорий на основе значений, используемых в прогнозировании, определяли точку разделения (cut-point). Для оценки вероятности событий использован показатель относительного риска (ОР) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) при $p < 0,05$.

Построение прогностической модели риска развития злокачественного новообразования яичника выполнено при помощи метода бинарной логистической регрессии. Статистическая значимость полученной модели определена с помощью критерия χ^2 . Путем анализа ROC-кривых оценивали чувствительность (Sens.) и специфичность (Spec.) используемых показателей в модели регрессии. Качество прогностической модели оценено, исходя из площади (AUC) под ROC-кривой (Jamovi 2.4.14).

Результаты. Уровни G-CSF, MMP-13, TIMP-1 в циркулирующих Нф больных распространенным РЯ представлены в табл. 2.

Как следует из табл.2, уровень G-CSF резко и значительно повышается в лизате циркулирующих Нф у пациентов с ДОЯ по сравнению с контролем, и снижается при РЯ, не достигая контрольных величин.

Уровень коллагеназы-3 (MMP-13) достоверно снижается в лизате циркулирующих Нф у пациенток с ДОЯ по сравнению с контролем, и возрастает у пациенток с РЯ, не достигая уровня контроля.

Уровень ингибитора коллагеназы TIMP в том же биоматериале у пациенток с ДОЯ практически не отличается от контроля, но достоверно возрастает у пациенток с рецидивом РЯ.

Таблица 2

Уровень G-CSF, MMP-13, TIMP-1 в нейтрофилах пациенток при распространенном РЯ (Me (Q₁-Q₃))

Группа	NLR	G-CSF, пг/мл	MMP-13, пг/мл	TIMP-1, пг/мл	
Контроль, n=22	2,03 (2,0-2,48)	0,125 (0,057-0,141)	2,56 (2,12-6,68)	28,0 (26,9-28,8)	
Доброкачественные опухоли яичников, n=30	2,50 (1,60-6,10) $p_1=0,020$	0,374 (0,329-0,391) $p_1=0,010$	0,443 (0,295-0,521) $p_1=0,001$	28,9 (23,9-31,0) $p_1=0,083$	
Рак яичников III-IV стадии	без рецидива, n=16	2,55 (1,65-6,75) $p_1=0,024$ $p_2=0,105$	0,358 (0,325-0,386) $p_1=0,014$ $p_2=0,113$	0,463 (0,357-0,655) $p_1=0,001$ $p_2=0,012$	29,2 (25,8-31,3) $p_1=0,071$ $p_2=0,062$
	с рецидивом, n=26	3,73 (2,39-5,77) $p_1=0,028$ $p_2=0,033$ $p_3=0,040$	0,286 (0,272-0,358) $p_1=0,038$ $p_2=0,072$ $p_3=0,063$	1,20 (0,839-1,81) $p_1=0,003$ $p_2=0,002$ $p_3=0,001$	31,4 (27,6-38,3) $p_1=0,036$ $p_2=0,042$ $p_3=0,056$

Примечание. p_1 - данные, значимо отличающиеся от показателей в группе контроля; p_2 - данные, значимо отличающиеся от показателей в группе с доброкачественными опухолями яичников; p_3 - данные, значимо отличающиеся от показателей в группе без рецидива.

В мультивариантной модели Кокса прогностической значимостью в отношении возникновения рецидива обладают одновременно уровни MMP-13 (ОР 3,23 (95% ДИ 1,77-5,88, $p < 0,001$)) и G-CSF ((ОР 0,04 (95% ДИ 0,00-0,09, $p = 0,006$)) в Нф, и наличие асцита ((ОР 2,98 (95% ДИ 1,31-6,80, $p = 0,009$)).

Анализ продолжительности безрецидивного периода показал, что при значении точки отсечения (cut point) G-CSF=0,292 и ниже, медиана ВБП составляет 9,4 мес [95% ДИ 3,1-18,2] (рис. 1), а при cut point MMP-13=0,700 и выше ме-

диана ВБП составляет 12 месяцев [95% ДИ 8,1-27,7] (рис. 2).

При повышении уровня MMP-13 в циркулирующих Нф на 1 пг/мл отношение рисков (ОР) увеличивается в 2,81 раза (1,79-4,42, $p < 0,001$).

В модели бинарной логистической регрессии предиктивным маркером рака яичников является MMP-13 в Нф ($\chi^2=40,5$, $p < 0,001$). При дифференциальной диагностике РЯ и ДОЯ вероятность возникновения РЯ составляет 86% при повышении MMP-13 в Нф более 0,7 пг/мл (Sens=0,89, Spec=0,85), (AUC=0,96) (рис. 3).

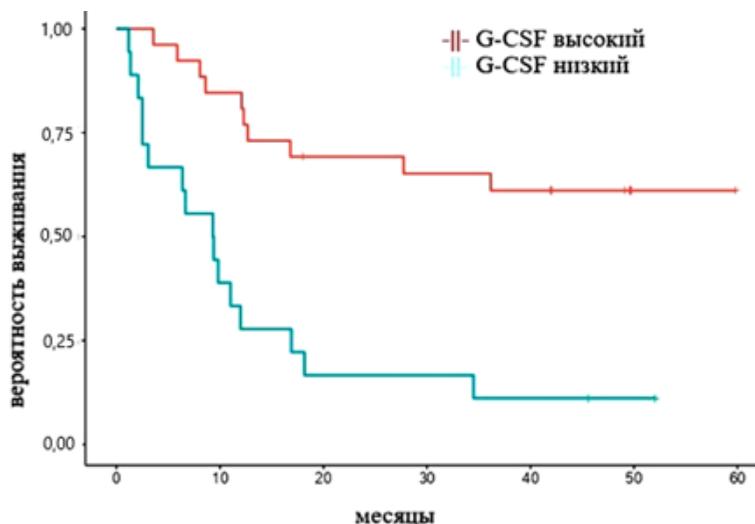


Рис.1. Кривая времени без прогрессирования процесса у пациентов с раком яичников в зависимости от уровня G-CSF в нейтрофилах (Long-rank =0,001).

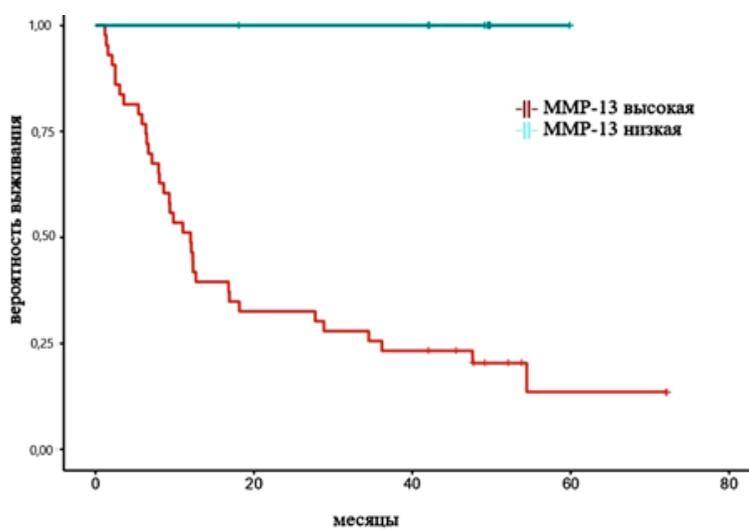


Рис. 2. Кривая времени без прогрессирования процесса у пациентов с раком яичников в зависимости от уровня MMP-13 в нейтрофилах (Long-rank =0,001).

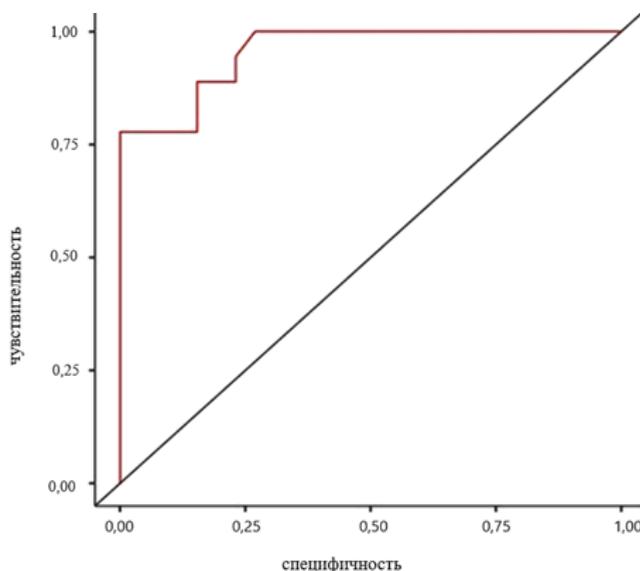


Рис 3. ROC-кривая для регрессионной модели дифференциальной диагностики рака яичников и доброкачественных опухолей яичников с учетом уровня MMP-13 в циркулирующих нейтрофилах.

Обсуждение. Рецидив после завершения первичного комбинированного лечения развивается у 85% пациентов с распространенным РЯ [34]. При этом рецидив при I-II стадии заболевания возникает в течение 3-х лет после первой линии терапии у 49% пациенток, в течение 5 лет - у 27% и в течение 10 лет - только у 7% [35]. При III-IV стадии заболевания рецидив возникает у 75% пациентов в течение 5 лет [36]. Гистотип опухоли, степень дифференцировки и лекарственного патоморфоза относят к неблагоприятным факторам прогноза. Существующие разногласия в тактике лечения пациентов с рецидивами РЯ определяют эффективность противорецидивной терапии от 14 до 22%. При этом длительность безрецидивного периода коррелирует с частотой ответа на терапию [37].

Полученные результаты демонстрируют значимое увеличение уровня G-CSF в циркулирующих Нф по сравнению с контролем у пациенток с доброкачественными опухолями яичников, которое сохраняется при РЯ, что позволяет предполагать влияние этого фактора роста на фенотип циркулирующих Нф при опухолях яичников.

ММР в опухолевых тканях сегодня активно исследуются в качестве прогностических маркеров при различных локализациях опухолевого процесса [38, 39]. Полученные данные по уровню ММР-13 в Нф подтверждают перспективность поиска в этом направлении.

Заключение. Уровни G-CSF и коллагеназы-3 в циркулирующих Нф могут быть использованы в качестве прогностических маркеров при оценке ВБП при распространенном РЯ. При этом прогностической значимостью возникновения рецидива обладают уровни ММР-13 и G-CSF в циркулирующих Нф пациенток с распространенным РЯ при наличии асцита.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 1-27, 31-33, 35, 36, 38-44 С.М. REFERENCES)

24. Василькова Т.В., Тимофеев А.Ю., Данович П.Ю., Барбачёв К.И., Абакунчик Н.С. Матриксные металлопротеиназы как медиатор патогенетических процессов. *Интернаука: электронный научный журнал*. 2017; 27(31): 10-1.
25. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019; (2): 3-16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
26. Шадрин А.С., Терешкина И.В., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Уткин Д.О., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм. *Патогенез*. 2017; 15(2): 14-23. DOI: 10.25557/GM.2017.2.7297.
30. Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Петросян А.П., Сулейманов Э.А., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Прогностическое значение компонентов сигнальной системы VEGF и матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови больных раком желудка. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(11): 650-4. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-11-650-654.
33. Долгушин И.И., Рязжкова А.И., Савочкина А.Ю., Шишкова Ю.С. Способ выделения нейтрофильных гранулоцитов из периферической крови. Патент РФ № 2431836 С1; 2011.
- Cancer J. Clin.* 2024; 74(3): 229-63. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Sheng Y., Peng W., Huang Y., Cheng L., Meng Y., Kwantwi L.B., Yang J., Xu J., Xiao H., Kzhyshkowska J., Wu Q. Tumor-activated neutrophils promote metastasis in breast cancer via the G-CSF-RLN2-MMP-9 axis. *J. Leukoc. Biol.* 2023; 113(4): 383-99. DOI: 10.1093/jleuko/qiad004.
3. Chu L.Y., Wu F.C., Guo H.P., Xie J.J., Qu Q.Q., Li X.H., Xu Y.W., Peng Y.H., Qiu B. Combined detection of serum EFNA1 and MMP13 as diagnostic biomarker for gastric cancer. *Sci. Rep.* 2024; 14(1): 15957. DOI: 10.1038/s41598-024-65839-y.
4. Schwab C.L., English D.P., Roque D.M., Pasternak M., Santin A.D. Past, present and future targets for immunotherapy in ovarian cancer. *Immunotherapy*. 2014; 6(12):1279-93. DOI: 10.2217/imt.14.90.
5. Huang X., Nepovimova E., Adam V., Sivak L., Heger Z., Valko M., Wu Q., Kuca K. Neutrophils in cancer immunotherapy: friends or foes? *Mol. Cancer*. 2024; 23(1): 107. DOI: 10.1186/s12943-024-02004-z.
6. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils - subtypes, sources and function. *FEBS J.* 2018; 285(23): 4316-42. DOI: 10.1111/febs.14524.
7. Trellakis S., Farjah H., Bruderek K., Dumitru C.A., Hoffmann T.K., Lang S., Brandau S. Peripheral blood neutrophil granulocytes from patients with head and neck squamous cell carcinoma functionally differ from their counterparts in healthy donors. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24(3): 683-93. DOI: 10.1177/039463201102400314.
8. Wislez M., Fleury-Feith J., Rabbe N., Moreau J., Cesari D., Milleron B. et al. Tumor-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor prolong the survival of neutrophils infiltrating bronchoalveolar subtype pulmonary adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(4): 1423-33. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62529-1.
9. Wang X., Qiu L., Li Z., Wang X.Y., Yi H. Understanding the multifaceted role of neutrophils in cancer and autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2456. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02456.
10. Sagiv J.Y., Voels S., Granot Z. Isolation and characterization of low- vs. high-density neutrophils in cancer. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1458: 179-93. DOI: 10.1007/978-1-4939-3801-8_13.
11. Giese M.A., Hind L.E., Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood*. 2019; 133(20): 2159-67. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844548.
12. Sagiv J.Y., Michaeli J., Assi S., Mishalian I., Kisos H., Levy L. et al. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Rep.* 2015; 10(4): 562-73. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.039.
13. Arasanz H., Bocanegra A.I., Morilla I., Fernández-Irigoyen J., Martínez-Aguillo M., Teixeira L., Garnica M. et al. Circulating low density neutrophils are associated with resistance to first line anti-PD1/PDL1 immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(16): 3846. DOI: 10.3390/cancers14163846.
14. Lasser S.A., Ozbay Kurt F.G., Arkhypov I., Utikal J., Umansky V. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2024; 21(2): 147-64. DOI: 10.1038/s41571-023-00846-y.
15. Rahi V., Jamwal S., Kumar P. Neuroprotection through G-CSF: recent advances and future viewpoints. *Pharmacol. Rep.* 2021; 73(2): 372-85. DOI: 10.1007/s43440-020-00201-3.
16. He K., Liu X., Hoffman R.D., Shi R.Z., Lv G.Y., Gao J.L. G-CSF/GM-CSF-induced hematopoietic dysregulation in the progression of solid tumors. *FEBS Open Bio.* 2022; 12(7): 1268-85. DOI: 10.1002/2211-5463.13445.
17. Mickiene G., Dalgėdienė I., Zvirblis G., Dapkunas Z., Plikusienė I., Buzavaite-Vertelienė E. et al. Human granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)/stem cell factor (SCF) fusion proteins: design, characterization and activity. *PeerJ.* 2020; 8: e9788. DOI: 10.7717/peerj.9788.
18. Farzam-Kia N., Moratalla A.C., Lemaître F., Levert A., Da Cal S., Margarido C., Carpentier Solorio Y., Arbour N. GM-CSF distinctly impacts human monocytes and macrophages via ERK1/2-dependent pathways. *Immunol. Lett.* 2023; 261: 47-55. DOI: 10.1016/j.imlet.2023.07.009.
19. Modestino L., Cristinziano L., Poto R., Ventrici A., Trocchia M., Ferrari S.M. et al. Neutrophil extracellular traps and neutrophil-related mediators in human thyroid cancer. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1167404. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1167404.
20. Mouchemore K.A., Anderson R.L. Immunomodulatory effects of G-CSF in cancer: therapeutic implications. *Semin. Immunol.* 2021; 54: 101512. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101512.
21. Ozaki Y., Yokoe T., Yoshinami T., Nozawa K., Nishio H., Tsuchihashi

REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA*

- K. et al. Optimal timing of prophylactic pegylated G-CSF after chemotherapy administration for patients with cancer: a systematic review and meta-analysis from Clinical Practice Guidelines for the use of G-CSF 2022. *Int. J. Clin. Oncol.* 2024; 29(5): 551-8. DOI: 10.1007/s10147-024-02499-y.
22. Veglia F., Sanseviero E., Gabrilovich D.I. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21(8): 485-98. DOI: 10.1038/s41577-020-00490-y.
23. Spiegel A., Brooks M.W., Houshyar S., Reinhardt F., Ardolino M., Fessler E. et al. Neutrophils suppress intraluminal NK cell-mediated tumor cell clearance and enhance extravasation of disseminated carcinoma cells. *Cancer Discov.* 2016; 6(6): 630-49. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1157.
24. Vasil'kova T.V., Timofeev A.Yu., Danovich P.Yu., Barbachev K.I., Abakunchik N.S. Matrix metalloproteinases as a mediator of pathogenetic processes. *Internauka: elektronnyi nauchnyi zhurnal.* 2017; 27(31): 10-1. (in Russian)
25. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2019; (2): 3-16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040. (in Russian)
26. Shadrina A.S., Tereshkina I.V., Plieva Ya.Z., Kushlinsky D.N., Utkin D.O., Morozov A.A., Filipenko M.L., Kushlinskii N.E. Matrix metalloproteinases: structure, functions, genetic polymorphism. *Patogenez.* 2017; 15(2): 14-23. DOI: 10.25557/GM.2017.2.7297. (in Russian)
27. Mendonsa A.M., VanSaun M.N., Ustione A., Piston D.W., Fingleton B.M., Gorden D.L. Host and tumor derived MMP13 regulate extravasation and establishment of colorectal metastases in the liver. *Mol. Cancer.* 2015; 14: 49. DOI: 10.1186/s12943-014-0282-0.
28. Li S., Pritchard D.M., Yu L.G. Regulation and Function of Matrix Metalloproteinase-13 in Cancer Progression and Metastasis. *Cancers (Basel).* 2022; 14(13): 3263. DOI: 10.3390/cancers14133263.
29. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24): 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739.
30. Gershtein E.S., Korotkova E.A., Petrosyan A.P., Suleymanov E.A., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Prognostic significance of vegf signaling system components and matrix metalloproteinases in blood serum of gastric cancer patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2021; 66(11): 650-4. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-11-650-654. (in Russian)
31. Balakina A., Gadomsky S., Kokovina T., Sashenkova T., Mishchenko D., Terentiev A. New derivatives of *N*-hydroxybutanamide: preparation, MMP inhibition, cytotoxicity, and antitumor activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(22): 16360. DOI: 10.3390/ijms242216360.
32. Yuvruk M., Girgin R.B., Zemheri E. Evaluation of MMP-9, MMP-13, MMP-21, and TIMP-1 expressions in malign melanom, dysplastic nevi, and banal nevi. *North Clin. Istanb.* 2024; 11(2): 158-66. DOI: 10.14744/nci.2023.69009.
33. Dolgushin I.I., Ryzhkova A.I., Savochkina A.Yu., Shishkova Yu.S. Method of neutrophilic granulocyte recovery from peripheral blood. Patent RF № 2431836 C1; 2011. (in Russian)
34. Shannon N.B., Tan L.L.Y., Tan Q.X., Tan J.W., Hendrikson J., Ng W.H. et al. A machine learning approach to identify predictive molecular markers for cisplatin chemosensitivity following surgical resection in ovarian cancer. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):16829. DOI: 10.1038/s41598-021-96072-6.
35. Zeinebedyn A.M., Kulbayeva S.N., Taiteli G.A., Tin A.L., Mekhteva E.K., Kudaikulova Zh.S. Recurrence of ovarian cancer: possible causes, early detection. *Oncology and Radiology of Kazakhstan.* 2023; 4(70): 31-3. DOI: 10.52532/2663-4864-2023-4-70-31-33.
36. Foley O.W., Rauh-Hain J.A., del Carmen M.G. Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncology (Williston Park).* 2013; 27(4): 288-94.
37. Cusano E., Wong C., Taguedong E., Vaska M., Abedin T., Nixon N., Karim S., Tang P., Heng D.Y.C., Ezeife D. Impact of value frameworks on the magnitude of clinical benefit: evaluating a decade of randomized trials for systemic therapy in solid malignancies. *Curr. Oncol.* 2021; 28(6): 4894-4928. DOI: 10.3390/curroncol28060412.
38. Cao A., Cartmel B., Li F.Y., Gottlieb L.T., Harrigan M., Ligibel J.A., Gogoi R., Schwartz P.E., Esserman D.A., Irwin M.L., Ferrucci L.M. Effect of Exercise on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Patients Treated for Ovarian Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2023; 6(8): e2326463. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.26463.
39. Cheng T., Chen P., Chen J., Deng Y., Huang C. Landscape Analysis of matrix metalloproteinases unveils key prognostic markers for patients with breast cancer. *Front. Genet.* 2022; 12: 809600. DOI: 10.3389/fgene.2021.809600.
40. Zeng L., Qian J., Zhu F., Wu F., Zhao H., Zhu H. The prognostic values of matrix metalloproteinases in ovarian cancer. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(1): 300060519825983. DOI: 10.1177/0300060519825983.