

Оригинальная статья  
@ Терешин О.С., Исаева О.И., Никушкина К.В., 2021  
УДК: 618.19-006.6:615.03  
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-64-68

## ПЕПТИДИЛ-АРГИНИН ДЕИМИНАЗА 4 ТИПА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ И КРОВИ ПАЦИЕНТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.С. Терешин<sup>1</sup>, О.И. Исаева<sup>1</sup>, К.В. Никушкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация  
<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Повышение уровня фермента пептидил-аргинин деиминаза 4 типа (PAD-4) при раке молочной железы обнаружено несколькими исследователями с противоречивыми выводами о его роли. Попыток найти различие между подтипами рака не было. **Материалы и методы.** Тесты PAD-4 в крови (98 тестов) и опухолевой ткани (66 образцов) проведены у первичных пациенток с раком молочной железы. Выделено 5 подгрупп на основании данных ИГХ: группа 1 — люминальный рак А, группа 2 — люминальный В Her-2 -, группа 3 — люминальный В Her-2 +, группа 4 — нелюминальный Her-2 +, группа 5 — тройной негативный рак. Образцы крови были забраны до начала лечения и в 41 случае — спустя 15-24 дня после операции. Контрольные образцы крови были взяты у 20 здоровых женщин. Уровень фермента в крови определялся ПЦР с помощью Human P AD-4 ELIS A Kit. Экспрессия в ткани определялась при ИГХ с антителами кроличьими поликлональными PADI4/PAD-4. Оценка экспрессии в баллах от 0 до 3. **Результаты.** Среднее значение уровня фермента в сыворотке крови до начала лечения было 9,0 ng/ml и не изменилось при повторных измерениях. Средний уровень у здоровых женщин — 1,5 ng/ml, разница статистически значима. Средний уровень в группах: группа 1 — 11,05 ng/ml, группа 2 — 11,9 ng/ml, группа 3 — 10,8 ng/ml, группа 4 — 7,99 ng/ml, группа 5 — 9,9 ng/ml. Экспрессия P AD-4 в опухолевой ткани обнаружена в 70% образцов. Уровень по группам в баллах, среднее значение: группа 1 — 1,03, группа 2 — 0,83, группа 3 — 1,25, группа 4 — 1,8, группа 5 — 2. **Выводы.** Экспрессия P AD-4 в опухоли более выражена в группах Her-2 позитивного рака. В крови уровень фермента, напротив, был выше в группах более благоприятного по прогнозу люминального рака. Для статистической значимости необходимо больше наблюдений.

**Ключевые слова:** пептидил-аргинин деиминаза 4 типа, рак молочной железы, молекулярно-биологический подтип.

**Цитирование:** Терешин, О. С. Пептидил-аргинин деиминаза 4 типа в опухолевой ткани и крови пациенток при различных подтипах рака молочной железы / О. С. Терешин, О. И. Исаева, К. В. Никушкина // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 64-68. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-64-68.

**Cite as:** Tereshin, O. S. Peptidyl arginine deiminase type 4 in tumor tissue and blood of patients with different subtypes of breast cancer / O. S. Tereshin, O. I. Isayeva, K. V. Nikushkina // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 64-68. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-64-68.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 05.05.2021

**PEPTIDYL ARGININE DEIMINASE TYPE 4 IN TUMOR TISSUE AND BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT SUBTYPES OF BREAST CANCER**O.S. Tereshin<sup>1</sup>, O.I. Isayeva<sup>1</sup>, K.V. Nikushkina<sup>2</sup><sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** Level of peptidyl arginine deiminase type 4 (PAD-4) is found to be increased in breast cancer patients with controversial views on its role and no data on distribution between subtypes of the disease. **Materials and methods.** PAD-4 level was determined in 98 serum and 66 tissue samples of women with primary breast cancer. They were divided in 5 subgroups based on standard immunohistochemistry data: group 1 — luminal A cancer, 2 — luminal B Her-2 neg active, 3 — luminal B Her-2 positive, 4 — non-luminal Her-2 positive, 5 — triple negative cancer. Blood samples were taken before initiation of treatment and in 41 cases again 15-24 days after definitive surgery. Control samples were taken from 20 healthy women. PAD-4 level was determined by PCR with Human PAD-4 ELISA Kit and for tissue by IHC with rabbit polyclonal anti PADI4/PAD-4 antibodies. **Results.** Median P AD-4 blood level before treatment was 9,0 ng/ml, with the same level after surgery. Median P AD-4 level for healthy women was 1,5 ng/ml which is significantly different from cancer group. Median P AD-4 levels for breast cancer subgroups were: group 1 — 11,05 ng/ml, group 2 — 11,9, group 3 — 10,8, group 4 — 7,99 and in group 5 — 9,9 ng/ml. Expression of P AD-4 in tumor was detected in 70% of samples. Expression in points from 0 to 3, mean value by groups: group 1 — 1,03, group 2 — 0,83, group 3 — 1,25, group 4 — 1,8, group 5 — 2. **Conclusion.** PAD-4 blood level was higher in groups of more favorable luminal cancer. Expression of P AD-4 in tumor tissue was higher in more aggressive Her-2 positive breast cancer. Further research is needed for statistically validated conclusions.

**Keywords:** peptidyl arginine deiminase type 4, breast cancer, molecular-biological subtype.**ВВЕДЕНИЕ**

Развитие технологий в лабораторной диагностике последних десятилетий, успехи в исследовании генома приводят к расширению возможностей изучения фундаментальных механизмов канцерогенеза и роли в нем различных субстанций. Особенно большое число исследований посвящено раку молочной железы по причине постоянно растущей заболеваемости, распространенности и социальной значимости. Одним из объектов изучения служит фермент пептидил-аргинин деиминаза 4 типа (peptidyl arginine deiminase type 4, PAD-4), катализирующий цитруллинизацию пептидил-аргинина в пептидил-цитруллин. Цитруллинизация — один из более чем 200 известных вариантов посттрансляционных модификаций белка, приводящих к изменению его структуры и функции. Конвертирование пептидил-аргинина в пептидил-цитруллин впервые обнаружено G. Rogers и D. Simmonds [1] в 1958 г. при исследовании протеинов волосного фолликула. Известно 5 изоэнзимов: P AD-1-4 и P AD-6, которые обнаружены в различных органах и тканях человека. Так, P AD-1,3 обнаруживаются в эпидермисе и волосных фолликулах, P AD-2 — в скелетных мышцах, ЦНС, селезенке, лейкоцитах, P AD-4 — в лимфоцитах крови, макрофагах, нейтрофилах, клетках молочной железы и целом ряде злокачественных опухолей, P AD-6 обнаружен в эмбриональных стволовых клетках и ооцитах [2]. В норме ферменты не активны. Для их активации необходим высокий уровень кальция, который появляется при гибели клетки, когда кальций проходит в клетку из внеклеточного пространства через разрушенную клеточную оболочку или высвобождается из внутриклеточных структур [3]. После активации ферменты семейства P AD

осуществляют цитруллинизацию гистонов, виментина, филаггрина, структурных протеинов [4, 5]. Имеются данные о значении вышеописанных процессов в патогенезе ряда заболеваний. Для такого распространенного заболевания, как ревматоидный артрит, активность P AD-4 может играть ключевую роль в этиологии и патогенезе [6]. Для онкологии наибольший интерес также представляет именно P AD-4, в отношении которого проведен ряд исследований, свидетельствующих о его роли в развитии онкологических заболеваний. Наиболее значимое, на наш взгляд, исследование применительно к теме рака молочной железы было проведено X.Chang [7]. При иммуногистохимическом исследовании образцов ткани при раке молочной железы экспрессия PAD-4 была выявлена в 144 образцах из 150 (96%), а при фиброаденоме молочной железы — только в 6,5% (5 из 79 случаев). Экспрессия P AD-4 с частотой 96,8-100% обнаружена при остеосаркоме, раке мочевого пузыря и яичников, аденокарциноме легкого, раке желудка, печени, кожи. При доброкачественных опухолях — лейомиоме желудка, миоме матки, гиперплазии эндометрия, нейрофиброме, шванноме и ряде других — экспрессия не выявлена. Кроме исследований в ткани было проведено 1121 исследование уровня PAD-4 в крови методом ELISA. При раке молочной железы проведено 112 тестов, уровень PAD-4 был значимо повышен. Также повышенный уровень фермента, по сравнению со здоровыми добровольцами, был повышен при гепатоцеллюлярной карциноме, раке легкого, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, простаты, шейки матки и мочевого пузыря ( $p < 0.01$ ). Уровень не был повышен при карциноме эндометрия и щитовидной железы, миоме матки. После удаления злокачественной опухоли уровень фермента значительно

уменьшался при раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме, раке легкого, толстой и прямой кишки а также желудка и поджелудочной железы ( $p < 0.05$ ). Пациенты с фиброаденомой молочной железы, аденомой щитовидной железы, гепатитами А и В, циррозом печени, пульмонитом, острым панкреатитом или аппендицитом имели более высокий уровень фермента, чем здоровые, а при циррозе печени — более высокий, чем при злокачественных новообразованиях. По данным Q. Guo [8], цитруллинизация протеина «ингибитор роста 4», осуществляемая PAD-4, предотвращает связывание последнего с геном p53 и подавляет соответствующий сигнальный путь, что стимулирует пролиферацию. Необходимо заметить, что все исследования PAD-4 при раке молочной железы проводились на небольших группах пациенток с использованием разных тест-систем. Неудивительно, что выводы о роли PAD-4 в развитии опухолевого заболевания противоречивы. S. Stadler [9] с соавт. полагают, что PAD-4 снижает инвазивные свойства рака молочной железы *in vitro* и *in vivo*. В исследовании на культуре клеток рака молочной железы и ксенографте у лабораторных животных подавление активности PAD-4 приводило к увеличению эпителиально-мезенхимальных переходов и увеличению инвазии. Высказываются мнения, что роль PAD-4 в туморогенезе и течении опухолевого процесса разнонаправлена при разных видах опухолей [10]. Фермент PAD-4 также может влиять на течение опухолевого процесса за счет своей роли в формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек — сетей, формируемых митохондриальной или ядерной ДНК, чаще при гибели нейтрофила. Осуществляя цитруллинизацию гистонов в нейтрофилах, PAD-4 играет ключевую роль в процессе формирования ловушек [11, 12]. Если роль ловушек в осуществлении функции антибактериальной функции нейтрофилов неплохо изучена, то их роль в онкологии только изучается. При исследовании пациентов после резекции печени по поводу метастатического колоректального рака S. Tohme [13] с соавторами обнаружили, что при интенсивном формировании ловушек в тканях безрецидивная выживаемость снижалась более чем в 4 раза. В экспериментальной модели на мышцах подобный негативный эффект был преодолен путем разрушения нейтрофильных внеклеточных ловушек ферментом ДНК-азой или подавлением активности пептидил-аргинин деминазы. В исследовании образцов опухоли при саркоме Юинга S. Berger-Achituv [14] с соавторами обнаружили нейтрофильные ловушки у 2 из 8 пациентов. У обоих произошел ранний рецидив в сроки 12-18 мес. У шести пациентов без ловушек рецидив не произошел при сроках наблюдения от 13 до 43 мес. Авторы делают вывод, что образование ловушек имеет протуморогенный эффект и может рассматриваться как негативный прогностический фактор.

Несмотря на уже проведенные исследования, продемонстрировавшие повышение уровня P AD-4 при раке молочной железы и целом ряде других злокачественных опухолей, наши знания о роли фермента в возникновении и развитии заболевания весьма ограничены. В доступной нам литературе оценка уровня фермента при различных молекулярно-генетических подтипах РМЖ не проводилась, что является свидетельством актуальности исследования.

**Цель исследования** — определить уровень фермента P AD-4 в крови и опухолевой ткани первичных пациенток с раком молочной железы различных молекулярно-генетических подтипов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследован уровень пептидил-аргинин деминазы 4 типа (P D-4) в сыворотке крови случайно отобранных 98 первичных пациенток ГБУЗ ЧОК-ЦО и ЯМ. Критерии включения: впервые диагностированный рак молочной железы неспецифического типа 1-4 стадии, лечение в период с января 2017 по апрель 2018 года. Критерии исключения: рецидивный рак, редкие гистологические формы заболевания. В исследуемой группе распределение по стадиям было следующим: 1 стадия — 29 пациенток, 2 стадия заболевания — 44, 3 стадия — 22, 4 стадия — 3. Пациентки с 4 стадией получали химиотерапевтическое лечение, все остальные были радикально прооперированы, из них 15 — после завершения дооперационной химиотерапии. Забор крови производился до начала любого вида специального лечения и в 41 случае произведен повторно через 20-24 дня после радикальной операции. В качестве контроля исследованы образцы сыворотки крови, взятые у 20 здоровых женщин-доноров Челябинской областной станции переливания крови в рамках рутинной процедуры сдачи крови. Средний возраст в исследуемой группе — 54,2 года, в контрольной группе — 55,6 года.

Исследование уровня фермента в крови (сыворотке) проводилось с помощью Human P ADI4 (Peptidyl arginine deiminase type 4) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, China) на автоматическом анализаторе ADALTI S Person al LAB (Adaltis S.r.l., Italy).

В образцах опухолевой ткани 66 пациенток исследуемой группы экспрессия PAD-4 оценивалась при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ). Использовали En Vision Flex target retrieval solution, antibody diluent DM 830 (Dako), антитела первичные кроличьи поликлональные anti PADI4/PAD4 ab96758 (Abcam, UK). Подготовка препаратов проводилась на «Autostainer +» (Dako).

Оценка экспрессии проводилась одним врачом патологоанатомом на основании разработанных для данного исследования критериев: 0 баллов — нет окрашивания, 1 балл — слабое диффузное цитоплазматическое окрашивание, 2 балла — умеренное диффузное цитоплазматическое окрашивание, 3 балла — выраженное диффузное цитоплазматическое окрашивание.

Статистический анализ выполнялся с помощью IBM SPSS Statistics 19.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана уровня PAD-4 в крови больных женщин до лечения составила 9,0 ng/ml (Q1=7,0; Q3=12,1), в крови здоровых — 1,5 ng/ml (Q1=0,0; Q3=2,0). Различия статистически значимо (тест Манна-Уитни,  $U=38,500$ ,  $p<0,001$ ). Все женщины исследуемой группы были разделены по суррогатным критериям рутинного иммуногистохимического исследования на 5 молекулярно-биологических подтипов:

- 1 — люминальный рак А (положительные рецепторы эстрогена, прогестерона, Ki-67  $\leq 20\%$ );
- 2 — люминальный рак В Her-2 отрицательный;
- 3 — люминальный рак В Her-2 положительный;
- 4 — нелюминальный Her-2 положительный рак;
- 5 — тройной негативный рак.

Результаты тестирования для этих подгрупп и контрольной группы показаны в таблице 1.

Таблица 1  
Уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы и в контрольной группе (здоровые женщины)

Молекулярно-биологический подтип	Число наблюдений	Среднее значение P AD-4, ng/ml	Ст. ошибка
1. Люминальный рак А	35	11,0514	0,93345
2. Люминальный В Her-2 отрицательный	22	11,8955	1,15362
3. Люминальный В Her2 положительный	12	10,7917	2,89177
4. Нелюминальный Her2 положительный	7	7,9857	0,47027
5. Тройной негативный рак	8	9,9	1,466
Контрольная группа	20	1,92	0,314

Среднее значение P AD-4 для люминальных подтипов рака оказалось равным  $11,6 \pm 6,14$  ng/ml, для нелюминальных —  $8,82 \pm 3,31$  ng/ml, различие значимо;  $p=0,041$ . У 41 пациентки кровь была взята повторно через 20-24 дня после операции. Медиана уровня фермента после операции составила 9,0 ng/ml (Q1=6,9; Q3=13,1), значимых отличий с уровнем до лечения нет (критерий Уилкоксона  $Z=-0,54$ ,  $p=0,59$ ). При исследовании непараметрических корреляций (тест Спирмена) уровня PAD-4 до лечения с параметрами: размер опухоли, возраст пациентки, SUV опухоли при позитронно-эмиссионной томографии, возраст, количество пораженных лимфоузлов, степень злокачественности, стадия заболевания по TNM, уровень Ki-67 — имелась корреляционная связь с возрастом ( $r_s=0,2$ ;  $p=0,049$ ). С остальными параметрами значимых корреляционных связей не обнаружено. Исследование в опухолевой ткани проведено 66 пациенткам исследуемой группы. Экспрессия PAD-4 в опухолевой ткани обнаружена в 70% образцов. Мы наблюдали как цитоплазматическое, так и ядерное окрашивание. Значение каждого из этих компонентов в рамках нашего исследования не оценено (рис. 1, 2).

Результаты исследования PAD-4 в ткани показаны в таблице 2.

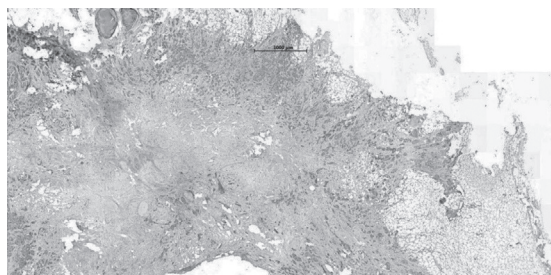


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными кроличьими антителами PADI-4/PAD-4 в инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа;  $\times 200$

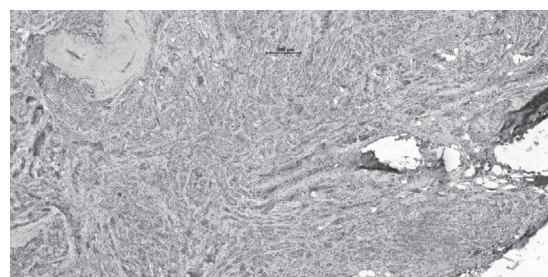


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными кроличьими антителами PADI-4/PAD-4 в инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа;  $\times 400$

Таблица 2  
Экспрессия пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (P AD-4) в опухолевой ткани, в баллах, при различных молекулярно-биологических подтипах карциномы молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Число случаев	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	Средний балл
Люминальный А	28	10	8	9	1	1,03
Люминальный В Her-2 отриц.	18	9	3	6	0	0,83
Люминальный В Her-2 +	18	1	1	3	3	1,25
Нелюминальный Her2 +	5	0	0	4	1	1,8
Тройной негативный	3	0	1	1	1	2

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови пациенток с диагнозом рака молочной железы значимо выше, чем у здоровых женщин, что согласуется с данными других авторов. При контрольном заборе крови через 20-24 дня после операции значимого снижения уровня фермента в нашем исследовании не выявлено. Таким образом, нами не подтверждено описанное X. Chang снижение уровня фермента после удаления опухоли. Прямое сравнение результатов считаем необоснованным. Использовались разные тест-системы, исследовались разные контингенты больных, были разные сроки забора материала. По нашим данным, уровень PAD-4 в крови в группах более благоприятных по прогнозу люминальных раков молочной железы оказался выше, чем при более агрессивных нелюминальном и тройном негативном раке. Напротив, экспрессия PAD-4 в ткани опухоли оказалась более выражена при более агрессивных молекулярно-биологических подтипах заболевания, а именно в подгруппах Her-2 позитивного и тройного негативного варианта заболевания.

Оценивая результаты тестирования при разных подтипах рака молочной железы следует учитывать, что гетерогенность заболевания далеко не исчерпывается упрощенным разделением на подтипы по результатам иммуногистохимического исследования. Данное исследование имеет существенные ограничения. Оно является пилотным, проведено на небольшой группе пациенток, что ведет к естественным лимитам при формулировке выводов. Тем не менее задача пилотного исследования выполнена. Подтверждено, что уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа в крови повышается в случае рака молочной железы

и неодинаков при различных подтипах рака, что может служить аргументом в пользу продолжения исследований и формулирования гипотез.

## ВЫВОДЫ

Уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (P AD-4) в сыворотке крови при раке молочной железы значимо выше, чем у здоровых женщин. В нашем исследовании не обнаружено снижения уровня фермента после удаления опухоли. Выявлена корреляционная связь уровня фермента в

крови с возрастом пациенток ( $r_s = 0,2$ ;  $p = 0,049$ ). Уровень PAD-4 в крови при более благоприятном по прогнозу люминальном раке молочной железы оказался выше, чем при более агрессивном нелюминальном и тройном негативном раке.

Экспрессия PAD-4 в опухолевой ткани обнаружена в 70% исследованных образцов рака молочной железы. Экспрессия P AD-4 в опухоли более выражена при более агрессивных молекулярно-биологических подтипах заболевания — в группах Her-2 позитивного варианта заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rogers, G. E. Content of citrulline and other amino acids in a protein of hair follicles / G. E. Rogers, D. H. Simmonds // Nature. – 1958. – Vol. 182. – P. 186–187.
2. Wang, S. Peptidyl arginine deiminases in citrullination, gene regulation, health and pathogenesis / S. Wang, Y. Wang // Biochim Biophys Acta. – 2013. – Vol. 1829. – P. 1126–1135.
3. Hensen, S. M. Methods for the detection of peptidyl arginine deiminase (PAD) activity and protein citrullination / S. M. Hensen, G. J. Pruijn // Mol Cell Proteomics. – 2014. – Vol. 13. – P. 388–396.
4. Citrullination regulates pluripotency and histone H1 binding to chromatin / Christophorou M. A., Castelo-Branco G., Halley-Stott R. P. [et al.] // Nature. – 2014. – Vol. 507 (7490). – P. 104–108.
5. Recognition of the N terminal histone H2 A and H3 peptides by peptidyl arginine deiminase 4 / M. Saiki, M. Watase, H. Matsubayashi, Y. Hidaka // Protein Pept Lett. – 2009. – Vol. 16. – P. 1012–1016.
6. Peptidyl Arginine Deiminase Type 4 Gene Promoter Hypo-Methylation in Rheumatoid Arthritis / B. Kolarz, M. Ciesla, M. Dryglewska, M. Majdan // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 2049.
7. Increased PADI 4 expression in blood and tissues of patients with malignant tumors / Chang X., Han J., Pang L. [et al.] // BMC Cancer. – 2009. – Vol. 9. – P. 1–11.
8. Guo, Q. Citrullination of inhibitor of growth 4 (ING4) by peptidyl arginine deiminase 4 (PAD4) disrupts the interaction between ING4 and p53 / Q. Guo, W. Fast // J Biol Chem. – 2011. – Vol. 286. – P. 17069–17078.
9. Dysregulation of PAD-4 mediated citrullination of nuclear GSK3 $\beta$  activates TGF- $\beta$  signaling and induces epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells / Stadler S. C., Vincent C. T., Fedorov V. D. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110. – P. 11851–11856.
10. Witalison, E. Protein arginine deiminases and associated citrullination: Physiological Functions and Diseases Associated with Dysregulation / E. Witalison, P. Thompson, L. Hofseth // Curr Drug Targets. – 2015. – Vol. 16. – P. 700–710.
11. Nauseef, W. M. Neutrophils at work / W. M. Nauseef, N. Borregaard // Nat Immunol. – 2014. – Vol. 15. – P. 602–611.
12. Neutrophil extracellular traps (NETs) — formation and implications / M. Zawrotniak, M. Rapala-Kozik // Acta Biochim. Pol. – 2013. – Vol. 60. – P. 277–84.
13. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress / Tohme S., Yazdani H. O., Al-Khafaji A. B. [et al.] // Cancer Res. – 2016. – Vol. 76. – P. 1367–1380.
14. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting / Berger-Achituv S., Brinkmann V., Abed U. [et al.] // Front. Immunol. – 2013. – Vol. 4. – P. 1–5.

### Сведения об авторах

Терешин Олег Станиславович, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: olegter@mail.ru

Исаева Оксана Игоревна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: okigis@mail.ru

Никушкина Карина Викторовна, к.м.н.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: yugmu.immunology@gmail.com

### Information about the authors

Oleg S. Tereshin  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: olegter@mail.ru

Oksana I. Isayeva  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: okigis@mail.ru

Karina V. Nikushkina  
South Ural State Medical University,  
Chelyabinsk, Russia.  
Email: yugmu.immunology@gmail.com