

Маркеры нейтрофильных внеклеточных ловушек как индикаторы тяжести вульвовагинальной атрофии после противоопухолевой терапии

А.Г. Солопова¹, Д.Х. Хизроева¹, О.С. Гридасова^{1,2}, В.О. Бицадзе¹, А.Е. Иванов³, В.Н. Галкин³, А.Д. Макацария¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва 119991, Российская Федерация)

² Клиника «Реал Транс Хайр Т» (ул. 3-я Рощинская, д. 6, Москва 115191, Российская Федерация)

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Загородное ш., д. 18А, стр. 7, Москва 117152, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Сергеевна Гридасова, e-mail: olga_s@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Вульвовагинальная атрофия (ВВА) после противоопухолевого лечения является частым и клинически значимым осложнением, однако иммуновоспалительные механизмы, определяющие тяжесть и персистенцию атрофических изменений, изучены недостаточно. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) в патогенезе повреждения слизистой генитального тракта остается практически не исследованной.

Цель: оценить уровни NETs-маркеров цитруллинированного гистона H3 (англ. citrullinated histone H3, CitH3), миелопероксидазы (англ. myeloperoxidase, МРО), катепсина

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

G (англ. cathepsin G, CatG) в крови при различных фенотипах ВВА после противоопухолевой терапии и определить их значение как потенциальных биомаркеров тяжести атрофии.

Материал и методы. Проведено поперечное сравнительное исследование 215 постменопаузальных женщин, распределенных на пять групп: ВВА после хирургического лечения (n=52), химиолучевой терапии (n=27), антиэстрогенной терапии (n=48), ВВА без онкологического анамнеза (n=53), контроль (n=35). Оценивали клинические симптомы, вагинальный pH, индекс вагинального здоровья (англ. vagina health index, VHI), толщину эпителия и уровни CitH3, MPO, CatG в плазме крови. Статистический анализ выполняли с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони и расчетом размера эффекта r .

Результаты. NETs-профиль был разным в зависимости от характера перенесенного лечения. Максимальные уровни CitH3 (0,65 [0,50–0,80] нг/мл), MPO (24 [18–30] нг/мл) и CatG (14 [12–16] нг/мл) выявлены у женщин после химиолучевой терапии. Антиэстрогенная терапия сопровождалась выраженной иммуновоспалительной активацией NETs, хирургическая менопауза – умеренной, ВВА без онкогинекологического анамнеза – минимальной. Межгрупповые различия между онкологическими группами и контрольной группой были статистически значимы ($p < 0,005$) с крупным размером эффекта по критерию Манна–Уитни ($r \geq 0,50$).

Заключение. ВВА после противоопухолевой терапии характеризуется различными иммуновоспалительными фенотипами, которые отражаются в специфических NETs-профилях. CitH3, MPO и CatG могут рассматриваться как патогенетически значимые маркеры, отражающие степень иммуновоспалительных изменений при ВВА, и быть кандидатами для дальнейших исследований, направленных на стратификацию пациенток и разработку персонифицированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

вульвовагинальная атрофия, нейтрофильные внеклеточные ловушки, цитруллинный гистон H3, миелопероксидаза, катепсин G, химиолучевая терапия, антиэстрогенная терапия, постменопауза

Для цитирования

Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Гридасова О.С., Бицадзе В.О., Иванов А.Е., Галкин В.Н., Макацария А.Д. Маркеры нейтрофильных внеклеточных ловушек как индикаторы тяжести вульвовагинальной атрофии после противоопухолевой терапии.

Neutrophil extracellular trap biomarkers as indicators of vulvovaginal atrophy severity after cancer treatment

A.G. Solopova¹, J.Kh. Khizroeva¹, O.S. Gridasova^{1,2}, V.O. Bitsadze¹, A.E. Ivanov³, V.N. Galkin³, A.D. Makatsariya¹

¹ Sechenov University (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russian Federation)

² Clinic “Real Trans Hair T” (6 3rd Rozhinskaya Str., Moscow 115191, Russian Federation)

³ Yudin City Clinical Hospital (18A bldg 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russian Federation)

Corresponding author: Olga S. Gridasova, e-mail: olga_s@bk.ru

ABSTRACT

Background. Vulvovaginal atrophy (VVA) following antitumor treatment is a common and clinically significant complication. At the same time, the immunoinflammatory mechanisms determining the severity and persistence of atrophic changes are yet to be sufficiently studied. The role of extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of genital tract mucosal damage remains virtually unexplored.

Objective: To evaluate blood levels of NET markers – citrullinated histone H3 (CitH3), myeloperoxidase (MPO), cathepsin G (CatG) – in various VVA phenotypes after antitumor therapy and to determine their significance as potential biomarkers of atrophy severity.

Material and methods. A cross-sectional comparative study enrolled 215 postmenopausal women divided into five groups as follows: VVA after surgical treatment (n=52), chemoradiotherapy (n=27), antiestrogenic therapy (n=48), VVA without a history of cancer (n=53), and control (n=35). Clinical symptoms, vaginal pH, vaginal health index (VHI), epithelial thickness, and plasma levels of CitH3, MPO, and CatG were evaluated. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney test with Bonferroni correction and calculation of the r effect size.

Results. The NETs profile varied depending on the nature of the treatment received. Maximum levels of CitH3 (0,65 [0,50–0,80] ng/ml), MPO (24 [18–30] ng/ml) и CatG (14 [12–16] ng/ml)

were found in women after chemoradiotherapy. Antiestrogenic therapy was accompanied by pronounced immunoinflammatory activation of NETs, while surgical menopause and VVA without a history of gynecological cancer were associated with moderate and minimal levels, respectively. Intergroup differences between the oncological groups and the control group were statistically significant ($p < 0.005$) with a large effect size according to the Mann–Whitney criterion ($r \geq 0.50$).

Conclusion. VVA after antitumor therapy is characterized by various immunoinflammatory phenotypes, which are reflected in specific NET profiles. CitH3, MPO, and CatG can be considered pathogenetically significant markers reflecting the degree of immunoinflammatory changes in VVA, thus representing candidates for further research aimed at patient stratification and the development of personalized therapy.

KEYWORDS

vulvovaginal atrophy, neutrophil extracellular traps, citrullinated histone H3, myeloperoxidase, cathepsin G, chemoradiotherapy, antiestrogen therapy, postmenopause

For citation

Solopova A.G., Khizroeva J.Kh., Gridasova O.S., Bitsadze V.O., Ivanov A.E., Galkin V.N., Makatsariya A.D. Neutrophil extracellular trap biomarkers as indicators of vulvovaginal atrophy severity after cancer treatment. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* / *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (4): [accepted manuscript] (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.350>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about the subject?
Вульвовагинальная атрофия (ВВА) – частое последствие противоопухолевого лечения	Vulvovaginal atrophy (VVA) is a common consequence of cancer treatment
Основное внимание при изучении ВВА ранее уделялось эстрогенной депривации и морфологическим изменениям слизистой	The primary focus in previous VVA research has been on estrogen deprivation and epithelial atrophy
Роль нейтрофильных внеклеточных ловушек (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) при ВВА практически не исследовалась	The role of neutrophil extracellular traps (NETs) in VVA has remained largely unexplored

Что нового дает статья?	What are the new findings?
Впервые показано, что ВВА после разных видов онкотерапии характеризуется разными иммуновоспалительными фенотипами	For the first time, the study identified distinct immunoinflammatory phenotypes of VVA after cancer treatment
Химиолучевая терапия вызывает максимальную NETs-активацию (цитруллиновый гистон H3, миелопероксидаза, катепсин G). Антиэстрогенная терапия сопровождается более высокой степенью NETs-активации в условиях гормональной депривации. «Чистая» постменопаузальная ВВА у женщин без онкологического анамнеза характеризуется минимальным повышением уровня NETs-маркеров в крови	Chemoradiotherapy induces the strongest NETs activation (citrullinated histone H3, myeloperoxidase, cathepsin G). Antiestrogen therapy is accompanied by a higher degree of NETs activation in conditions of estrogen deprivation. “Pure” postmenopausal VVA in women without a history of cancer shows only mild NETs elevation in blood
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?
NETs-маркеры могут использоваться для стратификации пациенток и выделения резистентных форм ВВА. Установлена основа для персонализированного выбора терапии в зависимости от иммуновоспалительного фенотипа	NETs biomarkers may serve as tools for patient stratification and identification of therapy-resistant VVA forms. The findings support personalized treatment approaches based on immunoinflammatory phenotyping
Полученные данные открывают возможности применения антиоксидантов, ингибиторов нетоза, антипротеаз и репаративных технологий	The data obtained provide rationale for the use of antioxidants, NETosis inhibitors, anti-protease agents, and mucosal repair strategies
Результаты исследования помогают оптимизировать подходы к лечению женщин после онкотерапии, когда стандартные методы часто недостаточны	The results contribute to improved management of women after cancer treatment, where conventional therapies show the lack of efficacy in many cases

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) является одним из наиболее частых и клинически значимых последствий гипоестрогенных состояний, включая как естественную постменопаузу, так и искусственную гормональную депривацию после противоопухолевого лечения [1–3]. До 70–90% женщин, перенесших химиолучевую терапию (ХЛТ) или антиэстрогенное лечение, испытывают выраженные симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома, включая сухость, жжение, диспареунию, нарушения вагинальной экосистемы и эпителиальную атрофию [4]. Эти изменения

существенно снижают качество жизни, сексуальное здоровье и нередко оказываются резистентными к стандартной терапии [2, 5–8].

Несмотря на клиническую значимость проблемы, механизмы, определяющие персистенцию и тяжесть атрофических изменений после онкотерапии, изучены недостаточно. Традиционно ВВА рассматривается преимущественно как следствие сниженной эстрогенной стимуляции тканей, приводящей к истончению эпителия, снижению васкуляризации, изменению вагинального pH и нарушению микробиоты [9, 10]. Однако данные последних лет свидетельствуют о том, что повреждение слизистой после ХЛТ, а также локальное воспаление при антиэстрогенной терапии не могут быть объяснены только дефицитом эстрогенов [11].

Растет интерес к роли врожденного иммунитета, в частности активации нейтрофилов, в патогенезе атрофических и воспалительных изменений слизистых [12]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), содержащие цитруллинированные гистоны H3 (англ. citrullinated histone H3, CitH3), миелопероксидазу (англ. myeloperoxidase, MPO) и сериновые протеазы, включая катепсин G (англ. cathepsin G, CatG), играют центральную роль в повреждении эпителия, усилении микрососудистой дисфункции и поддержании хронического воспаления. NETs широко изучены при поражении слизистых кишечника, респираторного и урогенитального тракта, однако данных об их роли при ВВА фактически нет [13–16].

Особое значение NETs могут иметь у женщин, перенесших ХЛТ, поскольку радиация и цитотоксические методы лечения вызывают выраженный выброс внеклеточных ловушек, усиливая локальное воспаление, нарушая репарацию тканей и снижая функциональную регенерацию эпителия. Антиэстрогенная терапия также ассоциирована с повышенной активацией нейтрофилов и усилением продукции провоспалительных цитокинов, что может способствовать NETs-опосредованному повреждению слизистой [17]. Эти данные формируют предпосылки для изучения NETs как возможного звена патогенеза ВВА.

Цель – оценить уровень NETs-маркеров (CitH3, MPO, CatG) в крови при различных фенотипах ВВА после противоопухолевой терапии и определить их значение как потенциальных биомаркеров тяжести атрофии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Дизайн исследования / Study design

Проведено поперечное сравнительное исследование с включением пяти групп (от здоровых постменопаузальных женщин до различных фенотипов ВВА, в т.ч. ВВА после противоопухолевой терапии) с оценкой уровней ключевых NETs-маркеров.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Использовали следующие критерии включения:

- женский пол;
- возраст 40–70 лет;
- наличие в анамнезе противоопухолевого лечения (соответственно группе);
- подтвержденная по шкале атрофии, клиническим симптомам и данным осмотра ВВА;
- согласие на участие и подписание информированного добровольного согласия.

Критерии исключения:

- текущая инфекция половых путей до терапии;
- аутоиммунные и системные воспалительные заболевания;
- тяжелые сопутствующие болезни в фазе декомпенсации;
- прием системной гормональной терапии в последние 3 мес (кроме антиэстрогенной терапии в 3-й группе);
- онкологический рецидив или прогрессирование опухоли.

Группы обследованных / Study group

Участвовавшие в исследовании женщины в постменопаузе были разделены на пять групп:

- с ВВА после радикального хирургического лечения (1-я группа, n=52);
- с ВВА после ХЛТ (2-я группа, n=27);
- с ВВА на фоне антиэстрогенной терапии (3-я группа, n=48);
- с ВВА без онкологического анамнеза (4-я группа, n=53);
- контрольная группа – без ВВА и онкологического анамнеза (5-я группа, n=35).

Во всех группах проводили оценку клинического состояния, вагинального pH, индекса вагинального здоровья (англ. vagina health index, VHI), а также выполняли забор венозной крови для определения биомаркеров NETs.

Клиническое обследование / Clinical examination

Клиническое состояние

Клиническое состояние пациенток оценивали в ходе очного визита, включавшего следующие опции:

- сбор жалоб с использованием стандартизированного перечня симптомов ВВА (сухость влагалища, жжение, зуд, диспареуния, дизурические явления, снижение эластичности тканей, чувство стянутости или дискомфорта в покое);
- анализ акушерско-гинекологического анамнеза;
- оценка онкологического анамнеза (тип противоопухолевой терапии, сроки, дозы);
- оценка выраженности симптомов (сухость влагалища, диспареуния, жжение/дискомфорт во влагалище) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов¹;
- оценка менопаузального статуса, длительности гипоестрогенного периода;
- гинекологический осмотр на кресле с оценкой цвета слизистой, степени истончения эпителия, наличия микротрещин, субэпителиальных петехий, воспалительных изменений.

Оценку толщины слизистого слоя влагалища выполняли с использованием трансвагинального датчика частотой 5–9 МГц на ультразвуковом аппарате Voluson E8 (GE Healthcare, США).

Степень выраженности ВВА определяли на основании объективных признаков атрофии слизистой влагалища, включая состояние и толщину эпителия, выраженность складчатости, влажность, цвет слизистой, эластичность тканей и наличие контактной ранимости. В соответствии с выраженностью указанных признаков пациенток относили к категориям: норма, легкая, умеренная, умеренно-тяжелая или тяжелая атрофия.

Все данные фиксировали в индивидуальной регистрационной карте.

Оценка pH влагалища

Определение влагалищного pH проводили с помощью индикаторных pH-полосок с диапазоном 3,0–8,0. Оценку окраски выполняли в соответствии с цветовой шкалой производителя. Перед исследованием исключали введение любого геля, свечи, крема (отмена более чем за 24 ч).

Нормальный pH влагалища у репродуктивных женщин составляет 3,5–4,5 за счет лактобацилл и выработки молочной кислоты. У постменопаузальных женщин без ВВА pH

¹ Оценка по ВАШ применялась исключительно для субъективных симптомов и не использовалась для определения степени выраженности ВВА.

может быть немного выше – до 5,0, но остается стабильным и не сопровождается атрофией. Повышение влагалищного pH трактовали как маркер гипоестрогенного состояния: pH \geq 5,0 считали повышенным, pH \geq 5,5 – клинически значимым и соответствующим выраженной ВВА и нарушению вагинальной экосистемы.

Оценка VHI

Индекс ВВА определяли с помощью валидированной шкалы VHI. Показатель включает пять параметров, каждый оценивается от 1 до 5 баллов:

- эластичность слизистой;
- степень увлажненности;
- целостность эпителия / отсутствие петехий и микротрещин;
- вагинальная секреция (количество и характер);
- pH влагалища.

Интерпретация VHI: \leq 15 баллов – выраженная атрофия, 16–20 баллов – умеренная атрофия, $>$ 20 баллов – минимальные атрофические изменения. Суммарный показатель VHI рассчитывали как сумму баллов по всем пяти параметрам (диапазон 5–25 баллов) и использовали как основной клинический показатель тяжести атрофии и для сравнения между группами.

Лабораторные методы / Laboratory methods

Для исследования маркеров NETs использовали венозную кровь, полученную из периферической вены локтевого сгиба между 08:00 и 11:00.

В исследовании использовали плазму, стабилизированную K₂-EDTA². Данный тип образца является предпочтительным для анализа маркеров NETs, включая MPO-антиген, поскольку исключает искусственное высвобождение MPO при свертывании крови, характерное для сыворотки. Для каждой участницы забирали 6 мл венозной крови в вакуумную пробирку с K₂-EDTA. Исследование проводили в плазме, полученной по протоколу двойного центрифугирования.

Концентрацию CitH3 измеряли методом сэндвич-иммуноферментного анализа с использованием набора CitH3 (Clone 11D3) ELISA Kit (Cayman Chemical, США), каталожный номер 501620; референсные значения 0–5,00 нг/мл.

Определение MPO выполняли с помощью тест-систем MPO Human ELISA Kit (Hycult Biotech, Нидерланды), каталожный номер HK324; нормативные значения (здоровая взрослая популяция) 2,23–2,89 нг/мл.

² EDTA (англ. ethylene diamine tetra-acetic acid) – этилендиаминтетрауксусная кислота.

Уровень CatG определяли с использованием коммерческого набора AssayMax Human Cathepsin G ELISA Kit (AssayPro, США), каталожный номер EC3237-1; диапазон измерений 0,30–20,00 нг/мл. Валидированные референсные значения CatG для сыворотки крови в настоящее время не установлены, в связи с чем интерпретацию результатов проводили на основании межгрупповых сравнений.

Статистический анализ / Statistical analysis

Анализ полученных данных выполняли с помощью программного обеспечения StatTech версии 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1–Q3]). Для попарного сравнения количественных показателей между группами использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (критический уровень значимости после коррекции $p < 0,005$). В качестве меры эффекта рассчитывали коэффициент r ($r = Z / \sqrt{N}$), интерпретируя его как малый ($r \approx 0,10–0,29$), средний ($r \approx 0,30–0,49$) и крупный ($r \geq 0,50$).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Общая характеристика пациенток / Patient general characteristics

Клиническая характеристика пациенток представлена в **таблице 1**. Наблюдалось последовательное нарастание выраженности атрофических изменений от группы физиологического контроля к женщинам после онкологического лечения.

Таблица 1. Общая клинико-демографическая характеристика обследованных групп

Table 1. General clinical and demographic characteristics of the examined groups

Параметр / Parameter	1-я группа (BBA + хирургия) / Group 1 (VVA + surgery) (n=52)	2-я группа (BBA + ХЛТ) / Group 2 (VVA + CRT) (n=27)	3-я группа (BBA + АЭ) / Group 3 (BBA + AE) (n=48)	4-я группа (BBA без онкологии) / Group 4 (VVA without cancer) (n=53)	5-я группа (контроль) / Group 5 (control) (n=35)
Возраст, лет / Age, years, Me [Q1–Q3]	55 [52–58]	58 [55–61]	56 [53–59]	54 [51–57]	51 [48–54]
ИМТ, кг/м ² // BMI, kg/m ² , Me [Q1–Q3]	26,2 [24,5–29,1]	27,1 [25,3–31,0]	26,7 [24,8–30,2]	25,4 [23,6–27,8]	24,1 [22,8–26,0]

Время после менопаузы/терапии, лет // Time after menopause/therapy, years, Me [Q1–Q3]	5,0 [3,6–7,3]	7,1 [5,4–9,1]	6,3 [4,2–8,5]	4,2 [2,8–6,1]	–
Сухость влагалища, баллы (0–10) / Vaginal dryness, points (0–10), Me [Q1–Q3]	6 [5–7]	8 [7–9]	7 [6–8]	5 [4–6]	1 [0–2]
Диспареуния, баллы (0–10) / Dyspareunia, points (0–10), Me [Q1–Q3]	5,0 [4–6]	7,0 [6–8]	6,0 [5–7]	4,0 [3–5]	0,5 [0–1]
Жжение/дискомфорт во влагалище, баллы (0–10) // Burning/discomfort, points (0–10), Me [Q1–Q3]	4 [3–5]	6 [5–7]	5 [4–6]	3 [2–4]	0 [0–1]
Вагинальный pH / Vaginal pH, Me [Q1–Q3]	5,6 [5,2–6,0]	6,8 [6,3–7,2]	6,0 [5,6–6,5]	5,1 [4,8–5,5]	4,4 [4,2–4,7]
VHI, баллы (0–25) / VHI, points (0–25), Me [Q1–Q3]	13 [11–15]	8 [6–10]	11 [9–13]	16 [14–17]	22 [21–24]
Толщина слизистого слоя влагалища по ТВУЗИ, мм / Vaginal mucosal layer thickness (TVUS), mm, Me [Q1–Q3]	0,1 [0,1–0,2]	0,1 [0,1–0,1]	0,1 [0,1–0,2]	0,2 [0,2–0,2]	0,3 [0,2–0,3]
Микротрещины/петехии во влагалище, % // Microcracks/petechiae, %	35	63	48	22	0
Степень выраженности вульвовагинальной атрофии / The severity of atrophy	Умеренная / Moderate	Тяжелая / Severe	Умеренно-тяжелая / Moderate-severe	Легкая / Mild	Норма / Normal

Примечание. ВВА – вульвовагинальная атрофия; ХЛТ – химиолучевая терапия; АЭ – антиэстрогены; ИМТ – индекс массы тела; VHI (англ. vagina health index) – индекс вагинального здоровья; ТВУЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование.

Note. VVA – vulvovaginal atrophy; CRT – chemoradiotherapy; AE – antiestrogens; BMI – body mass index; VHI – vaginal health index); TVUS — transvaginal ultrasound.

Пациентки после ХЛТ демонстрировали наиболее щелочной вагинальный pH, минимальные значения VHI и наибольшее истончение эпителия, что сопровождалось максимальной частотой наличия микротрещин и выраженностью субъективных симптомов. У женщин после антиэстрогенной терапии и хирургической менопаузы данные показатели занимали промежуточное положение, тогда как при ВВА без онкологического анамнеза изменения соответствовали «чистой» гипоестрогении (показатели контрольной группы). Клинические данные отражают четкую зависимость тяжести атрофии от характера перенесенной терапии.

Маркеры NETs / NET biomarkers

Определение концентраций CitH3, MPO и CatG в крови у пациенток исследуемых групп (табл. 2) показало, что максимальная NETs-активация наблюдается при тяжелом повреждении тканей (ХЛТ), умеренная – при хронической эстрогенной депривации, связанной с лечением гормонозависимых опухолей, и минимальная – при физиологической постменопаузальной гипоестрогении без дополнительных повреждающих факторов.

Таблица 2. Числовые диапазоны маркеров внеклеточных ловушек нейтрофилов для различных фенотипов вульвовагинальной атрофии (Me [Q1–Q3]), нг/мл

Table 2. Numerical ranges of neutrophil extracellular traps markers for different vulvovaginal atrophy phenotypes (Me [Q1–Q3]), ng/ml

Группа / Group	CitH3 // CitH3	MPO // MPO	CatG // CatG
1-я группа (ВВА + хирургия) / Group 1 (VVA + surgery) (n=52)	0,50 [0,35–0,60]	14,00 [10,00–18,00]	9,00 [8,00–11,00]
2-я группа (ВВА + ХЛТ) / Group 2 (VVA + CRT) (n=27)	0,65 [0,50–0,80]	24,00 [18,00–30,00]	14,00 [12,00–16,00]
3-я группа (ВВА + АЭ) / Group 3 (VVA + AE) (n=48)	0,55 [0,40–0,70]	17,00 [12,00–22,00]	13,00 [10,00–15,00]
4-я группа (ВВА без онкологии) / Group 4 (VVA without cancer) (n=53)	0,22 [0,15–0,30]	7,50 [5,00–10,00]	6,00 [5,00–7,00]
5-я группа (контроль) / Group 5 (control) (n=35)	0,15 [0,10–0,20]	5,50 [3,00–7,00]	5,00 [4,00–6,00]

Примечание. ВВА – вульвовагинальная атрофия; ХЛТ – химиолучевая терапия; АЭ – антиэстрогены; CitH3 (англ. citrullinated histone H3) – цитруллиновый гистон H3; MPO (англ. myeloperoxidase – миелопероксидаза; CatG (англ. cathepsin G) – катепсин G.

Note. VVA – vulvovaginal atrophy; CRT – chemoradiotherapy; AE – antiestrogens; CitH3 – citrullinated histone H3; MPO – myeloperoxidase; CatG – cathepsin G.

Межгрупповой анализ показал, что наиболее выраженные различия уровней CitH3, MPO и CatG наблюдаются между пациентками с ВВА при онкологических заболеваниях (особенно после ХЛТ и на фоне антиэстрогенной терапии) и постменопаузальными

женщинами без ВВА, с крупным размером эффекта ($r \geq 0,5$) для всех маркеров. Различия между хирургической менопаузой и ВВА без онкоанамнеза носили крупный размер эффекта для CitH3 и МРО и средний – для CatG, тогда как между ХЛТ и антиэстрогенной терапией значимо отличались только уровни МРО, а профили CitH3 и CatG были сопоставимы (табл. 3).

Таблица 3. Межгрупповые сравнения по уровням маркеров внеклеточных ловушек нейтрофилов

Table 3. Intergroup comparisons of neutrophil extracellular traps marker levels

Сравнение групп / Group comparison	CitH3		MPO		CatG	
	p	r	p	r	p	r
Хирургия vs ХЛТ / Surgery vs CRT	0,002	0,34	<0,001	0,48	<0,001	0,45
Хирургия vs АЭ / Surgery vs AE	0,048	0,18	0,021	0,20	<0,001	0,42
Хирургия vs ВВА без онкологии / Surgery vs VVA without cancer	<0,001	0,52	<0,001	0,50	0,004	0,36
Хирургия vs Контроль / Surgery vs Control	<0,001	0,58	<0,001	0,55	<0,001	0,50
ХЛТ vs АЭ / CRT vs AE	0,015	0,22	0,003	0,32	0,278	0,08
ХЛТ vs ВВА без онкологии / CRT vs VVA without cancer	<0,001	0,60	<0,001	0,62	<0,001	0,60
ХЛТ vs Контроль / CRT vs Control	<0,001	0,65	<0,001	0,68	<0,001	0,66
АЭ vs ВВА без онкологии / AE vs VVA without cancer	<0,001	0,55	<0,001	0,58	<0,001	0,57
АЭ vs Контроль / AE vs Control	<0,001	0,60	<0,001	0,63	<0,001	0,62
ВВА без онкологии vs Контроль / VVA without cancer vs Control	0,012	0,24	0,039	0,21	0,061	0,14

Примечание. CitH3 (англ. citrullinated histone H3) – цитруллиновый гистон H3; МРО (англ. myeloperoxidase – миелопероксидаза; CatG (англ. cathepsin G) – катепсин G; ХЛТ – химиолучевая терапия; АЭ – антиэстрогены; ВВА – вульвовагинальная атрофия. Полужирным шрифтом выделены значения p, которые остаются значимыми после поправки Бонферрони ($p < 0,005$). Коэффициент r отражает размер эффекта для критерия Манна–Уитни (0,10-0,29 – малый, 0,30-0,49 – средний, $\geq 0,5$ – крупный).

Note. CitH3 – citrullinated histone H3; MPO – myeloperoxidase; CatG – cathepsin G; CRT – chemoradiotherapy; AE – antiestrogens; VVA – vulvovaginal atrophy. Bold indicates the p-values that remain significant after the Bonferroni correction ($p < 0.005$). The coefficient r reflects the effect size for the Mann–Whitney criterion (0.10-0.29 – small, 0.30-0.49 – medium, ≥ 0.5 – large).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В нашем исследовании впервые проведен комплексный анализ маркеров NETs (CitH3, MPO, CatG) у женщин с разными фенотипами ВВА, формирующейся после различных видов противоопухолевой терапии. Полученные данные демонстрируют четкую градиацию NETs-активации в зависимости от степени повреждения слизистой и характера перенесенного лечения: максимальный иммуновоспалительный ответ наблюдается после ХЛТ, выраженные изменения – при антиэстрогенной терапии, умеренные – после радикального хирургического лечения, минимальные – при ВВА без онкологического анамнеза. Контрольная группа демонстрировала физиологически низкие уровни NETs-маркеров.

Эти результаты поддерживают концепцию, согласно которой NETs являются чувствительным биомаркером хронического микрососудистого повреждения, локального воспаления и нарушенной репарации, лежащих в основе ВВА в условиях онкологического анамнеза. Полученные данные перекликаются с современными представлениями о роли нетоза в повреждении слизистых оболочек различной локализации, включая кишечник, полость рта и респираторный тракт [12, 18, 19].

Роль NETs в патогенезе повреждения слизистых структур хорошо подтверждена в исследованиях других локализаций [20]. Однако существует лишь ограниченное число работ, рассматривающих NETs в контексте генитального тракта [21, 22]. В основном NETs изучены при хроническом вагините, бактериальном вагинозе, воспалительных состояниях генитального тракта и при раневом процессе слизистых оболочек [16, 23]. Показано, что CitH3 и MPO являются наиболее чувствительными маркерами активации NETs, отражающими степень локального воспаления. Большинство публикаций, посвященных ВВА и генитоуринарному менопаузальному синдрому, рассматривают состояние преимущественно через призму эстрогенной депривации, анатомо-гистологических изменений и микробиоты [10], но не затрагивают иммунологическую природу ВВА. Даже работы, изучающие ВВА у женщин после рака молочной железы, фокусируются в первую очередь на проблемах выбора безопасной терапии [24, 25], а не на механизмах, приводящих к повреждению слизистой. В нашем исследовании показано, что даже ВВА без онкоанамнеза сопровождается умеренной NETs-активацией, что соответствует данным о роли локального воспаления при естественной гипоестрогении [5]. Однако у пациенток после противоопухолевой терапии NETs-ответ был значительно выше, что подчеркивает влияние внешних повреждающих факторов [26–29].

Международные данные подтверждают, что лучевая терапия вызывает мощный NETs-ответ. В исследованиях на моделях кишечной и вагинальной слизистой показано, что радиация индуцирует выброс MPO, нейтрофильной эластазы и CitH3, способствуя

хроническому воспалению, эпителиальной атрофии и ухудшению репарации [30, 31]. Кроме того, NETs усиливают эндотелиальную дисфункцию и нарушают микроциркуляцию, что также описано в контексте радиационного повреждения тканей. Наши данные согласуются с этими результатами: максимальная выраженность NETs-ответа выявлена при наиболее тяжелом повреждении (радиационное воздействие), что соответствует универсальной закономерности «чем сильнее повреждение ткани – тем выше уровень NETs».

Антиэстрогенная терапия (ингибиторы ароматазы, тамоксифен) сопровождается глубоким снижением уровня эстрогенов и развитием хронического локального воспаления. Есть работы, в которых показано, что эстрогенная депривация увеличивает активацию NETs [32] через усиление продукции интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [33], что приводит к ухудшению состояния вагинальной слизистой у выживших после рака молочной железы. Наши данные о значительной NETs-активации при антиэстрогенной терапии полностью соответствуют этим наблюдениям.

Перспективы терапии / Prospects for therapy

С учетом выявленного повышения CatG, MPO и CitH3 перспективными представляются таргетные противовоспалительные средства, ориентированные на конкретные иммуновоспалительные фенотипы ВВА.

Антиоксидантная терапия

Антиоксидантная терапия направлена на снижение активных форм кислорода (АФК) и подавление формирования NETs. ХЛТ индуцирует выраженный окислительный стресс, являющийся ключевым триггером NETs-активации. Антиоксиданты могут снижать образование АФК, уменьшать нетоз и способствовать восстановлению эпителиального барьера [34–36].

Перспективные агенты:

- N-ацетилцистеин уменьшает нетоз и производство MPO;
- мелатонин снижает окислительный стресс и стимулирует репарацию;
- витамин D подавляет нейтрофильную активацию;
- полифенолы (ресвератрол, эпигаллокатехин) обладают анти-NETs свойствами.

Особенно полезна такая терапия при фенотипах ВВА после ХЛТ и антиэстрогенов (максимальная NETs-активация).

Ингибиторы нетоза и сериновых протеаз нейтрофилов

Эти таргетные средства, направленные на нейтрофильные протеазы или процесс нетоза, могут уменьшать воспаление и улучшать репарацию [37, 38].

Перспективные подходы:

- PAD4-ингибиторы блокируют цитруллинирование гистонов и образование NETs;
- локальная или системная дезоксирибонуклеаза I расщепляет внеклеточную ДНК NETs;
- колхицин в низких дозах подавляет формирование NETs в экспериментальных моделях;
- босвеллия (*Boswellia serrata*) является натуральным ингибитором катепсина G, нейтрофильной эластазы и ядерного фактора каппа B;
- ингибиторы нейтрофильной эластазы разрабатываются для мукозитов и воспаления слизистых.

Особенно полезна такая терапия при ХЛТ (высокие MPO, CitH3, CatG), антиэстрогенных формах ВВА (нетоз + ФНО-α).

Локальная противовоспалительная и репаративная терапия

Высокие уровни MPO, катепсина G и ФНО-α указывают на выраженное локальное воспаление, что оправдывает применение средств, улучшающих репарацию и уменьшающих повреждение эпителия [39]. Учитывая, что сериновые протеазы нейтрофилов (нейтрофильная эластаза, CatG) – ключевые медиаторы воспалительного повреждения кожи, которые участвуют в патогенезе заболеваний, таких как псориаз, и что ингибирование этих протеаз в доклинических моделях (например, с помощью севелестата) [40] приводит к выраженному снижению воспаления, уменьшению гиперплазии эпидермиса и улучшению гистологической картины, представляется логичным рассмотреть топические антипротеазы как перспективные средства для снижения NETs-опосредованного повреждения эпителия слизистой [41].

В дополнение, учитывая репаративные свойства гелей с гиалуроновой кислотой и декспантенолом, а также хорошо зарекомендовавшие себя противовоспалительные и антибактериальные кремы на основе метронидазола или клиндамицина (например, при розацеа, вагинитах), можно выдвинуть гипотезу, что комбинированные схемы (ингибиторы сериновых протеаз + репаративный/антибактериальный гель) могут быть эффективны для восстановления слизистой и эпителия, снижения воспаления.

Перспективные средства:

- гели с гиалуроновой кислотой и декспантенолом;
- топические антипротеазы (ингибиторы CatG / нейтрофильной эластазы);

- краткие курсы локальных стероидов при выраженном воспалении;
- противовоспалительные кремы на основе метронидазола, клиндамицина;
- анти-ФНО- α кремы.

Особенно полезна такая терапия при ХЛТ (стойкая воспалительная атрофия), антиэстрогенной терапии (хроническое воспаление, сухость, микротрещины).

Восстановление влияния эстрогенов

Эстрогены подавляют нетоз, улучшают микроциркуляцию и восстанавливают эпителий [41, 42].

Варианты терапии:

- локальные эстрогены;
- вагинальный дегидроэпиандростерон (прамистерон) безопаснее при онкологическом анамнезе [43];
- оспемифен (системный) разрешен многим выжившим после рака молочной железы) [45, 46];
- лазерная/радиочастотная терапия улучшает ангиогенез и является промоутером синтеза коллагена [47].

Особенно полезна такая терапия при хирургической менопаузе, ВВА без онкологических анамнезов, антиэстрогенных формах (при оцененной онкобезопасности альтернативных методов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Наши результаты впервые показывают, что наиболее выраженные изменения в уровне биомаркеров NETs выявлены у женщин после ХЛТ. Антиэстрогенная терапия сопровождается сочетанием эстрогенной депривации и усиления нетоза. Хирургическая менопауза характеризуется умеренной NETs-активацией. Даже при отсутствии онкологического анамнеза ВВА не является полностью «неиммунным» состоянием, о чем свидетельствуют умеренно повышенные относительно значений контрольной группы уровни NETs-маркеров.

Эти данные указывают на то, что ВВА после различных видов противоопухолевой терапии – это не единое состояние, а набор иммуновоспалительных фенотипов, каждый из которых требует дифференцированного, патогенетически обоснованного подхода к терапии. NETs-маркеры потенциально могут служить инструментом стратификации пациенток, прогнозирования резистентных форм атрофии и выбора оптимальной комбинации терапевтических подходов, включая антиоксиданты, модуляторы воспаления,

препараты, влияющие на NETs, локальные средства для восстановления микроциркуляции и эпителиальной регенерации, а также альтернативные методы восстановления у женщин с онкологическим анамнезом.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 13.11.2025 В доработанном виде: 10.12.2025 Принята к печати: 19.12.2025 Опубликована онлайн: 23.12.2025	Received: 13.11.2025 Revision received: 10.12.2025 Accepted: 19.12.2025 Published online: 23.12.2025
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interest
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Согласие пациентов	Patient consent
Получено	Obtained
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик olga_s@bk.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к ним	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox olga_s@bk.ru . In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sarmento A.C.A., Costa A.P.F., Vieira-Baptista P., et al. Genitourinary syndrome of menopause: epidemiology, physiopathology, clinical manifestation and diagnostic. *Front Reprod Health*. 2021; 3: 779398. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.779398>.

2. Wasnik V.B., Acharya N., Mohammad S. Genitourinary syndrome of menopause: a narrative review focusing on its effects on the sexual health and quality of life of women. *Cureus*. 2023; 15 (11): e48143. <https://doi.org/10.7759/cureus.48143>.

3. Гридасова О.С. Роль личной гигиены в ведении пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Реабилитология*. 2025; 3 (1): 22–8. <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2025.29>.

Gridasova O.S. Role of personal hygiene in managing patients with vulvovaginal atrophy. *Reabilitologia / Journal of Medical Rehabilitation*. 2025; 3 (1): 22–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2025.29>.

4. Cox P., Panay N. Vulvovaginal atrophy in women after cancer. *Climacteric*. 2019; 22 (6): 565–71. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1643180>.

5. Shifren J.L., Gass M.L.S. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014; 21 (10): 1038–62. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000319>.

6. Ампилогова Д.М., Солопова А.Г., Блинов Д.В. и др. Эффективность реабилитации при вульвовагинальной атрофии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (2): 200–11. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.258>.

Ampilogova D.M., Solopova A.G., Blinov D.V., et al. The effectiveness of rehabilitation in vulvovaginal atrophy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (2): 200–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.258>.

7. Воробьев А.В., Гаджиева А.Б., Сон Е.А. Влияние реабилитационной программы на уровень магния у женщин с вульвовагинальной атрофией в хирургической менопаузе. *Реабилитология*. 2024; 2 (4): 336–43. <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2024.25>.

Vorobev A.V., Hajiyeva A.B., Son E.A. Effect of a rehabilitation program on magnesium levels in women with vulvovaginal atrophy in surgical menopause. *Reabilitologia / Journal of Medical Rehabilitation*. 2024; 2 (4): 336–43 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2024.25>.

8. Гридасова О.С., Солопова А.Г., Румянцева Е.И. и др. Современные подходы к лечению вульвовагинальной атрофии у женщин с гинекологическим раком и раком молочных желез. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и*

фармакоэпидемиология. 2025; 18 (2): 284–93. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.314>.

Gridasova O.S., Solopova A.G., Rumyantseva E.I., et al. Current approaches to the treatment of vulvovaginal atrophy in women with gynecological and breast cancer. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (2): 284–93 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.314>.

9. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27 (9): 976–92. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.

10. Portman D.J., Gass M.L. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014; 79 (3): 349–54. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.013>.

11. Narutytė R., Žukienė G., Bartkevičienė D. Vulvovaginal atrophy following treatment for oncogynecologic pathologies: etiology, epidemiology, diagnosis, and treatment options. *Medicina*. 2024; 60 (10): 1584. <https://doi.org/10.3390/medicina60101584>.

12. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18 (2): 134–47. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>.

13. Wang H., Kim S.J., Lei Y., et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease. *Sig Transduct Target Ther*. 2024; 9 (1): 235. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01933-x>.

14. Barr F.D., Ochsenbauer C., Wira C.R., et al. Neutrophil extracellular traps prevent HIV infection in the female genital tract. *Mucosal Immunol*. 2018; 11 (5): 1420–8. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0045-0>.

15. Moreno de Lara L., Werner A., Borchers A., et al. Aging dysregulates neutrophil extracellular trap formation in response to HIV in blood and genital tissues. *Front Immunol*. 2023; 14: 1256182. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1256182>.

16. Zambrano F., Melo A., Rivera-Concha R., et al. High presence of NETotic cells and neutrophil extracellular traps in vaginal discharges of women with vaginitis: an exploratory study. *Cells*. 2022; 11 (20): 3185. <https://doi.org/10.3390/cells11203185>.

17. Гридасова О.С., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г. и др. Оценка уровня фактора роста эндотелия сосудов в крови пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Акушерство,*

гинекология и репродукция. 2025; 19 (5): 727–36. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.684>.

Gridasova O.S., Khizroeva J.Kh., Solopova A.G., et al. Assessing blood vascular endothelial growth factor level in patients with vulvovaginal atrophy. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025; 19 (5): 727–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.684>.

18. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303 (5663): 1532–5. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.

19. Hidalgo A., Libby P., Soehnlein O., et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology. *Cardiovasc Res*. 2022; 18 (13): 2737–53. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab329>.

20. Yu S., Liu J., Yan N. Endothelial dysfunction induced by extracellular neutrophil traps plays important role in the occurrence and treatment of extracellular neutrophil traps-related disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (10): 5626. <https://doi.org/10.3390/ijms23105626>.

21. Amirlatifi S., Forouzin S., Sadati E., et al. Ovarian cancer, neutrophil hitchhiking, and NETs: unraveling their role in pathogenesis and management. *Med Oncol*. 2025; 42 (8): 302. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02860-9>.

22. Obeagu E.I., Obeagu G.U. Exploring neutrophil functionality in breast cancer progression: a review. *Medicine*. 2024; 103 (13): e37654. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037654>.

23. Yano J., Fidel P.L. Impaired neutrophil extracellular trap-forming capacity contributes to susceptibility to chronic vaginitis in a mouse model of vulvovaginal candidiasis. *Infect Immun*. 2024; 92 (3): e0035023. <https://doi.org/10.1128/iai.00350-23>.

24. Lubián López D.M. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: an update. *World J Clin Oncol*. 2022; 13 (2): 71–100. <https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i2.71>.

25. Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018; 25 (6): 596–608. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001121>.

26. Асланова З.Д., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г. и др. Клиническое значение определения внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин с онкогинекологическими заболеваниями. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (6): 751–68. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.447>.

Aslanova Z.D., Khizroeva J.Kh., Solopova A.G., et al. Clinical significance of determining neutrophil extracellular traps in women with oncogynecological neoplasms. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (6): 751–68 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.447>.

27. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Концепция тромбовоспаления как основы тромботических осложнений, прогрессии опухоли и метастазирования у онкогинекологических больных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024; 18 (4): 450–63. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.542>.

Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., et al. The concept of thromboinflammation underlying thrombotic complications, tumor progression and metastasis in gynecological cancer patients. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024; 18 (4): 450–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.542>.

28. Хизроева Д.Х., Асланова З.Д., Солопова А.Г. и др. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в прогрессии рака и развитии тромбозов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024; 18 (1): 55–67. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.475>.

Khizroeva J.Kh., Aslanova Z.D., Solopova A.G., et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression and thrombosis development. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024; 18 (1): 55–67 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.475>.

29. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г. и др. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024; 18 (1): 96–111. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489>.

Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Solopova A.G., et al. The role of the microenvironment in tumor growth and spreading. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024; 18 (1): 96–111 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489>.

30. Mowery Y.M., Luke J.J. NETosis impact on tumor biology, radiation, and systemic therapy resistance. *Clin Cancer Res*. 2024; 30 (18): 3965–67. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1363>.

31. Teixeira A., Garasa S., Ochoa M.C., et al. Low-dose ionizing γ -radiation elicits the extrusion of neutrophil extracellular traps. *Clin Cancer Res*. 2024; 30 (18): 4131–42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-3860>.

32. Patel D., Dodd W.S., Lucke-Wold B., et al. Neutrophils: novel contributors to estrogen-dependent intracranial aneurysm rupture via neutrophil extracellular traps. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12 (21): e029917. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029917>.

33. Shu Q., Zhang N., Liu Y., et al. IL-8 triggers neutrophil extracellular trap formation through an nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase- and mitogen-activated protein kinase pathway-dependent mechanism in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023; 64 (13): 19. <https://doi.org/10.1167/iovs.64.13.19>.
34. de Mattos T.R.F., Formiga M.A. Jr., Saraiva E.M. Resveratrol prevents the release of neutrophil extracellular traps (NETs) by controlling hydrogen peroxide levels and nuclear elastase migration. *Sci Rep*. 2024; 14 (1): 9107. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59854-2>.
35. Nijat D., Zhao Q., Abdurixit G., et al. An up-to-date review of traditional chinese medicine in the treatment of atherosclerosis: components, mechanisms, and therapeutic potentials. *Phytother Res*. 2025; 39 (8): 3709–35. <https://doi.org/10.1002/ptr.70037>.
36. Huang J., Hong W., Wan M., Zheng L. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases. *MedComm* (2020). 2022; 3 (3): e162. <https://doi.org/10.1002/mco2.162>.
37. Yadav R., Momin A., Godugu C. DNase based therapeutic approaches for the treatment of NETosis related inflammatory diseases. *Int Immunopharmacol*. 2023; 124 (Pt A): 110846. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110846>.
38. Yao W., Chen J., Wu S., et al. ONO-5046 suppresses reactive oxidative species-associated formation of neutrophil extracellular traps. *Life Sci*. 2018; 210: 243–50. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.008>.
39. Franceschin L., Guidotti A., Mazzetto R., et al. Repurposing historic drugs for neutrophil-mediated inflammation in skin disorders. *Biomolecules*. 2024; 14 (12): 1515. <https://doi.org/10.3390/biom14121515>.
40. Zhukov A.S., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V., et al. Preclinical efficacy investigation of human neutrophil elastase inhibitor sivelestat in animal model of psoriasis. *Skin Health Dis*. 2021; 2 (2): e90. <https://doi.org/10.1002/ski2.90>.
41. Mutua V., Gershwin L.J. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61 (2): 194–211. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08804-7>.
42. Pérez-López F.R., Phillips N., Vieira-Baptista P., et al. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37 (8): 746–52. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1943346>.
43. Cucinella L., Tiranini L., Cassani C., et al. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: current perspectives on the role of laser therapy. *Int J Womens Health*. 2023; 15: 1261–82. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S414509>.

44. Labrie F., Archer D.F., Koltun W., et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016; 23 (3): 243–56. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000571>.
45. Lilue M., Palacios S., Del Carmen Pingarrón Santofimia M. Experience with ospemifene in patients with vulvar and vaginal atrophy and a history of breast cancer: case studies. *Drugs Context*. 2020; 9: 2020-3-4. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-3-4>.
46. Villa P., Cassani C., Nappi R.E., et al. Quality of life and satisfaction with ospemifene for treating vulvovaginal atrophy in breast cancer survivors: six-month results from the PatiEnt SatisfactiON StudY (PEONY). *Clin Breast Cancer*. 2025; 25 (8): 782–91.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2025.08.001>.
47. Arroyo C. Fractional CO₂ laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health*. 2017; 9: 591–5. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S136857>.

Сведения об авторах / About the authors

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., проф. / *Antonina G. Solopova*, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. WoS ResearcherID: Q-1385-2015. Scopus Author ID: 6505479504. eLibrary SPIN-code: 5278-0465.

Гридадова Ольга Сергеевна / *Olga S. Gridasova* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-6018>.

Хизроева Джамиля Хизроевна, д.м.н., проф. / *Jamilya Kh. Khizroeva*, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. WoS ResearcherID: F-8384-2017. Scopus Author ID: 57194547147. eLibrary SPIN-code: 8225-4976. E-mail: jamatotu@gmail.com.

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., проф., проф. РАН / *Victoria O. Bitsadze*, Dr. Sci. Med., Prof., Prof. of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. WoS ResearcherID: F-8409-2017. Scopus Author ID: 6506003478. eLibrary SPIN-code: 5930-0859.

Иванов Александр Евгеньевич, к.м.н. / *Aleksandr E. Ivanov*, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-3144>.

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф. / *Галкин Всеволод Николаевич*, д.м.н., проф. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>. eLibrary SPIN-code: 3148-4843.

Макацария Александр Давидович, д.м.н., проф., академик РАН / *Alexander D. Makatsariya*,
Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>.
WoS ResearcherID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 57222220144. eLibrary SPIN-code:
7538-2966.