

© ГАРМАНОВА Т. Н., АГАПОВ М. А., МАРКАРЬЯН Д. Р., ВАРЛАМОВА А. В.

УДК 616.345

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-30-36

## Клеточно-молекулярные механизмы рецидива колоректального рака при несостоятельности анастомоза

Т. Н. Гарманова, М. А. Агапов, Д. Р. Маркаръян, А. В. Варламова

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва 119991, Российская Федерация

**Резюме.** Несостоятельность анастомоза – серьезное осложнение хирургического лечения колоректального рака. Установлено, что помимо влияния на краткосрочные результаты лечения, несостоятельность анастомоза также повышает вероятность рецидива колоректального рака. Цель данного исследования – анализ патогенетических звеньев влияния несостоятельности анастомоза на рецидив онкологического процесса. Проведен обзор литературы, посвященный изучению механизмов этого влияния, по следующим базам данных: PubMed, MEDLINE в период с 2017 по 2022 г. Особое внимание уделено влиянию медиаторов воспаления, нетоза, среднего объема тромбоцитов и ширины распределения тромбоцитов. Детальное понимание этих механизмов позволит оптимизировать тактику лечения и послеоперационного ведения больных колоректальным раком.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, несостоятельность анастомоза, медиаторы воспаления, нетоз, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Гарманова ТН, Агапов МА, Маркаръян ДР, Варламова АВ. Клеточно-молекулярные механизмы рецидива колоректального рака при несостоятельности анастомоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(4):30-36. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-30-36

## Cellular and molecular mechanisms of colorectal cancer recurrence in anastomotic leakage

T. N. Garmanova, M. A. Agapov, D. R. Markaryan, A. V. Varlamova

Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russian Federation

**Abstract.** Anastomotic leakage is a serious complication of surgical treatment of colorectal cancer. In addition to affecting short-term treatment outcomes, anastomotic leakage has also been found to increase the likelihood of colorectal cancer recurrence. The purpose of this study is to analyse the pathogenetic links in the influence of anastomotic leakage on the recurrence of the oncological process. A review of the literature was carried out using the following databases: PubMed, MEDLINE for the period from 2017 to 2022. Particular attention was devoted to the influence of inflammatory mediators, NETosis, mean platelet volume and platelet distribution width. Detailed understanding of these mechanisms will allow optimising the tactics of treatment and postoperative management of colorectal cancer patients.

**Key words:** colorectal cancer, anastomotic leakage, inflammatory mediators, NETosis, mean platelet volume, platelet distribution width.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Garmanova TN, Agapov MA, Markaryan DR, Varlamova AV. Cellular and molecular mechanisms of colorectal cancer recurrence in anastomotic leakage. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):30-36. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-30-36

### Введение

Колоректальный рак (КРР) – третий по распространенности рак, золотым стандартом лечения которого считается хирургический метод. Несостоятельность кишечного анастомоза (НА) остается самым серьезным осложнением после оперативного лечения КРР. НА повышает вероятность повторного хирургического вмешательства и послеоперационную смертность. Но помимо неблагоприятного влияния на краткосрочные результаты, в ряде исследований было доказано, что НА также повышает вероятность рецидива КРР и снижает общую и безрецидивную выживаемость.

В исследовании Аkyol et al. частота рецидива в течение 25 месяцев после хирургического вмешательства

повышалась в группе пациентов с НА в 2,5 раза по сравнению с пациентами без НА (46,9 % и 18,5 % соответственно) [1]. В метаанализе A. Mirnezami et al. было установлено, что НА увеличивает риск локального рецидивирования в 2 раза и вероятность смерти от КРР на 75 % [2]. В метаанализах W. Ramphal et al. и L. Ma et al. было установлено, что НА повышает частоту местного рецидивирования и имеет неблагоприятное влияние на общую, раково-специфическую и безрецидивную выживаемость, однако не было выявлено ее влияния на отдаленное метастазирование [3, 4]. В систематическом обзоре и мета-анализе результатов лечения 21902 пациентов, включенных в 21 исследование, у больных с несостоятельностью анастомоза был выявлен вдвое больший риск локального

рецидивирования и увеличение на 75 % вероятности смерти от колоректального рака по сравнению с теми, у кого анастомоз был состоятелен [5]. Таким образом, в исследованиях разных лет доказано, что НА имеет неблагоприятное влияние на онкологические результаты лечения больных колоректальным раком. Целью данного литературного обзора является описание возможных механизмов влияния НА на рецидив КРР.

#### *Соотношение Th1/Th2*

Несостоятельность анастомоза в некоторых случаях приводит к развитию интраабдоминальной инфекции и системной воспалительной реакции (СВР). В этой ситуации последствия СВР могут способствовать рецидивированию. Доказано, что СВР имеет негативное влияние на общую и раково-специфическую выживаемость при КРР [6]. СВР, особенно в контексте послеоперационной травмы, приводит к смещению иммунного ответа в сторону Th2-типа, то есть в сторону преобладания гуморального иммунитета над клеточным, и к иммуносупрессии. При этом увеличивается секреция таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Доминирование Th2-типа иммунного ответа связано со сниженной противоопухолевой защитой, так как Th2-цитокины снижают секрецию IFN-гамма и IL-12, и, следовательно, препятствуют клеточному иммунному ответу, опосредованному цитотоксичными лимфоцитами (CTL) и натуральными киллерами (NK). Помимо этого, Th2-цитокины снижают экспрессию главного комплекса гистосовместимости на поверхности опухолевых клеток, что препятствует активации противоопухолевого иммунного ответа [7].

#### *Влияние медиаторов воспаления*

Медиаторы воспаления, в большом количестве экспрессируемые при СВР, могут существенно влиять на свойства опухолевых клеток, такие как пролиферация, миграция и инвазивность. Однако возникает закономерный вопрос об источнике опухолевых клеток после радикального хирургического удаления опухоли. После операции опухолевые клетки обнаруживаются в просвете кишки и на линии швов при формировании анастомоза [8, 9], а также и в системном кровотоке [10]. Несостоятельность анастомоза может привести к внепросветной имплантации опухолевых клеток, что увеличивает вероятность местного рецидива. T. Sueda et al. показали, что частота местного рецидива у пациентов с КРР с несостоятельностью анастомоза выше, чем у больных без несостоятельности анастомоза [11].

Именно эти клетки и могут стать источником рецидива. Один из механизмов влияния медиаторов воспаления на «оставшиеся» опухолевые клетки заключается в активации IL-6/STAT3-сигнального пути. IL-6 – провоспалительный цитокин, уровень

которого повышается в ответ на повреждение тканей и инфекцию [12], в частности и в ответ на НА. IL-6, помимо этого, способствует пролиферации раковых клеток при КРР, влияя на клеточный цикл [13]. IL-6 соединяется со своим рецептором IL-6R и сигналом-преобразующим гликопротеином gp130. Этот комплекс активирует Янус-киназу и дальнейшую димеризацию белка STAT3, который перемещается в ядро и регулирует транскрипцию генов [14]. Одним из таких генов является ген белка с-Мус. Белок с-Мус является протоонкогеном, регулирующим клеточный цикл. Повышение уровня белка с-Мус коррелирует с ухудшением прогноза лечения КРР [15]. Помимо белка с-Мус сигнальный путь IL-6/STAT3 влияет на экспрессию циклина D1, который также участвует в регуляции клеточного цикла. Негативное влияние экспрессии циклина D1 на прогноз КРР также было доказано [16].

Помимо влияния на клеточный цикл, IL-6/STAT3-сигнальный путь влияет на выживаемость раковых клеток путем ингибирования апоптоза. Этот механизм осуществляется через увеличение экспрессии анти-апоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xl, а также белка сурвивина [13]. Более того, STAT3 повышает экспрессию VEGF-фактора, который стимулирует ангиогенез, в том числе и в опухоли [17]. Новообразованные сосуды обеспечивают опухолевые клетки питательными веществами и кислородом, что способствует активному росту опухоли и метастазированию. Есть теории, в которых описано, что механизмы эпителиально-мезенхимального перехода запускаются в условиях гипоксии. IL-6/STAT3-сигнальный путь приводит к увеличению экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP-2 и -9 и белка соединительной ткани виментина, но снижает уровень экспрессии E-кадгерина. Изменение содержания этих белков приводит к активации эпителиально-мезенхимального перехода, что увеличивает инвазивность опухолевых клеток [18]. Все эти влияния IL-6/STAT3-сигнального пути способствуют прогрессированию опухоли и повышают вероятность рецидива при НА.

Другим важным цитокином, влияющим на рецидив КРР после НА, является IL-22. IL-22 продуцируется гранулоцитами, скапливающимися в очаге инфекции, и стимулирует клеточную пролиферацию, миграцию клеток кишечного эпителия и продуцирование слизи. Этот интерлейкин также активирует STAT3, NF-κB, ERK1/2-сигнальные пути, что ведет к клеточной пролиферации и ингибированию апоптоза по механизмам, рассмотренным ранее [19]. Помимо этого, IL-22 повышает синтез реактивных молекул NO, которые повреждают нити ДНК, что также способствует канцерогенезу [20]. Рецепторы

IL-22, IL-22R в большом количестве экспрессируются на поверхности клеток эпителиальных крипт, именно поэтому этот цитокин имеет такое важное значение в развитии КРР. Эндогенный ингибитор IL-22R, растворимый рецептор IL-22BP, предотвращает активацию мембранного IL-22R, что приводит к предотвращению процесса регенерации, вызванного IL-22. Соответственно, сниженная экспрессия IL-22BP может способствовать развитию КРР за счет поддержания неконтролируемой пролиферации эпителия [21]. Существуют исследования, изучающие возможность использования мРНК IL-22BP в генной терапии КРР [22].

Помимо IL-6 и IL-22 существенное влияние на канцерогенез КРР оказывают такие провоспалительные цитокины, как семейство IL-1, IL-8 и другие. Эти медиаторы воспаления также влияют на клеточный цикл, ингибируют апоптоз, способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу [19].

#### *Влияние нейтрофилов и нетоза*

Лейкоцитоз за счет повышения уровня нейтрофилов – типичная реакция на инфекционные процессы, в частности на наличие НА. Более того, прогностическая значимость в диагностике НА уровня лейкоцитоза составляет 0,749 [23]. Нейтрофилы в ходе иммунного ответа способны продуцировать активные формы кислорода и азота, разрушающие нити ДНК и вызывающие генетическую нестабильность. Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП-9), выделяемая нейтрофилами, способствует ангиогенезу. Нейтрофилы могут влиять на созревание наивных CD4+Т-клеток, направляя их в сторону дифференцировки регуляторных Т-клеток (Treg). Treg являются иммуносупрессорными клетками, подавляющими противоопухолевый иммунитет [24].

Еще одним механизмом канцерогенеза является нетоз. Нетоз – один из вариантов программируемой клеточной гибели, сопровождающийся выбросом нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Эти ловушки состоят преимущественно из нитей ДНК погибших нейтрофилов. Нетоз реализуется во время воспалительных реакций, в том числе и при НА. NET влияет на такие характеристики опухолевых клеток, как пролиферация, подвижность и способность к метастазированию, причем такое воздействие может происходить как на уровне опухолевого микроокружения, так и на системном уровне при наличии NET в системном кровотоке [25].

На уровне опухолевого микроокружения NET связываются с толл-подобными рецепторами 9 типа (TLR9) на поверхности раковых клеток, активируя NF- $\kappa$ B, STAT3 и p38-сигнальные пути, что способствует прогрессированию опухолевого процесса. В клинических исследованиях было обнаружено, что

разрушение NET или ингибирование TLR9 замедляет прогрессирование опухоли [26]. Также разрушение NET регулирует экспрессию белков Bcl-2 и Bax таким образом, что в раковой клетке запускается апоптоз и, соответственно, прогрессирование опухолевого процесса замедляется [27]. Есть данные, что NET способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, увеличивая таким образом метастатическую активность опухолевых клеток [28].

На системном уровне NET могут существенно влиять на метастазирование опухоли следующим образом: сети из нейтрофильных ДНК в микросудах органов-мишеней улавливают циркулирующие в системном кровотоке опухолевые клетки [29]. Нейтрофильные сети образуют ту матрицу, на которой несколько единичных опухолевых клеток могут сформировать кластер. Кластер с большей вероятностью разовьется в метастаз, чем единичные опухолевые клетки. Молекулярной основой этого является бета1-интегрин, экспрессируемый как опухолевыми клетками, так и входящий в состав NET. Важно отметить, что при СВР, которая может быть следствием НА, содержание бета1-интегрин в составе NET повышается [30]. NET также способствуют экстравазации опухолевых эмболов в органах-мишенях. Это происходит путем эластаза-зависимого разрушения VE-кадгерина в межклеточных пространствах эндотелиоцитов, то есть NET нарушают целостность эндотелиального слоя, что облегчает экстравазацию [31].

Проводилось изучение связи между уровнем NET и рецидивом рака в группе из 50 пациентов, перенесших резекцию печени для лечения метастазов КРР в печень. Уровни циркулирующих NET измеряли с помощью комплекса МПО-ДНК (Миелопероксидаза-ДНК), а затем сравнивали со здоровыми пациентами контрольной группы. Пациенты были сгруппированы в категории «высоких значений» и «низких значений» на основе медианного изменения по сравнению с контролем. Риск рецидива был в 4,22 раза выше у пациентов с «высокими» уровнями комплекса МПО-ДНК. Это первое исследование, которое изучало взаимосвязь циркулирующих NET и специфического прогноза КРР на примере человека [32].

#### *Влияние среднего объема тромбоцитов и ширины распределения тромбоцитов*

Средний объем тромбоцитов (MPV) увеличивается при повышенной продукции тромбоцитов в красном костном мозге. При инфекционном процессе большое количество тромбоцитов активируется и разрушается. Красный костный мозг компенсирует их утрату продукцией новых тромбоцитов, что приводит к повышенному значению MPV. Ширина распределения тромбоцитов (PDW) отражает гетерогенность размера тромбоцитов. Пониженный уровень

PDW свидетельствует о тромбоцитопении, которая также может быть следствием активации и разрушения тромбоцитов в ходе инфекционного процесса. Таким образом, MPV и PDW отражают уровень активации тромбоцитов [33], в том числе и в инфекционно-воспалительном процессе, которой может быть результатом НА. Высокое значение MPV и низкое значение PDW являются неблагоприятными прогностическими факторами при КРР [34].

В исследовании, включавшем 220 пациентов с КРР, у части из которых развился послеоперационный сепсис, было обнаружено, что повышенные уровни MPV или пониженные уровни PDW перед операцией связаны с послеоперационными септическими осложнениями. Кроме того, MPV или PDW были независимо связаны со смертностью в ОРИТ у пациентов с КРР. Более того, MPV независимо связан с 14-дневной, 28-дневной и 90-дневной смертностью у пациентов с КРР. Между тем, PDW была независимо связана с 90-дневной смертностью у пациентов с КРР [35]. Кроме того, было показано, что MPV коррелирует с периваскулярной инвазией опухоли, что может играть роль в метастатическом процессе [36].

Объяснить это можно следующим образом: чем больше размер тромбоцитов, тем больше гранул и рецепторов они содержат и тем активнее они участвуют в канцерогенезе [37]. Тромбоциты влияют на канцерогенез как на уровне опухолевого микроокружения, так и на системном уровне. На уровне опухолевого микроокружения активированные тромбоциты выделяют содержимое своих цитоплазматических гранул. В альфа-гранулах содержится огромное количество различных факторов роста, например, трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), VEGF, CXCL12 и т. д. TGF- $\beta$  обладает иммуносупрессивными свойствами и подавляет противоопухолевый иммунный ответ [38]. VEGF способствует ангиогенезу и неоваскуляризации опухоли, влияние этого цитокина на опухолевые клетки было рассмотрено ранее. CXCL12 рекрутирует в микроокружение опухоли гемопоэтические стволовые клетки, стимулируя рост опухоли и ангиогенез [39].

На системном уровне тромбоциты влияют на противоопухолевый иммунитет. Опухолевые клетки, циркулирующие в системном кровотоке, подвергаются действию клеток иммунной системы, направленных на их элиминацию. Чтобы противостоять иммунному ответу, опухолевые клетки связываются с активированными тромбоцитами и таким образом скрываются от НК-клеток. Происходит это благодаря Р-селектину, экспрессируемому на поверхности активированных тромбоцитов [39].

Помимо этого, тромбоциты активируют нетоз. Это происходит благодаря толл-подобным рецепторам

4 типа (TLR4), экспрессируемым на поверхности тромбоцитов. Р-селектин тромбоцитов связывается с гликопротеиновым лигандом Р-селектина 1 (PSGL-1) на поверхности нейтрофилов и активирует их, вызывая нетоз [40]. С другой стороны, гистоны 3 и 4 типа, входящие в состав NET, активируют тромбоциты, формируя патологическую положительную обратную связь [41].

#### *Влияние микробиоты*

Такие бактерии, как *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* (ETBF), *Streptococcus bovis* (*S. bovis*), род *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, участвуют в канцерогенезе КРР [42]. Микробиота связывается с толл-подобными рецепторами (TLR), таким образом активирует NF- $\kappa$ B-сигнальный путь и увеличивает секрецию IL-1, IL-6, IL-8 и других цитокинов [43]. Все эти события приводят к прогрессированию КРР по механизмам, рассмотренным ранее. Однако было доказано, что микробиота, в частности род *Bifidobacterium*, влияет не только на канцерогенез, но и на вероятность НА после хирургического лечения [44]. Точный механизм этого еще не установлен, но предположительно бифидобактерии ухудшают заживление анастомоза из-за замедления васкуляризации и тканевой гипоксии. Экспериментально установлено, что фермент циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) играет важную роль в процессе ангиогенеза и, следовательно, заживлении ран, в том числе и анастомоза [45]. Бифидобактерии же способны снижать уровень экспрессии ЦОГ-2 [46].

Таким образом, рецидив КРР и НА могут быть патогенетическим следствием одного этиологического фактора – изменения в микробиоте.

#### **Заключение**

Мы провели анализ актуальных литературных данных касательно механизмов, способствующих рецидивированию КРР в случае НА. В научном сообществе нет однозначного понимания, каким именно образом воспалительная реакция в результате НА влияет на течение онкологического процесса. Имеется множество различных гипотез, которые требуют дальнейшего изучения. Большой интерес представляет влияние медиаторов воспаления, наиболее важными из которых являются интерлейкины 6 и 22. Другой аспект воспаления - нетоз - влияет на различные характеристики опухолевых клеток, как на уровне микроокружения, так и на системном уровне. Такие характеристики тромбоцитов, как средний объем и ширина распределения, коррелируют с активностью воспалительного процесса и, следовательно, могут использоваться для прогнозирования вероятности рецидива. Изменения микробиоты также могут способствовать рецидивированию. Понимание и подтверждение наличия этих механизмов представляют

практический интерес, потому что могут существенно влиять на тактику лечения и послеоперационного ведения больных КРР.

### Литература / References

1. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, Murray GD, George WD. Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *International Journal of Colorectal Disease*. 1991;6(4):179-83. DOI: 10.1007/BF00341385
2. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2011;253(5):890-9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182128929
3. Ramphal W, Boeding JRE, Gobardhan PD, Rutten HJT, de Winter LJMB, Crolla RMPH, Schreinemakers JMJ. Oncologic outcome and recurrence rate following anastomotic leakage after curative resection for colorectal cancer. *Surgical Oncology*. 2018;27(4):730-736. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.10.003
4. Ma L, Pang X, Ji G, Sun H, Fan Q, Ma C. The impact of anastomotic leakage on oncology after curative anterior resection for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(37):e22139. DOI: 10.1097/MD.00000000000022139
5. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology*. 2010;6(1):149-63. DOI: 10.2217/fon.09.136
6. Climent M, Ryan EJ, Stakelum A, Khaw YL, Creavin B, Lloyd A, Alhassan D, Mohan HM, Kennelly R, Sheahan K, Winter DC. Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2019;34(6):1069-1078. DOI: 10.1007/s00384-019-03274-6
7. Clerici M, Shearer GM, Clerici E. Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the TH1/TH2 paradigm. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(4):261-3. DOI: 10.1093/jnci/90.4.261. PMID: 9486806.
8. Okoshi K, Kono E, Tomizawa Y, Kinoshita K. Can rectal washout reduce anastomotic recurrence after anterior resection for rectal cancer? A review of the literature. *Surgery Today*. 2020;50(7):644-9. DOI: 10.1007/s00595-019-01825-6
9. Shimizu H, Sudo M, Furuya S, Takiguchi K, Saito R, Maruyama S, Kawaguchi Y, Kawaida H, Kondo T, Ichikawa D. Is Intraluminal Washout Necessary for Patients with Sigmoid Colon Cancer to Eliminate Exfoliated Cancer Cells as in Patients with Rectal Cancer? A Pilot Study at a Single Institute. *Journal of the anus, rectum and colon*. 2020;4(3):145-150. DOI: 10.23922/jarc.2020-030
10. Yang C, Shi D, Wang S, Wei C, Zhang C, Xiong B. Prognostic value of pre- and post-operative circulating tumor cells detection in colorectal cancer patients treated with curative resection: a prospective cohort study based on ISET device. *Cancer Management and Research*. 2018;(10):4135-4144. DOI: 10.2147/CMAR.S176575
11. Sueda T, Tei M, Yoshikawa Y, Furukawa H, Matsumura T, Koga C, Wakasugi M, Miyagaki H, Kawabata R, Tsujie M, Hasegawa J. Prognostic impact of postoperative intra-abdominal infections after elective colorectal cancer resection on survival and local recurrence: a propensity score-matched analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35(3):413-422. DOI: 10.1007/s00384-019-03493-x
12. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2018;10(8):a028456. DOI: 10.1101/cshperspect.a028456
13. Lin Y, He Z, Ye J, Liu Z, She X, Gao X, Liang R. Progress in Understanding the IL-6/STAT3 Pathway in Colorectal Cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2020;(13):13023-13032. DOI: 10.2147/OTT.S278013
14. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/ STAT3 signalling axis in cancer. *Nature reviews. Clinical Oncology*. 2018;15(4):234-248. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8
15. Lee KS, Nam SK, Seo SH, Park KU, Oh HK, Kim DW, Kang SB, Kim WH, Lee HS. Digital polymerase chain reaction for detecting c-MYC copy number gain in tissue and cell-free plasma samples of colorectal cancer patients. *Scientific Reports*. 2019;9(1): 1-9. DOI: 10.1038/s41598-018-38415-4
16. Yan H, Jiang F, Yang J. Association of  $\beta$ -Catenin, APC, SMAD3/4, Tp53, and Cyclin D1 Genes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genetics Research*. 2022;(2022):1-21. DOI: 10.1155/2022/5338956
17. Tolomeo M, Cascio A. The Multifaced Role of STAT3 in Cancer and Its Implication for Anticancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):603. DOI: 10.3390/ijms22020603
18. Liu H, Ren G, Wang T, Chen Y, Gong C, Bai Y, Wang B, Qi H, Shen J, Zhu L, Qian C, Lai M, Shao J. Aberrantly expressed Fra-1 by IL-6/STAT3 transactivation promotes colorectal cancer aggressiveness through epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis*. 2015;36(4):459-68. DOI: 10.1093/carcin/bgv017
19. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The Role of Interleukins in Colorectal Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(13):2323-2339. DOI: 10.7150/ijbs.46651
20. Wang C, Gong G, Sheh A, Muthupalani S, Bryant EM, Puglisi DA, Holcombe H, Conaway EA, Parry NAP, Bakthavatchalu V, Short SP, Williams CS, Wogan GN, Tannenbaum SR, Fox JG, Horwitz BH. Interleukin-22 drives

nitric oxide-dependent DNA damage and dysplasia in a murine model of colitis-associated cancer. *Mucosal Immunology*. 2017;10(6):1504-1517. DOI: 10.1038/mi.2017.9

21. Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, Peng D, Zhao L, Zhao E, Vatan L, Szeliga W, Dou Y, Owens S, Zgodzinski W, Majewski M, Wallner G, Fang J, Huang E, Zou W. IL-22(+)/CD4(+) T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity*. 2014;40(5):772-784. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.010

22. Zhang R, Men K, Zhang X, Huang R, Tian Y, Zhou B, Yu C, Wang Y, Ji X, Hu Q, Yang L. Delivery of a Modified mRNA Encoding IL-22 Binding Protein (IL-22BP) for Colon Cancer Gene Therapy. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2018;14(7):1239-1251. DOI: 10.1166/jbn.2018.2577

23. Гарманова ТН, Агапов МА, Маркарян ДР, Какоткин ВВ, Картошкин АА, Кривоносова ДА, Казаченко ЕА, Галлямов ЭА. Комплексная оценка воспалительного статуса в диагностике ранних послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с колоректальным раком. *Хирургическая практика*. 2022;(3):84-92. [Garmanova TN, Agarov MA, Markaryan DR, Kakotkin VV, Kartoshkin AA, Krivonosova DA, Kazachenko YeA, Gallyamov EA. The role of inflammation markers in the early postoperative period for management patients with colorectal cancer. *Surgical Practice*. 2022;(3):84-92. (In Russian)] DOI: 10.38181/2223-2427-2022-3-20-31

24. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *Journal of Hematology and Oncology*. 2021;14(1):173. DOI: 10.1186/s13045-021-01187-y

25. Li D, Shao J, Cao B, Zhao R, Li H, Gao W, Chen P, Jin L, Cao L, Ji S, Dong G. The Significance of Neutrophil Extracellular Traps in Colorectal Cancer and Beyond: From Bench to Bedside. *Frontiers in Oncology*. 2022;(12):848594. DOI: 10.3389/fonc.2022.848594

26. Nie M, Yang L, Bi X, Wang Y, Sun P, Yang H, Liu P, Li Z, Xia Y, Jiang W. Neutrophil Extracellular Traps Induced by IL8 Promote Diffuse Large B-cell Lymphoma Progression via the TLR9 Signaling. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(6):1867-1879. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1226

27. Li R, Zou X, Zhu T, Xu H, Li X, Zhu L. Destruction of Neutrophil Extracellular Traps Promotes the Apoptosis and Inhibits the Invasion of Gastric Cancer Cells by Regulating the Expression of Bcl-2, Bax and NF-κB. *OncoTargets and therapy*. 2020;(13):5271-5281. DOI: 10.2147/OTT.S227331

28. Martins-Cardoso K, Almeida VH, Bagri KM, Rossi MID, Mermelstein CS, König S, Monteiro RQ. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Promote

Pro-Metastatic Phenotype in Human Breast Cancer Cells through Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cancers*. 2020;12(6):1542. DOI: 10.3390/cancers12061542

29. Hu W, Lee SML, Bazhin AV, Guba M, Werner J, Nieß H. Neutrophil extracellular traps facilitate cancer metastasis: cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022:1–20. DOI: 10.1007/s00432-022-04310-9

30. Najmeh S, Cools-Lartigue J, Rayes RF, Gowing S, Vourtzoumis P, Bourdeau F, Giannias B, Berube J, Rousseau S, Ferri LE, Spicer JD. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β1-integrin mediated interactions. *International Journal of Cancer*. 2017;140(10):2321-2330. DOI: 10.1002/ijc.30635

31. Pieterse E, Rother N, Garsen M, Hofstra JM, Satchell SC, Hoffmann M, Loeven MA, Knaapen HK, van der Heijden OWH, Berden JHM, Hilbrands LB, van der Vlag J. Neutrophil Extracellular Traps Drive Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(7):1371-1379. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309002

32. Carroll GM, Burns GL, Petit JA, Walker MM, Mathe A, Smith SR, Keely S, Pockney PG. Does postoperative inflammation or sepsis generate neutrophil extracellular traps that influence colorectal cancer progression? A systematic review. *Surgery Open Science*. 2020;2(2):57-69. DOI: 10.1016/j.sopen.2019.12.005

33. Orak M, Karakoç Y, Ustundag M, Yildirim Y, Celen MK, Güloğlu C. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patients with sepsis who applied to the emergency department. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2018;21(5):667-671. DOI: 10.4103/njcp.njcp\_44\_17

34. Sakin A, Sahin S, Sakin A, Karatas F, Sengul Samanci N, Yasar N, Arici S, Demir C, Geredeli C, Dikker O, Cihan S. Mean platelet volume and platelet distribution width correlates with prognosis of early colon cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2020;25(1):227-239.

35. Li XT, Yan Z, Wang RT, Yu KJ. Preoperative Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Predict Postoperative Sepsis in Patients with Colorectal Cancer. *BioMed Research International*. 2019;2019:9438750. DOI: 10.1155/2019/9438750

36. Zhu X, Cao Y, Lu P, Kang Y, Lin Z, Hao T, Song Y. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2018;8(1):11814. DOI: 10.1038/s41598-018-29293-x

37. Li XT, Yan Z, Wang RT, Yu KJ. Preoperative Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Predict Postoperative Sepsis in Patients with Colorectal Cancer. *BioMed Research International*. 2019;(2019):9438750. DOI: 10.1155/2019/9438750

38. Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):1805. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01805
39. Khare T, Bissonnette M, Khare S. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Colorectal Cancer: Therapeutic Target in Preclinical and Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):1-14. DOI:10.3390/ijms22147371
40. Cedervall J, Hamidi A, Olsson AK. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*. 2018;164 (1):S148-S152. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.049
41. Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thrombosis Research*. 2018;(170):87-96. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.005
42. Li J, Zhu Y, Yang L, Wang Z. Effect of gut microbiota in the colorectal cancer and potential target therapy. *Discover. Oncology*. 2022;13(1):51. DOI: 10.1007/s12672-022-00517-x
43. Yang Y, Li L, Xu C, Wang Y, Wang Z, Chen M, Jiang Z, Pan J, Yang C, Li X, Song K, Yan J, Xie W, Wu X, Chen Z, Yuan Y, Zheng S, Yan J, Huang J, Qiu F. Cross-talk between the gut microbiota and monocyte-like macrophages mediates an inflammatory response to promote colitis-associated tumorigenesis. *Gut*. 2020;70(8):1495-506. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320777
44. Mima K, Sakamoto Y, Kosumi K, Ogata Y, Miyake K, Hiyoshi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Baba Y, Iwagami S, Miyamoto Y, Yoshida N, Ogino S, Baba H. Mucosal cancer-associated microbes and anastomotic leakage after resection of colorectal carcinoma. *Surgical Oncology*. 2020;(32):63-68. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.11.005
45. Martinou E, Drakopoulou S, Aravidou E, Sergentanis T, Kondi-Pafiti A, Argyra E, Voros D,

- Fragulidis GP. Parecoxib's effects on anastomotic and abdominal wound healing: a randomized Controlled trial. *The Journal of Surgical Research*. 2018; (223):165-173. DOI: 10.1016/j.jss.2017.11.012
46. Asadollahi P, Ghanavati R, Rohani M, Razavi S, Esghaei M, Talebi M. Anti-cancer effects of Bifidobacterium species in colon cancer cells and a mouse model of carcinogenesis. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232930. DOI: 10.1371/journal.pone.0232930

### Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7(495)5312727; e-mail: tatiaganagarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Агапов Михаил Андреевич, д. м. н., профессор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7(495)5312727; e-mail: [getinfo911@mail.ru](mailto:getinfo911@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Маркарян Даниил Рафаэлевич, к. м. н., доцент, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7(495)5312727; e-mail: [dmarkaryan@gmail.com](mailto:dmarkaryan@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Варламова Арина Витальевна, ординатор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10; тел.: +7(495)5312727; e-mail: [arina.ffm@gmail.com](mailto:arina.ffm@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8570-9120>

### Author information

Tatiana N. Garmanova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(495) 5312727; e-mail: [tatiaganagarmanova@gmail.com](mailto:tatiaganagarmanova@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Mikhail A. Agapov, Dr. Med. Sci., Professor, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(495)5312727; e-mail: [getinfo911@mail.ru](mailto:getinfo911@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Daniil R. Markaryan, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(495)5312727; e-mail: [dmarkaryan@gmail.com](mailto:dmarkaryan@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-27112400>

Arina V. Varlamova, Clinical Resident, Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(495)5312727; e-mail: [arina.ffm@gmail.com](mailto:arina.ffm@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8570-9120>

Дата поступления: 05.09.2022

Дата рецензирования: 21.03.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 05 September 2022

Revision Received 21 March 2023

Accepted 26 June 2023