

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ – НОВАЯ ФУНКЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ И ИХ РОЛЬ В ВОСПАЛЕНИИ И ГЕМОСТАЗЕ

Татьяна Евгеньевна Кисина^{1✉}, Надежда Александровна Воробьева²

^{1,2}Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия

¹myiya@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2781-1180>

²nadejdav0@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>

Аннотация. Цель – провести обзор научной литературы в базах данных PubMed и КиберЛенинка с глубиной поиска 10 лет по ключевым словам: нетоз, нейтрофильные ловушки, нейтрофильные гранулоциты, тромбоциты, инфламасома, коронавирусная инфекция, посвященный анализу фагоцитарной активности нейтрофилов, механизмов образования внеклеточных ловушек, их функции и роли в воспалении, связи с патогенезом гемостаза, роли нейтрофильных ловушек в физиологии, патогенезе заболеваний, инфекционном процессе при COVID-19. В свете последних научных данных и во многом вследствие пандемии COVID-19 произошел пересмотр связи воспаления и иммунного ответа с гемостазом и тромбообразованием, ключевыми клетками этой связи оказались нейтрофилы и их внеклеточные ловушки.

Ключевые слова: нейтрофильные ловушки, нетоз, COVID-19, иммунотромбоз, гемостаз, воспаление, врожденный иммунитет

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Кисина Т. Е., Воробьева Н. А. Внеклеточные ловушки – новая функция нейтрофилов и их роль в воспалении и гемостазе // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 4. С. 63–74. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-9>.

Review article

EXTRACELLULAR TRAPS: A NEW FUNCTION OF NEUTROPHILS AND THEIR ROLE IN INFLAMMATION AND HEMOSTASIS

Tatyana E. Kisina^{1✉}, Nadezda A. Vorobyeva²

^{1,2}North State Medical University, Arkhangelsk, Russia

¹myiya@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2781-1180>

²nadejdav0@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>

Abstract. The aim of the article is to review the scientific literature in PubMed and CyberLeninka databases with a search depth of 10 years using the following keywords: neutrophil extracellular traps, neutrophil granulocytes, platelets, inflammasome, coronavirus infection. Phagocytic activity of neutrophils, mechanisms of extracellular trap formation, their functions and roles in inflammation, connections with pathogenesis of hemostasis, roles of neutrophil traps in physiology, pathogenesis of diseases, infectious process in COVID-19 are discussed. The COVID-19 pandemic, along with new scientific evidence, has prompted a re-evaluation of the link between inflammation and immune response, hemostasis and thrombosis. This reevaluation has highlighted neutrophils and their extracellular traps as crucial cells in this connection.

Keywords: Neutrophil extracellular traps, NETs, COVID-19, immunothrombosis, hemostasis, inflammation, innate immunity

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Kisina T. E., Vorobyeva N. A. Extracellular traps: a new function of neutrophils and their role in inflammation and hemostasis. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(4):63–74. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-9>.

ВВЕДЕНИЕ

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) являются клетками первой (неспецифической) линии защиты организма от инфекций. От фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов зависит эффективность элиминации возбудителя. Патогены должны быть уничтожены быстро, чтобы не допустить их размножения, поэтому эти клетки должны реагировать на внедрившийся патоген активно и сильно.

В ходе активации нейтрофилов при инфекционных и иных воспалительных процессах выделяются активные формы кислорода (АФК), они играют важную роль в защитных, неспецифических иммунных механизмах организма [1]. При метаболическом или «кислородном» взрыве в клетке увеличивается концентрация никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), который подвергается окислению НАДФН-оксидазой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы с глубиной поиска 10 лет в базах данных PubMed и КиберЛенинка о нейтрофильных фагоцитах, механизмах образования внеклеточных ловушек, их функции и роли в воспалении, связи с патогенезом гемостаза, роли нейтрофильных ловушек в физиологии, патогенезе заболеваний и инфекционном процессе при COVID-19 по ключевым словам: нетоз, нейтрофильные ловушки, нейтрофильные гранулоциты, тромбоциты, инфламасома, коронавирусная инфекция и др. Исследования по теме статьи были утверждены комитетом по этике ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате литературного поиска обобщена и представлена актуальная информация о функциях нейтрофильных гранулоцитов и образовании ими нейтрофильных ловушек. Получены сведения о роли внеклеточных ловушек в физиологии, патогенезе заболеваний, инфекционном процессе, при COVID-19. Особое внимание заслуживает участие клеток неспецифического иммунного ответа во взаимосвязи воспаления и тромбообразования, представлены факты, прямо доказывающие связь системы врожденного иммунитета и системы гемостаза.

Нейтрофилы помимо поглощения и киллинга бактерий характеризуются другой важной функцией: они сами являются мощными продуцентами иммунорегуляторных веществ – цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-12, PAF, IFN γ), с помощью которых активируются и вовлекаются в борьбу с возбудителем новые клетки, прибывшие в очаг воспаления [2]. Поскольку нейтрофилы являются преобладающим типом клеток в поврежденных и воспаленных тканях, растворимые медиаторы, выделяемые ими, играют ключевую роль в формировании микроокружения и моделировании специфического антигензависимого ответа. Нарушение функции НГ может приводить к неадекватной активации эффекторов адаптивного иммунного ответа и развитию патологических состояний, угрожающих жизни и здоровью пациентов [3].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает образование нейтрофилами сетчатых структур, состоящих из ядерного хроматина

и гранул антимикробных протеинов, названных нейтрофильными внеклеточными ловушками (neutrophil extracellular traps – NETs), или сетками. Кроме ключевой роли нейтрофилов, как клеток неспецифической иммунной защиты, нейтрофильные ловушки могут играть роль в аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит и псориаз, а также при других патофизиологических состояниях неинфекционной природы – нарушении гемостаза, атеросклероз, диабет, васкулиты и рак, и даже заживление ран и периодонтиты [4].

Распознавание инфекционного микроокружения нейтрофилами. На поверхностной мембране клетки нейтрофильного гранулоцита, на мембранах эндосом и внутри цитоплазмы находятся специальные рецепторы против компонентов патогенов – паттерн-ассоциированные рецепторы (PRRs), распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs). Рецепторы распознавания паттерна связываются с набором консервативных молекулярных компонентов инфекционных агентов. Именно с этого взаимодействия начинается каскад событий развития воспаления. PRRs являются по сути первыми «сенсорами» для патогенов, для каждого компонента которых имеются рецепторы [5, 6]. Последующие события включают разнообразные сигнальные пути внутри нейтрофила, они определяют «размах и силу» адаптивного ответа. Примером чрезмерного ответа на распознавание паттернов патогенов является цитокиновый шторм – выброс большого количества провоспалительных медиаторов.

В ответ на стимулы от рецепторов PRR, например, при бактериальных или вирусных инфекциях, в цитоплазме клеток врожденного иммунитета, в том числе в нейтрофильных гранулоцитах образуются протеиновые комплексы макромолекул – инфламасомы (от англ. *inflammation* – воспаление), в образовании которых принимают участие различные Nod-подобные рецепторы (NLRs). Инфламасомы представляют собой цитозольные полипротеиновые комплексы и играют важную роль в запуске каскада воспаления с образованием провоспалительных цитокинов: IL-1 β и IL-18 [6].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки. Нейтрофильные внеклеточные ловушки – это сетеподобные структуры, состоящие из ДНК-гистоновых комплексов и белков, выбрасываемых активированными нейтрофилами. Впервые ловушки, как новая форма антимикробной неспецифической защиты, были открыты V. Brinkmann и соавт. [7]. В первой публикации о ловушках в журнале Science в 2004 г. авторы писали: «Нейтрофилы поглощают и убивают бактерии, когда их антимикробные гранулы сливаются с фагосомой. Мы же описываем, что при активации нейтрофилы выбрасывают содержимое гранул и хроматин, которые превращаются во внеклеточные нити, связывающие грамположительные и грамотрицательные бактерии».

Центральным событием нетоза – процесса, при котором нейтрофилы выбрасывают ловушки, является разворачивание нуклеосомы и цитруллинирование гистонов. Изображения и описание некоторых методов визуализации нейтрофильных ловушек приведены в табл.

Ссылки на изображение нейтрофильных ловушек, выявленных с помощью разных техник визуализации

Описание методики визуализации	Ссылка на публикацию	QR-код для доступа к изображению в оригинальных статьях
Световая и флюоресцентная микроскопия. Иммуноцитохимическое окрашивание на нейтрофильную эластазу. ДНК была мечена 4,6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI)	Beiter T., Fragasso A., Hudemann J. et al. Neutrophils release extracellular DNA traps in response to exercise // Journal of Applied Physiology. 2014. Vol. 117, no. 3. P. 325–333. https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00173.2014 .	
Конфокальная флюоресцентная микроскопия. Иммуноокрашивание и DAPI. Нейтрофильные ловушки визуализировали с помощью антитела, меченного Alexa 488, против комплексов гистонов H2A-H2B-ДНК (зеленый) и DAPI для окрашивания вне- и внутриклеточной ДНК в синий цвет	Neumann A., Völlger L., Berends E. T. M. et al. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases // Journal of Innate Immunity. 2014. Vol. 6, no. 6. P. 860–868. https://doi.org/10.1159/000363699 .	
Визуализация с помощью конфокального сканирующего лазерного микроскопа с детекцией флюоресценции. Иммуноцитохимия с использованием первичных кроличьих антител к миелопероксидазе, вторичных козьих антител к кроличьим антителам, меченных флюорохромом Alexa 488 (зеленый); образцы докрашивали DAPI для контрокрашивания ДНК в синий цвет	Köckritz-Blickwede M., Chow O., Ghochani M. et al. Visualization and Functional Evaluation of Phagocyte Extracellular Traps // Methods in Microbiology. 2010. Vol. 37. P. 139–160. https://doi.org/10.1016/s0580-9517(10)37007-3 .	

Примечание: составлено авторами.

Классический суицидальный нетоз сопряжен с клеточной гибелью, процесс занимает 3–4 ч, запускается активацией НАДФН-оксидазы. Из цитоплазмы в ядро также поступает пептидил-аргининдезаминаза 4 (PAD4), которая обеспечивает цитруллинирование гистонов, что приводит к ослаблению связи гистонов с хроматином и его последующей деконденсации. Параллельно происходит везикуляция ядерной мембраны и разрушение мембран гранул при участии порообразующего белка газдермина D, что приводит к последующему электростатическому связыванию содержимого гранул с деконденсированным хроматином. На завершающей стадии процесса в цитоплазматической мембране образуются поры, также сформированные газдермином D, через которые хроматин выбрасывается во внеклеточное пространство – происходит нетоз [8]. Витальный, или «быстрый» нетоз занимает от 5 до 60 мин, происходит без гибели клетки и не зависит от НАДФН-оксидазы. При этом наружная мембрана остается интактной, а клетки сохраняют свою жизнеспособность и естественные эффекторные функции, такие как миграция и фагоцитоз. Ядро округляется, хроматин деконденсируется, а ядерная ДНК поставляется наружу клетки внутри везикул, которые отпочковываются от ядра.

При запуске нетоза деконденсация хроматина происходит за счет разворачивания нуклеосом. В этом процессе ключевую роль играет фермент пептидиларгининдезаминаза 4 (PAD4), поступающий в ядро из цитоплазмы. Pad4^{-/-} мыши с дефектом PAD4 были значительно защищены от множества аутоиммунных признаков, характерных для СКВ, включая выработку аутоантител, IFN типа I, отложение иммунных комплексов в почках и эндотелиальную дисфункцию [9].

Нетоз, первоначально считавшийся защитным/апоптотическим механизмом, теперь рассматривается как способ защиты в экстремальных ситуациях, который в отдельных случаях оказывает сильные неблагоприятные эффекты на физиологию тканей, усугубляя патологию. Примером может служить опосредованное нейтрофильными ловушками повреждение органов у пациентов с COVID-19. Хотя в 2004 г. авторы, открывшие нейтрофильные ловушки, предположили их роль во врожденном иммунитете против микроорганизмов, впоследствии появились данные об их более широких функциях: они играют роль при аутоиммунных заболеваниях, сепсисе, метаболических расстройствах, аутовоспалительных заболеваниях и даже могут выступать в качестве онкомаркера [10]. Немаловажное значение придают нейтрофильным ловушкам в патогенезе COVID-19 [11, 12]. Таким образом, более развернуто нетоз можно определить как механизм, который усиливает микробицидные свойства нейтрофилов и регулирует воспалительный ответ. Нейтрофилы поддерживают баланс между своей про- и противовоспалительной активностью, но в условиях, усиливающих формирование ловушек, они становятся патогенными [13].

С открытием новых функций нейтрофилов, в частности нейтрофильных внеклеточных ловушек произошла смена понимания роли нейтрофильных гранулоцитов в гомеостазе и в патогенезе заболеваний. Основной компонент гранул нейтрофилов, присутствующий в том числе на нитях ловушек – миелопероксидаза (МПО), больше не следует рассматривать исключительно как ферментный цитотоксический окислитель, поскольку в дополнение к повреждению тканей посредством ферментативных

и неферментативных воздействий МПО может также оказывать регулирующее действие на воспаление. Связанная с ловушками МПО способствует уничтожению бактерий и разрушает цитокины/хемокины, тем самым ослабляя воспаление. Избыточное образование ловушек (или нарушенная деградация NET) приводит к длительной презентации антигенов МПО, вызывая аутоиммунные реакции [14].

Роль нейтрофильных ловушек при инфекциях.

Показано, что нейтрофильные ловушки оказывают положительное влияние на контроль бактериальных инфекций. Они выполняют противобактериальную функцию за счет веществ, обладающих бактерицидным действием (гистоны, катепсин G, нейтрофильная эластаза, МПО, лактоферрин, антимикробный пептид-LL37, пентраксин 3, желатиназа, протеиназа 3 и пептидогликан-связывающие протеины). Нейтрофильные ловушки ограничивают рост или убивают бактерии: *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium* [15].

При вирусных инфекциях – вирус гриппа, ВИЧ, респираторный синцитиальный вирус – нейтрофилы в избытке привлекаются в очаги воспаления. Эти вирусы стимулируют нетоз, а ловушки захватывают и элиминируют вирусные частицы или замедляют их репликацию. Гистоны играют немаловажную роль для агрегации вирусных частиц и их нейтрализации, значительно снижая вирусную нагрузку [16].

Нетоз вызывают грибы, такие как *Aspergillus nidulans*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus spp* посредством распознавания бета-глюканов на гифах грибов компонентами внеклеточного матрикса или путем активации оксидом азота. Было обнаружено, что нейтрофильные ловушки важны для захватывания и удаления крупных патогенов *in vivo*, таким образом делая их важными для противогрибковой защиты [17].

При пневмонии клетки – эффекторы острого воспаления – нейтрофилы быстро покидают кровеносные сосуды и мигрируют в паренхиму легких и альвеолярное пространство в зону локализации бактериального патогена, причем их количество в мокроте больных пневмонией коррелирует с тяжестью течения заболевания. Стимулированные нейтрофилы очага воспаления продуцируют провоспалительные медиаторы, такие как IL-1 и IL-8, экспрессируют рецептор-антагонист IL-1 и белок воспаления для активации макрофагов (MIP-1s).

Роль нейтрофилов при развитии пневмонии не всегда можно рассматривать как однозначно положительную. Если активированные нейтрофилы не удаляются из инфильтрата, персистенция таких клеток приводит к повреждению окружающих тканей, что в дальнейшем провоцирует развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У больных пневмонией при тяжелом течении заболевания повышается содержание в периферической крови CD64+ популяции нейтрофилов, которое коррелирует с повышенным уровнем С-реактивного белка. В ядрах нейтрофилов отмечают активность регуляторного фактора транскрипции NF-κB, который запускает синтез белка p65, активирующего преимущественно киназы, в связи с чем увеличивается

продукция провоспалительных цитокинов. Выделяя различные цитокины и эйкозаноиды, нейтрофилы аффицируют сигналы для участников иммунного ответа организма. Обнаружена корреляция между высокой степенью активности нейтрофилов и уровнем летальности от пневмонии, что указывает на их значение при неблагоприятном исходе заболевания [18].

Роль нейтрофильных ловушек при COVID-19.

У пациентов с COVID-19 повышение D-димера ассоциируется с тяжелым течением заболевания и смертностью. При COVID-19 сообщают о венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и об артериальных тромботических явлениях, включая ишемические инсульты. Как результат синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и воспаления, а также следствие острых тромботических событий возможно повреждение миокарда. В отчетах по аутопсии при COVID-19 содержатся сведения о наличии в микрососудистых тромбах многочисленных нейтрофилов, частично разрушенных. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышены сывороточные маркеры активации нейтрофилов и образования NETs. Активация нейтрофилов, умеренная в сыворотке крови, коррелировала с ВТЭ у пациентов с COVID-19, а иногда и предшествовала ей. Нейтрофильные ловушки увеличивают внутрисосудистый тромбоз. NETs инициируют как внешние, так и контактные пути, способствуя презентации тканевого фактора, активации фактора XII (FXII), а также захвату и активации тромбоцитов [12].

Нейтрофильные сети считают связующим звеном инфекции и тромбоза при COVID-19 [11]. В ответ на сильную стимуляцию нейтрофилы и в меньшей степени моноциты и эозинофилы высвобождают внеклеточные ловушки, состоящие из ДНК и гистонов, в процессе, известном как нетоз. Циркулирующие бесклеточные нуклеиновые кислоты (cf) – это ДНК и РНК, присутствующие либо в сыворотке, либо в плазме. Циркулирующая cf-ДНК у здоровых людей происходит в основном из апоптотических клеток и ограничена до небольших и однородных фрагментов ДНК из 188–200 пар оснований. Напротив, cf-ДНК, высвобождаемая в условиях инфекции, является результатом клеточного и тканевого некроза, апоптоза, аутофагии или митотической катастрофы. SARS-CoV-2 – это РНК-вирус. Это может быть патологически и клинически значимо по нескольким причинам: cf-РНК может инициировать коагуляцию, служа кофактором для аутоактивации фактора VII-активирующей протеазы. Было обнаружено, что внеклеточная РНК активирует протеазы контактной системы коагуляции, включая факторы XI и XII, которые проявляют сильное связывание с РНК. Таким образом, в условиях, характеризующихся повреждением тканей, внеклеточная РНК служит матрицей для контактного активационно-зависимого тромбоза.

Тканевые нейтрофильные ловушки вызывают активацию тромбоцитов и тромбоз, возможно, с помощью связанных с сетью гистонов, которые могут индуцировать агрегацию тромбоцитов через toll-подобные рецепторы (TLR) на тромбоцитах и других клетках. Передача сигнала в тромбоцитах активирует основной рецептор адгезии тромбоцитов-интегрин αIIbβ3, который опосредует агрегацию тромбоцитов, а также высвобождение гранул, экспрессию фосфатидилсерина, экспрессию FV/Va и образование тромби-

на. Признано, что нейтрофильные ловушки являются связующим звеном между воспалением, коагуляцией и тромбозом как локально, так и системно при различных состояниях.

При оценке патологических изменений при инфекции SARS-CoV-2 в образцах легких у пациентов с заболеванием на ранней стадии обнаруживали характерные признаки ОРДС и доказательства окклюзии мелких сосудов. Развитию COVID-19 – ассоциированной коагулопатии, способствует непосредственное инфицирование пневмоцитов II типа и эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции и повышению проницаемости; воспалительные реакции характеризуются активацией Т-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, в большом объеме высвобождаются провоспалительные цитокины (включая IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α), моноцитарные тканевые факторы (monocyte-derived TF) и экспрессии PAI-1; и в итоге образуются микрососудистые и макрососудистые тромбы, состоящие из фибрина, нейтрофильных внеклеточных ловушек и тромбоцитов [12].

Все еще активно исследуется, специфичны ли эти изменения для инфекции SARS-CoV-2 или являются конечным общим результатом в тромбовоспалительном ответе на вирусные инфекции и маркером тяжести заболевания. Нейтрофильные ловушки инициируют как внешние, так и контактные пути, способствуя презентации тканевого фактора, активации фактора XII (FXII), а также захвату и активации тромбоцитов. В соответствии с этими наблюдениями у пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышены сывороточные маркеры активации нейтрофилов и образования ловушек. В одном исследовании активация нейтрофилов, измеренная в сыворотке крови, коррелировала с ВТЭ у пациентов с COVID-19, а иногда и предшествовала ему [19].

С момента открытия нейтрофильных ловушек взгляд на патофизиологию тромбозов существенно изменился. Нетоз запускается контактом активированного нейтрофила с фосфатидилсеринном – мембранным липидом, локализованным на поверхности апоптозирующих клеток. Вместе с тем, воздействие фосфатидилсерина на активированные нейтрофилы является ключевым событием в патогенезе микрососудистой дисфункции. Проведенные исследования выявляют ранее непризнанную связь между гиперкоагуляцией и присутствием фосфатидилсерина в циркуляции, что обуславливает очевидный тромботический риск. В патогенезе COVID-19 просматривается отчетливая связь между развитием системной коагулопатии и формированием нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Причем наиболее тяжелые в клиническом отношении пациенты это те, у которых развивается вирус-индуцированный апоптоз только в части инфицированных клеток. Эти клетки экспрессируют фосфатидилсерин на поверхности и индуцируют раскрытие нейтрофильных экстраклеточных ловушек, которые захватывают апоптозирующие клетки и их остатки [20].

В развитии пневмонии и/или ОРДС при COVID-19, вероятно, может участвовать чрезмерный ответ нейтрофилов и образование внеклеточных нейтрофильных ловушек, поскольку обширная продукция ловушек также вызывает острые повреждения сердца и почек, которые часто встречаются у пациентов с тя-

желой формой COVID-19. Неконтролируемое и прогрессирующее воспаление вследствие цитокинового шторма вызывается нарушением взаимодействия между макрофагами и нейтрофилами, нейтрофилия служит предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. ДНК и гистоны в составе нейтрофильных ловушек активируют тромбоциты и каскад свертывания крови. Ловушки образуют агрегаты, называемые агрегированные нейтрофильные ловушки, которые служат остовом для эритроцитов и активированных тромбоцитов. В то же время эластаза инактивирует главные ингибиторы свертывания – антитромбин III и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), и дальнейшее образование тромбов в кровеносных сосудах происходит с последующим повреждением легких, сердца и почек. Остов нейтрофильных внеклеточных ловушек, декорированный тканевым фактором (TF) и интерлейкином-17A (IL-17A), участвует в развитии тромбовоспаления и фиброза легких у пациентов с СКВ. IL-17A – провоспалительный цитокин, который связан с усилением и распространением фиброзного процесса в нескольких различных тканях, включая легкие, кожу, печень и др., но не затрагивает почки. У пациентов с СКВ нейтрофильные ловушки, которые образуются вследствие нарушения механизмов аутофагии, обогащены белками TF и IL-17A, оба из которых активно функционируют: TF вызывают образование тромбина, а IL-17A способствует отложению коллагена [13].

В работе Y. Zuo с соавт. в журнале «Journal of Thrombosis and Thrombolysis» в 2021 г. опубликовано исследование, посвященное тромбозу при COVID-19 [19]. Ученые выделили 2 группы пациентов с COVID-19: без тромбоза и с тромбозом. Сывороточные маркеры активации нейтрофилов – кальпротектин, свободная ДНК, комплексы МПО-ДНК, цитрулинированные гистоны, были выше в группе пациентов с тромбозом. Даже на небольшой когорте – 44 пациента, была выявлена их корреляция с уровнем D-димера и количеством тромбоцитов [20].

Роль нейтрофильных ловушек в сепсисе. Сепсис возникает как следствие чрезмерного иммунного ответа на инфекцию. Согласно «микробной теории» (germ theory) заболеваний изначально считалось, что последующее за инфекцией воспаление, нарушение функции органов и смерть развивались исключительно из-за ответа организма на микробные продукты, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs). PAMPs распознаются рецепторами на иммунных клетках – рецепторами распознавания паттерна (PRRs). Многочисленными исследованиями продемонстрирована роль PAMPs и PRRs в активации иммунного ответа и развитии сепсиса [21]. Последующие работы выявили другие молекулы – ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs), включающие не микробные продукты, а компоненты клеток хозяина, нуклеиновые кислоты, вещества из цитоплазмы. DAMPs служат сильным активатором разворачивания иммунного ответа, способствуют неинфекционной воспалительной реакции и вызывают системное воспаление, повреждение органов и смерть. DAMPs и PAMPs распознаются одними и теми же рецепторами PRRs и сигнал от них передается внутрь клетки по одним и тем же сигнальным каскадам, приводя

в итоге к общему последствию – активации иммунной системы. К DAMPs относятся HMGB1, гистон H3, РНК-связывающий протеин eCIRP, и их повышенный уровень при сепсисе коррелирует с повышенными тяжестью и смертностью [22].

Получены данные о больших количествах нейтрофильных ловушек в циркуляции у пациентов с сепсисом, это плохой прогностический признак, ассоциированный с множественной органной недостаточностью [23]. Вероятно, из-за увеличенного нетоза, апоптоза и некроза или из-за сниженного клиренса разрушенных клеток в циркуляцию попадает свободная ДНК, усиливающая воспаление через повышение экспрессии TNF- α . Гистоны относят к молекулам DAMP, ассоциированным с повреждением тканей, они также могут стимулировать выброс провоспалительных цитокинов [24].

Сепсис или гипоксия активируют иммунореактивные клетки, включая макрофаги и нейтрофилы. При бактериальном сепсисе PAMPs взаимодействуют с PRR на макрофагах, активируя NF- κ B, что приводит к повышенной экспрессии DAMPs (HMGB1, CIRP, H3) на транскрипционном и трансляционном уровнях. Эти внутриклеточные DAMPs затем попадают из клетки наружу посредством различных механизмов, таких как активация газдермина D (GSDMD), опосредованная инфламмасомой, которая вызывает повышенное образование пор в мембране для высвобождения внутриклеточных DAMPs. DAMPs, в свою очередь, могут распознаваться с помощью PRR на окружающих нейтрофилах и активировать PAD4, газдермин D, способствуя образованию ловушек. Компоненты нейтрофильных ловушек, такие как гистоны H3, МРО или ДНК, могут дополнительно активировать иммунные и эндотелиальные клетки, высвобождая повышенные уровни DAMPs для усиления воспалительного каскада. В эпителиальных клетках внеклеточные гистоны, проходящие из NETs, способствуют повреждению клеток/тканей, что приводит к увеличению тяжести повреждения [25].

Роль нейтрофильных ловушек при онкологических заболеваниях. Начиная с 2013 г. стали появляться исследования роли нейтрофильных ловушек при опухолях, о регулировании ими противоопухолевого иммунного надзора, участии их в прогрессировании и метастазировании, а также роли в опухоли-ассоциированном тромбозе [26]. Ловушки могут оказывать противоопухолевое действие за счет содержимого гранул (миелопроксидаза, протеиназы, гистоны), замедляя рост опухоли и метастазирование. Но ловушки могут и стимулировать опухолеобразование, поскольку протеиназы ловушек разрушают межклеточный матрикс, помогая опухолевым клеткам проникать в здоровые ткани. Позднее оказалось, что сами ловушки могут служить местом прикрепления, адгезионным субстратом для опухолевых клеток [27], улавливая их и таким образом способствуя метастазированию [28]. Ловушки находят в периферической крови онкологических пациентов, предположительно они могут вызывать повреждение органов при аутоиммунных заболеваниях. Опухолевые клетки выделяют вещества (G-CSF, IL-8) [29, 30], запускающие нетоз, вероятно, поэтому нейтрофильные ловушки могут быть обнаружены в тканях, окружающих опухоль [31].

На экспериментальных моделях опухолей у мышей наблюдали изменения сосудов, в тканях почек было много нейтрофилов, в том числе в комплексе с тромбоцитами, свидетельствующими о формировании ловушек. При лечении животных ДНКазми функция почек восстанавливалась почти до уровня здоровых животных, что указывает на роль нетоза в патогенезе [32]. При экспериментальной аденокарциноме поджелудочной железы нейтрофильные ловушки и тромбоциты предположительно играют роль в гиперкоагуляции крови, повышая риск ВТЭ [33].

Многочисленные данные свидетельствуют о более высоком содержании нейтрофильных ловушек в плазме и опухолевой ткани онкологических пациентов: при раке легких, поджелудочной железы, колоректальном раке, раке молочной железы (особенно при трижды негативном). Наличие ловушек было ассоциировано с плохим прогнозом таких пациентов [34].

Была обнаружена роль нейтрофильных ловушек в нарушении гемостаза у онкопациентов. Ловушки способствуют развитию опухоли-ассоциированного тромбоза, явлением, связанным с очень плохим прогнозом. Была обнаружена связь одновременно повышенного уровня нейтрофильных ловушек и маркеров гиперкоагуляции. Более того, повышенный маркер нетоза цитруллинированный гистон у онкологических пациентов четко коррелировал с нейтрофильной эластазой, миелопероксидазой, IL-6, IL-8 – все они активаторы нетоза [35, 36].

У онкологических пациентов наиболее частым и опасным осложнением является ВТЭ. Известно, что сами опухолевые клетки обладают прокоагулянтной активностью, способствуя гиперкоагуляции. На различных моделях и при разной локализации опухолей показана связь тромбоза и формирования нейтрофильных ловушек. Нетоз у онкологических пациентов способен запускать как тромбоциты, так и клетки опухоли. В свою очередь, нейтрофильные ловушки усиливают коагуляцию, наблюдается корреляция с уровнем Д-димера, ТАТ-комплекса. Немаловажен вклад нейтрофильных ловушек в повреждение эндотелия, способствующее тромбозам [37].

Взаимосвязь врожденного иммунитета и гемостаза. Гемостаз и врожденный иммунитет давно рассматривались как взаимосвязанные системы. В XIX в. впервые заметили, что в образовании тромба участвуют как тромбоциты, так и лейкоциты. Двумя веками позднее было описано наличие лейкоцитов, накапливающихся в местах повреждения сосуда. В 2012 г. R. Darbousset и соавт. с помощью видеомикроскопии проанализировали взаимодействие нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов при образовании тромба после лазер-индуцированного повреждения сосудов *in vivo* [38]. Нейтрофилы, а не тромбоциты первыми прикреплялись к поврежденным сосудам путем связывания с активированным эндотелием посредством взаимодействия адгезионных молекул на лейкоцитах и эндотелии (LFA-1 и ICAM-1 соответственно). Моноциты достигали тромба только спустя 3–5 мин после травмы. Было обнаружено, что нейтрофилы экспрессируют тканевой фактор (TF), являясь главным источником TF при повреждении сосудистой стенки, и способствуют привлечению тромбоцитов.

Таким образом, нейтрофилы являются первичным источником тканевого фактора (TF), основного активатора внешнего пути свертывания. Позже в лабораторных исследованиях была доказана большая роль нейтрофилов в развитии тромбоза и тромботических осложнений воспалительных процессов. Исследования на мышах показали, что при венозных и артериальных тромбозах с самых ранних стадий формирования тромба происходят привлечение и активация нейтрофилов в участке повреждения сосудистой стенки. Искусственно вызванная в исследованиях нейтропения препятствовала развитию как артериальных, так и венозных тромбозов [39].

Помимо функций гемостаза тромбоциты все чаще признаются важными участниками воспаления. Функция тромбоцитов выходит за рамки тромбоза и гемостаза, поскольку тромбоциты взаимодействуют со множеством клеток и белков. Среди них рецепторы и белки, модулирующие тромбоз/гемостаз, например, гликопротеины Iba и IIb/IIIa (GPIIb, GPIIb/IIIa), гликопротеин VI (GPVI) и полифосфаты. Кроме того, тромбоциты модулируют воспаление, например, через рецептор фактора комплемента 3 (C3aR), соединительные молекулы адгезии C (JAM-C), PSGL-1, P-селектин, C-X-C-хемокиновый рецептор типа 4 (CXCR4). Тромбоциты способны к синтезу белка, у них есть РНК, транскрипционный и трансляционный аппарат, и они продуцируют цитокин IL-1 β . Выявлены точки пересечения тромбоз-, гемостаз-воспаления. Фактор XII внутреннего пути связывает активацию тромбоцитов с каскадом коагуляции во время иммунных реакций [40].

Тромбообразование и врожденный иммунитет связаны функционально – при нарушении целостности барьеров важно предотвратить кровотечение и инфицирование. У людей для этих целей развились две системы: система гемостаза и иммунная система. Но у древних предков ракообразных – меченосцев, и у большинства ракообразных эти функции выполняют одни и те же клетки. Действительно, предполагают, что система гемостаза развилась из ранней системы врожденного иммунитета. Об этом свидетельствуют сходства каскадов комплемента и свертывания, и другие косвенные признаки взаимосвязи двух жизненно важных систем. Однако в 2019 г. было обнаружено прямое доказательство через Интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α). ИЛ-1 α действует как коагулянт, усиливает тромбопоэз при истощении тромбоцитов, а тромбин расщепляет про-Интерлейкин-1 до активной формы. Незрелая форма про-ИЛ-1 α приводится в активную путем расщепления тромбином в строго определенном месте. Сайт расщепления тромбином находится в очень консервативном участке протеина, и этот участок есть у большинства млекопитающих. Интересно, что расщепленный тромбином ИЛ-1 α был идентифицирован у взрослых людей с ОРДС, ассоциированным с сепсисом [41]. Таким образом, система гемостаза у млекопитающих не менее важна для иммунной защиты от инфекций. У мышей в эксперименте применение антикоагулянтов вызывает бактериальную инфекцию. У людей тромбоцитопения все чаще признается фактором риска инфекций.

Роль нейтрофильных ловушек в патологии тромбообразования. До 2010 г. считалось, что в тромботические процессы вовлечены тром-

боциты, факторы свертывания крови, фибриноген и моноциты. Многочисленные исследования, выполненные за последние 20 лет и в настоящее время, все чаще подтверждают, что нейтрофилы действительно вносят значительный вклад в этот процесс.

В 2013 г. B. Engelmann и соавт. был введен термин «иммунотромбоз» [42]. Иммуноотромбоз обозначает врожденный иммунный ответ, индуцированный образованием тромбов внутри кровеносных сосудов, в частности в микрососудах. Иммуноотромбоз поддерживается иммунными клетками и специфическими молекулами, связанными с тромбозом, и генерирует внутрисосудистый каркас, который облегчает распознавание, сдерживание и разрушение патогенов, тем самым защищая целостность хозяина, не вызывая серьезного сопутствующего повреждения хозяина. Однако при неконтролируемом процессе иммуноотромбоз является основным биологическим процессом, способствующим развитию патологий, связанных с тромбозом. Иммуноотромбоз крайне важен для противодействия инфекции, защиты от патогенов:

- иммуноотромбоз ограничивает распространение микробов, удерживая микробы внутри тромбов;
- тромбы образуют защитные баррикады внутри и/или вокруг кровеносных сосудов, которые ограничивают проникновение микробов в сосуды и из них;
- фибрин, фибриноген и продукты распада фибрина/фибриногена способствуют привлечению и активации лейкоцитов, таких как нейтрофилы и макрофаги, координируя клеточные иммунные реакции на патогены в очагах инфекции;

- образование внутри сосудистых отдельных зон, где концентрируются антимикробные пептиды, повышая возможность тесного контакта с патогенами [43].

Распространенными примерами иммуноотромбоза являются случаи системной инфекции, когда генерализованное воспаление, активация лейкоцитов и тромбоцитов приводят к тромбозу, который способствует полиорганной недостаточности. Нейтрофильные ловушки создают условия для тромбоза, стимулируя выработку тромбина за счет активности тканевого фактора и активации фактора XII, а также за счет активации тромбоцитов при взаимодействии с гистонами сетки. Помимо этого, нейтрофильные ловушки стабилизируют тромб, обеспечивая каркас из ДНК и препятствуя фибринолизу. Наличие ловушек в тромбах коронарной артерии, в тромбах при инсульте и в тромбах, ассоциированных с инфекцией, предоставляют убедительные доказательства участия нейтрофилов в различных типах тромбоза [44].

Таким образом, нейтрофилы и их ловушки являются одними из триггеров иммуноотромбоза. Активированные нейтрофилы высвобождают конденсированный хроматин в комплексе с гистонами и гранулами (протеазами, которые разрушают антитромботические молекулы, такие как ингибитор пути тканевого фактора TFPI и антифibrин, цитоплазматическими белками, которые способствуют воспалению и коагуляции (TF, факторы XI и XII). Вместе ловушки образуют каркас для агрегации клеток и образования тромбов [45]. Показано, что тромбозу может способствовать активация инфламмосомы NLRP3 и выработка интерлейкина-1 β нейтрофилами [46]. Воздействие PAMPs и DAMPs запускает высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилами и экспрессию

тканевого фактора на моноцитах, создавая условия для иммунотромбоза. Ловушки способны активировать фактор XII свертывания крови, инактивировать антикоагулянт TFPI и обеспечивать каркас для связывания и агрегации тромбоцитов, все они способствуют образованию тромба [43].

Неконтролируемый иммунотромбоз может навредить хозяину. При сепсисе у 25–50 % пациентов развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), ассоциированный с плохим прогнозом. ДВС-синдром характеризуется распространенным микрососудистым тромбозом с истощением факторов свертывания и тромбоцитов. Факторами предрасположенности к ДВС-синдрому являются тканевый фактор моноцитов и нейтрофильные ловушки. ДВС-синдром может рассматриваться как крайняя стадия иммунотромбоза, при которой иммунная система более не способна ограничивать распространение молекул PAMP/DAMP по всему организму, и иммунотромбоз начинает преобладать. На этой стадии иммунотромбоз, вызывает полиорганную недостаточность [43].

При изучении состава тромба при остром ишемическом инсульте определили, что несмотря на гетерогенность тромбов, их общей чертой является внешняя оболочка, которая может определять резистентность или чувствительность к фибринолизу или эндоваскулярной терапии. Внешняя оболочка таких тромбов («раковина») состоит из плотных отложений фибрина измененной морфологии, тромбоцитов, vWF, лейкоцитов и нейтрофильных ловушек. Наличие «раковины» – отличительная черта тромбов при остром ишемическом инсульте, она может оказывать влияние на тромболизис и тромбоэкстракцию. Было показано, что наличие нейтрофильных ловушек связано с увеличенным количеством проходов необходимых для реканализации [47].

ВТЭ является более распространенным осложнением у онкологических пациентов по сравнению со здоровыми людьми и ассоциируется с высокой смертностью. Несколько факторов, таких как стадия опухоли, неоадьювантная химиотерапия и хирургическое вмешательство, способствуют развитию ВТЭ у пациентов. Раковые клетки проявляют прокоагулянтную активность в отношении своего микроокружения, что связано с активацией системы свертывания крови. По мере изучения молекулярного механизма, лежащего в основе прокоагулянтной активности опухолей у пациентов, выявляют молекулярные мишени, связанные с ВТЭ, что может помочь в разработке соответствующей терапии, которая может улучшить клинические исходы у этих пациентов.

В работе J. C. Li и соавт. показано, что праймирование метастатических клеток рака поджелудочной железы тромбоцитами стимулирует нейтрофилы к высвобождению внеклеточных ловушек, что способствует тромбозу [37]. Тромбоциты, полученные из ткани опухоли рака желудка, могут стимулировать нейтрофилы к высвобождению ловушек. Нейтрофильные ловушки усиливают прокоагулянтную активность, что положительно коррелирует с экспрессией тромбин-антитромбина (ТАТ) и повышением уровня D-димера в сыворотке крови. Повреждение венозных эндотелиальных клеток у онкологических больных также тесно связано с венозным

тромбозом. Цитотоксичность нейтрофильных ловушек в отношении эндотелиальных клеток усиливает прокоагулянтную активность при плоскоклеточном раке полости рта даже у пациентов с механической желтухой и воспалительными заболеваниями кишечника. В этом исследовании при раке желудка была показана зависимость выраженности маркеров нетоза и стадии заболевания: уровни свободной бесклеточной ДНК, комплексов цитрулинированных гистонов с ДНК, МПО-ДНК нарастают тем выше, чем позднее была стадия рака. Авторы наглядно продемонстрировали, что совместная инкубация опухолевых клеток и нейтрофилов здоровых людей запускает нетоз, и даже супернатанты опухолевых клеток обладали подобным действием. Совместное культивирование тромбоцитов здоровых людей с нейтрофильными ловушками приводило к активации тромбоцитов, что проявлялось усилением адгезии тромбоцитов. Внесение активированных ловушками тромбоцитов в плазму здоровых людей приводило к повышению образования фибрина и ТАТ-комплекса.

Установлена взаимосвязь нейтрофильных ловушек с повреждением эндотелиальных клеток и тромбообразованием. В исследовании 2020 г. P. Zhou и соавт. изучали прокоагулянтную роль нейтрофильных ловушек у пациентов с ишемическим инсультом, вызванном тромбозом сонной артерии [48]. В местах повреждения сонной артерии было повышено содержание нейтрофильных ловушек, активированных тромбоцитов и их микрочастиц. На ловушках в тромбах и в плазме пациентов с инсультом обнаружен фосфатидилсерин, запускающий каскад свертывания. Фосфатидилсерин ловушек служил каркасом для отложения факторов свертывания и микрочастиц тромбоцитов. Ингибиторы нетоза и фосфатидилсерина снижали тромбообразование. Плазма из образцов, полученных из сонной артерии, вызывала нетоз с экспрессией фосфатидилсерина на нейтрофилах здоровых людей. Ловушки за счет своих протеаз оказывали токсическое действие на эндотелий сосудов, переводили в прокоагулянтный статус, а также запускали экспрессию TF на эндотелии. После внесения нейтрофильных ловушек в культуру эндотелиальных клеток наблюдали как на эндотелиальных клетках локализируются факторы свертывания (FVa, Fxa), между нарушенными контактами эндотелия появляются нити фибрина [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейтрофилы с их чрезмерным ответом и формированием ловушек, как было недавно показано, участвуют в патогенезе COVID-19-ассоциированной пневмонии и/или ОРДС. Так, избыточное образование нейтрофильных ловушек приводит к острым повреждениям сердца и почек, характерным для пациентов с COVID-19. Поэтому предполагается, что разработка терапевтических стратегий, направленных на ингибирование реакций нейтрофилов, их рекрутирование и образование ловушек может снизить количество осложнений, а также смертность пациентов с COVID-19 или другими инфекциями [13]. Наличие внешней оболочки у тромбов при инсульте делает ее потенциальной мишенью для терапии, поскольку известны специальные ингибиторы ее компонентов, в том числе и для нейтрофильных ло-

вушек [47]. В настоящее время найдены молекулы, которые способны противодействовать образованию нейтрофильных ловушек нейтрофилами.

Терапевтические стратегии, направленные на внеклеточные нейтрофильные ловушки, в первую очередь нацелены на ДНК-компонент, ДНКазы являются наиболее частым методом лечения. При моделировании пневмонии у мышей применение терапии ДНКазой уменьшало образование нейтрофильных ловушек, улучшая состояние легких. В этой же мышинной модельной пневмонии применение ингибитора PAD4, хлорамидина не оказывало эффекта на степень воспаления в легких. Но в мышинной модели индуцированного полимикробного сепсиса хлорамидин оказывал влияние на формирование нейтрофильных ловушек, препятствовал цитрулинированию гистонов H3 и улучшал выживание. Подобным образом у мутантных PAD-/-мышей с дефицитом PAD при индуцированной пневмонии было снижено образование нейтрофильных ловушек и наблюдалось меньше воспаления в легких. Однако при этом бактериальная нагрузка и системное воспаление было выше, что нивелировало положительный эффект. Но когда были получены линии мышей PAD+/- с частным дефицитом PAD, кривые выживания стали лучше. По-видимому, между уровнем нетоза, необходимого для контроля микроорганизмов и вызывающего повреждения легких, существует тонкая грань.

Хлорохин, ингибитор ранних стадий процесса образования нейтрофильных ловушек, также был эффективен, уменьшал нетоз и сопутствующую гиперкоагуляцию, улучшая выживание в мышинных моделях аденокарциномы поджелудочной железы и острого панкреатита. Активированный протеин С (APC), многофункциональная протеаза, обладает противовоспалительным и цитопротекторным действием, является антикоагулянтом. Недавнее исследование продемонстрировало, что APC связывает человеческие лейкоциты и предотвращает индуцирование нетоза с помощью супернатанта тромбоцитов или ФМА. Кроме того, установлено, что предварительная обработка нейтрофилов APC перед индукцией нетоза ингибировала адгезию тромбоцитов к нейтрофильным ловушкам. Однако следует отметить, что активированный белок С не оказал никакого влияния на выживаемость в крупномасштабных клинических испытаниях на людях у пациентов с тяжелым сепси-

сом. Было продемонстрировано, что антитела, нейтрализующие сывороточный цитрулинированный гистон 3, могут улучшить выживаемость в мышинной модели экспериментального сепсиса. Эти исследования демонстрируют, что прекращение избыточного образования тромбов может привести к благоприятным исходам при сепсисе.

Ранние ингибиторы внеклеточных нейтрофильных ловушек, такие как хлорохин, ингибиторы PAD4 и APC, специально предназначены для контроля формирования ловушек. Напротив, ингибиторы нетоза на поздних стадиях, такие как ДНКазы и антигистоновые антитела, могут воздействовать на внеклеточную ДНК или гистоны независимо от их источника. Эти молекулы также рассматриваются как DAMPs и могут высвобождаться рядом иммунных клеток в дополнение к их высвобождению из нейтрофилов. Следовательно, молекулы/лекарственные средства, которые специфически контролируют образование внеклеточных ловушек, могут быть использованы в качестве более специфического терапевтического режима против нетоза [25].

Таким образом, несколько подходов к терапии иммунотромбозов уже были нацелены на нейтрофильные ловушки как фармакологически, так и генетически. Образование ловушек предотвращалось ингибиторами PAD4, МРО, эластазы, АФК и NOX и других соединений. Полезность этих ингибиторов сдерживается определенными недостатками. Например, мыши PAD4 более восприимчивы к инфекции, и ингибирование выработки АФК также может оказывать пагубное воздействие на инфекции. Разрушение ловушек ДНКазой I уменьшает тромбоз, но высвобождает их вредные продукты, такие как гистоны и МРО, которые могут вызвать дальнейшее повреждение тканей. Другие применяемые в клинике препараты, которые могут ингибировать нетоз, хотя и более косвенно, включают гепарин, метформин, клопидогрел и антитела против IL-1 β . Все эти методы лечения направлены либо на сами ловушки, либо на компоненты сетей, либо на сигнальные пути [44].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Солодовникова О. Н., Молочный В. П. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 1. С. 118–122.
2. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M. A. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression // *Frontiers in Immunology*. 2014. Vol. 21, no. 5. P. 508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00508>.
3. Беляева А. С., Ванько Л. В., Матвеева Н. К. и др. Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета // *Иммунология*. 2016. Т. 37, № 2. С. 129–133.
4. Masucci M. T., Minopoli M., Del Vecchio S. et al. The emerging role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in tumor progression and metastasis front // *Frontiers in Immunology*. 2020. No. 11. P. 1749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01749>.

REFERENCES

1. Solodovnikova O. N., Molochnyi V. P. Oxide Stress of neutrophil leucocytes in pathogenesis of inflammatory reaction in bacterial infection in children. *Far East Medical Journal*. 2012;(1):118–122. (In Russ.).
2. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M. A. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. *Frontiers in Immunology*. 2014;21(5):508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00508>.
3. Belyaeva A. S., Van'ko L. V., Matveeva N. K. et al. Neutrophil granulocytes as a regulators of immunity. *Immunologiya*. 2016;37(2):129–133. (In Russ.).
4. Masucci M. T., Minopoli M., Del Vecchio S. et al. The emerging role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Frontiers in Immunology*. 2020;(11):1749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01749>.

5. Carty M., Guy C., Bowie A. G. Detection of viral infections by innate immunity // *Biochemical Pharmacology*. 2021. No. 183. P. 114316. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114316>.
6. Гаранина Е. Е., Мартынова Е. В., Иванов К. Я. и др. Инфлам-масомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал // *Ученые записки Казанского университета. Сер.: Естественные науки*. 2020. Т. 162, № 1. С. 80–111.
7. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science*. 2004. Vol. 303, no. 5663. P. 1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
8. Воробьева Н. В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты // *Вестник Московского университета. Сер.: Биология*. 2020. Т. 75, № 4. С. 210–225.
9. Liu Y., Lightfoot Y. L., Seto N. et al. Peptidylarginine deiminases 2 and 4 modulate innate and adaptive immune responses in TLR-7-dependent lupus // *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2018. Vol. 3, no. 23. P. e124729. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124729>.
10. Mutua V., Gershwin L. J. A review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in disease: Potential anti-NETs therapeutics // *Clinical Reviews Allergy & Immunology*. 2021. Vol. 61, no. 2. P. 194–211. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08804-7>.
11. Becker R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. Vol. 50, no. 1. P. 54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
12. Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms // *Vascular Medicine*. 2020. Vol. 25, no. 5. P. 471–478. <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>.
13. Sabbatini M., Magnelli V., Renò F. NETosis in wound healing: When enough is enough // *Cells*. 2021. Vol. 10, no. 3. P. 494. <https://doi.org/10.3390/cells10030494>.
14. Rizo-Téllez S. A., Sekheri M., Filep J. G. Myeloperoxidase: Regulation of neutrophil function and target for therapy // *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, no. 11. P. 2302. <https://doi.org/10.3390/antiox11112302>.
15. Delgado-Rizo V., Martínez-Guzmán M. A., Iñiguez-Gutierrez L. et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview // *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 81.
16. Hoeksema M., Tripathi S., White M. et al. Arginine-rich histones have strong antiviral activity for influenza A viruses // *Journal of Innate Immunity*. 2015. Vol. 21, no. 7. P. 736–745. <https://doi.org/10.1177/1753425915593794>.
17. Branzk N., Lubojemska A., Hardison S. E. et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens // *Nature Immunology*. 2014. Vol. 15, no. 11. P. 1017–1025. <https://doi.org/10.1038/ni.2987>.
18. Плехова Н. Г., Кодрашова Н. М., Гельцер Б. И. и др. Клеточно-молекулярные факторы врожденной защиты и их роль в патогенезе пневмонии // *Иммунология*. 2017. Т. 38, № 2. С. 124–129.
19. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021. Vol. 51, no. 2. P. 446–453. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z>.
20. Казимирский А. Н., Салмаси Ж. М., Порядин Г. В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19 // *Вестник РГМУ*. 2020. № 5. С. 5–14.
21. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system // *Cellular Microbiology*. 2012. Vol. 14, no. 4. P. 460–466. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x>.
22. Witzernath M., Pache F., Lorenz D. et al. The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and
5. Carty M., Guy C., Bowie A. G. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochemical Pharmacology*. 2021;(183):114316. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114316>.
6. Garnina E. E., Martynova E. V., Ivanov K. Y. et al. Inflammasomes: role in disease pathogenesis and therapeutic potential. *Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series*. 2020;162(1):80–111. (In Russ.).
7. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
8. Vorobjeva N. V. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2020;75(4):210–225. (In Russ.).
9. Liu Y., Lightfoot Y. L., Seto N. et al. Peptidylarginine deiminases 2 and 4 modulate innate and adaptive immune responses in TLR-7-dependent lupus. *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2018;3(23):e124729. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124729>.
10. Mutua V., Gershwin L. J. A Review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: Potential anti-NETs therapeutics. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;61(2):194–211. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08804-7>.
11. Becker R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(1):54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
12. Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine*. 2020;25(5):471–478. <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>.
13. Sabbatini M., Magnelli V., Renò F. NETosis in wound healing: When enough is enough. *Cells*. 2021;10(3):494. <https://doi.org/10.3390/cells10030494>.
14. Rizo-Téllez S. A., Sekheri M., Filep J. G. Myeloperoxidase: Regulation of neutrophil function and target for therapy. *Antioxidants*. 2022;11(11):2302. <https://doi.org/10.3390/antiox11112302>.
15. Delgado-Rizo V., Martínez-Guzmán M. A., Iñiguez-Gutierrez L. et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:81.
16. Hoeksema M., Tripathi S., White M. et al. Arginine-rich histones have strong antiviral activity for influenza A viruses. *Journal of Innate Immunity*. 2015;21(7):736–745. <https://doi.org/10.1177/1753425915593794>.
17. Branzk N., Lubojemska A., Hardison S. E. et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nature Immunology*. 2014;15(11):1017–1025. <https://doi.org/10.1038/ni.2987>.
18. Plekhova N. G., Kodrashova N. M., Geltser B. I. et al. Cellular and molecular factors of innate defense and its role in the pathogenesis of pneumonia. *Immunologiya*. 2017;38(2):124–129. (In Russ.).
19. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(2):446–453. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z>.
20. Kazimirskii A. N., Salmasi J. M., Poryadin G. V. Antiviral system of innate immunity: COVID-19 pathogenesis and treatment. *Bulletin of RSMU*. 2020;(5):5–14. (In Russ.).
21. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cellular Microbiology*. 2012;14(4):460–6. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x>.
22. Witzernath M., Pache F., Lorenz D. et al. The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia. *The Journal of Immunology*. 2011;187(1):434–440. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003143>.

- contributes to host defense in pneumococcal pneumonia // *The Journal of Immunology*. 2011. Vol. 187, no. 1. P. 434–440. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003143>.
23. Li R. H. L., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis // *Frontiers in Veterinary Science*. 2018. No. 5. P. 291. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00291>.
 24. Ekaney M. L., Otto G. P., Sossdorf M. et al. Impact of plasma histones in human sepsis and their contribution to cellular injury and inflammation // *Critical Care*. 2014. Vol. 18, no. 5. P. 543. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0543-8>.
 25. Denning N. L., Aziz M., Gurien S. D. et al. DAMPs and NETs in sepsis // *Frontiers in Immunology*. 2019. No. 10. P. 2536. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>.
 26. Homa-Mlak I., Majdan A., Mlak R. et al. Metastatic potential of NET in neoplastic disease // *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*. 2016. Vol. 70. P. 887–895. <https://doi.org/10.5604/17322693.1216275>.
 27. Monti M., De Rosa V., Iommelli F. et al. Neutrophil extracellular traps as an adhesion substrate for different tumor cells expressing RGD-binding integrins // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, no. 8. P. 2350. <https://doi.org/10.3390/ijms19082350>.
 28. Kanamaru R., Ohzawa H., Miyato H. et al. Neutrophil extracellular traps generated by low density neutrophils obtained from peritoneal lavage fluid mediate tumor cell growth and attachment // *Journal of Visualized Experiments*. 2018. No. 138. P. 58201. <https://doi.org/10.3791/58201>.
 29. Gonzalez-Aparicio M., Alfaro C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: Is there a pathogenic role? // *Journal of Immunology Research*. 2019. P. 6252138. <https://doi.org/10.1155/2019/6252138>.
 30. Avalos B. R., Gasson J. C., Hedvat C. et al. Human granulocyte colony-stimulating factor: biologic activities and receptor characterization on hematopoietic cells and small cell lung cancer cell lines // *Blood*. 1990. Vol. 75, no. 4. P. 851–857. <https://doi.org/10.1182/blood.V75.4.851.851>.
 31. Snoderly H. T., Boone B. A., Bennewitz M. F. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment // *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21, no. 1. P. 145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>.
 32. Cedervall J., Zhang Y., Huang H. et al. Neutrophil extracellular traps accumulate in peripheral blood vessels and compromise organ function in tumor-bearing animals // *Cancer Research*. 2015. Vol. 75, no. 13. P. 2653–2662. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3299>.
 33. Boone B. A., Murthy P., Miller-Ocuin J. et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, no. 1. P. 678. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4584-2>.
 34. Richardson J. J. R., Hendrickse C., Gao-Smith F. et al. Neutrophil extracellular trap production in patients with colorectal cancer in vitro // *International Journal of Inflammation*. 2017. P. 4915062. <https://doi.org/10.1155/2017/4915062>.
 35. Tohme S., Yazdani H. O., Al-Khafaji A. B. et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress // *Cancer Research*. 2016. Vol. 76, no. 6. P. 1367–1380. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
 36. Thälén C., Lundström S., Seignez C. et al. Citrullinated histone H3 as a novel prognostic blood marker in patients with advanced cancer // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, no. 1. P. e0191231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191231>.
 37. Li J. C., Zou X. M., Yang S. F. et al. Neutrophil extracellular traps participate in the development of cancer-associated
 23. Li R. H. L., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018;(5):291. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00291>.
 24. Ekaney M. L., Otto G. P., Sossdorf M. et al. Impact of plasma histones in human sepsis and their contribution to cellular injury and inflammation. *Critical Care*. 2014;18(5):543. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0543-8>.
 25. Denning N. L., Aziz M., Gurien S. D. et al. DAMPs and NETs in sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):2536. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>.
 26. Homa-Mlak I., Majdan A., Mlak R. et al. Metastatic potential of NET in neoplastic disease. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*. 2016;70:887–895. <https://doi.org/10.5604/17322693.1216275>.
 27. Monti M., De Rosa V., Iommelli F. et al. Neutrophil extracellular traps as an adhesion substrate for different tumor cells expressing RGD-binding integrins. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2350. <https://doi.org/10.3390/ijms19082350>.
 28. Kanamaru R., Ohzawa H., Miyato H. et al. Neutrophil extracellular traps generated by low density neutrophils obtained from peritoneal lavage fluid mediate tumor cell growth and attachment. *Journal of Visualized Experiments*. 2018;(138):58201. <https://doi.org/10.3791/58201>.
 29. Gonzalez-Aparicio M., Alfaro C. Influence of Interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: Is there a pathogenic role? *Journal of Immunology Research*. 2019;6252138. <https://doi.org/10.1155/2019/6252138>.
 30. Avalos B. R., Gasson J. C., Hedvat C. et al. Human granulocyte colony-stimulating factor: biologic activities and receptor characterization on hematopoietic cells and small cell lung cancer cell lines. *Blood*. 1990;75(4):851–857. <https://doi.org/10.1182/blood.V75.4.851.851>.
 31. Snoderly H. T., Boone B. A., Bennewitz M. F. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment. *Breast Cancer Research*. 2019;21(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>.
 32. Cedervall J., Zhang Y., Huang H. et al. Neutrophil extracellular traps accumulate in peripheral blood vessels and compromise organ function in tumor-bearing animals. *Cancer Research*. 2015;75(13):2653–2662. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3299>.
 33. Boone B. A., Murthy P., Miller-Ocuin J. et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps. *BMC Cancer*. 2018;18(1):678. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4584-2>.
 34. Richardson J. J. R., Hendrickse C., Gao-Smith F. et al. Neutrophil extracellular trap production in patients with colorectal cancer in vitro. *International Journal of Inflammation*. 2017;4915062. <https://doi.org/10.1155/2017/4915062>.
 35. Tohme S., Yazdani H. O., Al-Khafaji A. B. et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress. *Cancer Research*. 2016;76(6):1367–1380. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
 36. Thälén C., Lundström S., Seignez C. et al. Citrullinated histone H3 as a novel prognostic blood marker in patients with advanced cancer. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191231>.
 37. Li J. C., Zou X. M., Yang S. F. et al. Neutrophil extracellular traps participate in the development of cancer-associated thrombosis in patients with gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(26):3132–3149. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i26.3132>.
 38. Darbousset R., Thomas G. M., Mezouar S. et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus

- thrombosis in patients with gastric cancer // *World Journal of Gastroenterology*. 2022. Vol. 28, no. 26. P. 3132–3149. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i26.3132>.
38. Darbousset R., Thomas G. M., Mezouar S. et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation // *Blood*. 2012. Vol. 120, no. 10. P. 2133–2143. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437772>.
39. Бицадзе В. О., Слуханчук Е. В., Хизроева Д. Х. и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76, № 1. С. 75–85.
40. Mezger M., Nording H., Sauter R. et al. Platelets and immune responses during thromboinflammation // *Frontiers in Immunology*. 2019. No. 10. P. 1731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01731>.
41. Burzynski L. C., Humphry M., Pyrrillou K. et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1 α by thrombin // *Immunity*. 2019. Vol. 50, no. 4. P. 1033–1042.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.003>.
42. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity // *Nature Reviews Immunology*. 2013. Vol. 13, no. 1. P. 34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>.
43. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC // *Journal of Intensive Care*. 2014. Vol. 2, no. 1. P. 67. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0065-0>.
44. Perdomo J., Leung H. H. L. Immune thrombosis: exploring the significance of immune complexes and NETosis // *Biology*. 2023. Vol. 12, no. 10. P. 1332. <https://doi.org/10.3390/biology12101332>.
45. Knight J. S., Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome // *Seminars in Immunopathology*. 2022. Vol. 44, no. 3. P. 347–362. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>.
46. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis // *Thrombosis Research*. 2018. No. 170. P. 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.005>.
47. Mereuta O. M., Agarwal T., Ghozy S. et al. Shell versus core architecture and biology of thrombi in acute ischemic stroke: A systematic review // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023. No. 29. <https://doi.org/10.1177/10760296231213632>.
48. Zhou P., Li T., Jin J. et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion // *eBioMedicine*. 2020. No. 53. P. 102671. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102671>.
- formation. *Blood*. 2012;120(10):2133–2143. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437772>.
39. Bitsadze V. O., Slukhanchuk E. V., Khizroeva D. Kh. et al. Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):75–85.
40. Mezger M., Nording H., Sauter R. et al. Platelets and immune responses during thromboinflammation. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):1731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01731>.
41. Burzynski L. C., Humphry M., Pyrrillou K. et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1 α by thrombin. *Immunity*. 2019;50(4):1033–1042.
42. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(1):34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>.
43. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *Journal of Intensive Care*. 2014;2(1):67. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0065-0>.
44. Perdomo J., Leung H. H. L. Immune thrombosis: Exploring the significance of immune complexes and NETosis. *Biology*. 2023;12(10):1332. <https://doi.org/10.3390/biology12101332>.
45. Knight J. S., Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2022;44(3):347–362. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>.
46. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thrombosis Research*. 2018;(170):87–96. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.005>.
47. Mereuta O. M., Agarwal T., Ghozy S. et al. Shell versus core architecture and biology of thrombi in acute ischemic stroke: a systematic review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023;(29). <https://doi.org/10.1177/10760296231213632>.
48. Zhou P., Li T., Jin J. et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion. *eBioMedicine*. 2020;(53):102671. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102671>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**Т. Е. Кисина** – доцент.**Н. А. Воробьева** – заведующая кафедрой.**ABOUT THE AUTHORS****T. E. Kisina** – Docent.**N. A. Vorobyeva** – Head of the Department.