

Скирденко Ю.П., Зорькина М.А., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Андреев К.А., Зенченко К.Г., Николаев Н.А.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛОВУШКИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Одним из звеньев патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническое системное воспаление низкой интенсивности. В 2004 г. был открыт ранее неизвестный процесс — формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) — нетоз (от англ. NETosis: neutrophil extracellular traps). ВНЛ играют роль в противомикробном иммунитете, но в определенных случаях становятся фактором развития патологии. В настоящем обзоре представлены данные о воздействии внеклеточных нейтрофильных ловушек на отдельные патологии сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, фибрилляция предсердий, тромбоз). Авторы описывают механизмы образования ВНЛ (витальный нетоз, суицидальный нетоз) и их роль в тромбообразовании (роль каркаса для образования тромба, инициации коагуляции), в развитии эндотелиальной дисфункции, электрической неоднородности миокарда предсердий. Приводятся данные, указывающие на связь атеросклероза, тромбоза и фибрилляции предсердий с активностью нетоза. Большинство исследований демонстрируют имеющиеся взаимосвязи на лабораторных моделях, тогда как определение ВНЛ у больных сердечно-сосудистой патологией в реальной клинической практике почти отсутствуют. При этом понимание процессов, связанных с нетозом, может помочь определить специфические маркеры и дальнейшие стратегии терапии ССЗ.

Ключевые слова: внеклеточные нейтрофильные ловушки; сердечно-сосудистые заболевания; фибрилляция предсердий; атеросклероз, тромбоз.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Зорькина М.А., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Андреев К.А., Зенченко К.Г., Николаев Н.А.

Внеклеточные нейтрофильные ловушки при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и перспективы исследования.

Клиническая медицина. 2024;102(1):19–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-19-26>

Для корреспонденции: Скирденко Юлия Петровна — e-mail: julija-loseval@yandex.ru

Yulia P. Skirdenko, Maria A. Zorkina, Dmitry G. Novikov, Alexander N. Zolotov, Kirill A. Andreev, Kristina G. Zinchenko, Nikolay A. Nikolaev

EXTRACELLULAR NEUTROPHIL TRAPS IN CARDIOVASCULAR DISEASES: PROBLEMS AND PROSPECTS OF RESEARCH

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

One of the links in the pathogenesis of cardiovascular diseases is chronic low-intensity systemic inflammation. In 2004, a previously unknown process was discovered — the formation of extracellular neutrophil traps (NETs) — NETosis (neutrophil extracellular traps). NETs play a role in antimicrobial immunity though in certain cases they become a factor in the development of pathology. This review presents data on the effect of extracellular neutrophil traps on individual pathologies of the cardiovascular system (atherosclerosis, atrial fibrillation, thrombosis). The authors describe the mechanisms of NET formation (vital NETosis, suicidal NETosis) and their role in thrombus formation (as a framework for thrombus formation, initiation of coagulation), in the development of endothelial dysfunction, and electrical heterogeneity of the atrial myocardium. Data are presented indicating the connection between atherosclerosis, thrombosis, and atrial fibrillation with the activity of NETosis. Most studies demonstrate existing correlations on laboratory models, while the determination of NETs in patients with cardiovascular pathology in real clinical practice is almost absent. At the same time, understanding the processes associated with NETosis can help to identify specific markers and further strategies for the therapy of cardiovascular diseases.

Keywords: extracellular neutrophil traps; cardiovascular diseases; atrial fibrillation; atherosclerosis; thrombosis.

For citation: Skirdenko Yu.P., Zorkina M.A., Novikov D.G., Zolotov A.N., Andreev K.A., Zinchenko K.G., Nikolaev N.A. Extracellular neutrophil traps in cardiovascular diseases: problems and prospects of research. *Klinicheskaya medicina.* 2024;102(1):19–26.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-19-26>

For correspondence: Skirdenko Yulia Petrovna — e-mail: julija-loseval@yandex.ru

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

Acknowledgments. The work was prepared within the framework of a grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — candidates and doctors of science (internal number МК-1231.2022.3) (agreement No. 075-15-2022-502 dated May 4, 2022) “Development of health-saving technology based on identifying and controlling risk factors for atrial fibrillation associated with the state of the intestinal microbiota.”

Received 11.08.2023

Accepted 26.09.2023

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смерти в развитых странах. Так, в России в 2022 г. у 38% умерших причинами были ССЗ [1]. Несмотря на значительные успехи в развитии

знаний о ССЗ, на сегодняшний день многое остается не до конца известным, например механизмы возникновения атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, роль биомаркеров в диагностике ССЗ и т.д.

Одним из звеньев патогенеза неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническое системное воспаление низкой интенсивности. Однако ни само низкоинтенсивное воспаление, ни механизмы его влияния на ССЗ в настоящий момент не являются хорошо изученными.

Развитие низкоинтенсивного воспаления вызвано персистенцией провоспалительных цитокинов. В 2004 г. был открыт ранее неизвестный процесс — формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) — нетоз (от англ. NETosis: neutrophil extracellular traps) [2, 3]. ВНЛ играют роль в противомикробном иммунитете, но в определенных случаях становятся фактором развития патологии [4].

Цель. Проанализировать современные представления о роли ВНЛ в развитии ССЗ для формирования теоретической базы дальнейших научных исследований.

Методологические подходы. Для написания данного литературного обзора авторы обращались к материалам из общедоступных баз данных, таких как PubMed, Elibrary, Embase, Web of Science. Преимущественно использовались метаанализы и систематические обзоры, которые были изданы за последние 5 лет, с использованием ключевых слов: внеклеточные нейтрофильные ловушки, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердий, атеросклероз, тромбоз.

Внеклеточные нейтрофильные ловушки и механизмы их образования

Нейтрофилы — самая многочисленная группа лейкоцитов у человека, они участвуют в формировании защитных иммунных реакций. Раньше считалось, что их роль как первичных эффекторов врожденного иммунитета реализуется только посредством фагоцитоза, дегрануляции и синтеза цитокинов [4]. Однако в 2004 г. исследователи, работающие с А. Zychlinsky, открыли до этого неизвестный способ нейтрофилов бороться с патогенами через формирование ВНЛ [2, 5].

ВНЛ — это структура из деконденсированного хроматина (ДНК), гистонов, ферментов гранул нейтрофилов (катепсин G, миелопероксидаза (МПО), нейтрофильная эластаза (НЭ) и другие) и некоторых их цитоплазматических белков (кальпротектин, лактоферрин, кателицидин LL-37). Структура ловушек может иметь форму тонких, вытянутых в длину филаментов, а иногда — растянутой сеткообразной структуры в виде «облака», которая благодаря такому устройству молекул занимает площадь, превосходящую в 5–15 раз исходный размер нейтрофила. *In vivo* ВНЛ будет иметь одну из форм в зависимости от наличия достаточного межклеточного пространства [6].

Процесс активации нейтрофилов и последующего формирования ВНЛ носит название нетоз (от англ. NETosis: neutrophil extracellular traps) и представляет собой особый вид клеточной гибели, который не был похож на уже изученные до этого некроз, апоптоз и аутофагию [7].

Суицидальный нетоз. Суицидальный нетоз начинается с делобуляции и растворения ядерной оболочки. В это время хроматин постепенно уменьшает конденсацию,

что в итоге приводит к разрыву клеточной мембраны и выходу ловушки наружу, составными частями которой является хроматин с МПО, НЭ, катепсином G, кальпротектином и др. Описанный процесс занимает несколько часов, поэтому иногда его называют медленным нетозом, или медленной гибелью клеток [8].

Этот первый механизм образования ВНЛ, который описал А. Zychlinsky, происходил с участием NADPH-оксидазы и, как было сказано ранее, заканчивался гибелью нейтрофила. Ферментный комплекс NADPH-оксидазы был необходим для генерации в клетке активных форм кислорода (АФК), без которых не смог бы осуществиться нетоз [9].

Витальный нетоз. Совершенно иной механизм — прижизненный нетоз (vital NETosis), который не сопровождается гибелью нейтрофила, так как во внеклеточное пространство выбрасывается только часть ДНК (ядерная или митохондриальная), которая переносится через мембрану с помощью везикул. ВНЛ выходит без перфорации мембраны примерно за полчаса-час без участия NADPH-оксидазы, а оставшийся после этого нейтрофил сохраняет свои функции, т.е. способен к хемотаксису и дальнейшему фагоцитозу [10].

Витальный нетоз встречается не только в нейтрофильных лейкоцитах, но и в других клетках крови [11]. Так, лимфоциты (В-лимфоциты, Т-лимфоциты и натуральные киллеры) обладают способностью прижизненно выбрасывать митохондриальную ДНК без участия АФК [12]. Единственным нюансом является то, что такие ловушки не обладают бактерицидными свойствами, а лишь выполняют роль сигнальных молекул. Также исключительно митохондриального происхождения хроматин выбрасывают эозинофилы при помощи NADPH-оксидазы, и такие ВНЛ по свойствам не уступают нейтрофильным [13, 14].

Другие формы нетоза. Позже обнаружено, что даже в условиях недостатка или отсутствия NADPH-оксидазы возможно образование ВНЛ. Источником АФК могут выступать митохондрии нейтрофила (митоАФК) или сам патоген. Такой механизм получил название «NADPH-оксидаза-независимый», также его можно описать как «митохондриально-зависимый нетоз» [15].

Механизмы нетоза до сих пор изучены не до конца, а основная известная на данный момент информация о процессе получена благодаря экспериментальным исследованиям *in vitro*. Как именно образуются и действуют ВНЛ в живом организме, еще предстоит узнать.

Роль внеклеточных нейтрофильных ловушек

С момента открытия ВНЛ была очевидна их роль в обеспечении иммунной защиты. Наличие антимикробной активности у ловушек подтвердилось после определения взаимосвязи между невозможностью нейтрофилов вырабатывать ВНЛ и рецидивирующей хронической инфекцией у больных [16].

Ранее предполагалось, что причиной запуска нетоза у нейтрофила была его неспособность фагоцитировать патоген. Теперь роль ВНЛ общепризнана и заключается

в ограничении очага воспаления и предотвращении распространения инфекции за его пределы [17]. В настоящее время установлены физиологические регуляторы нетоза, и это не только регуляторные пептиды из бактерий, простейших, грибов и вирусов, а также и АФК в виде пероксида кислорода, комплексы антиген–антитело, ЛПС, холестерин и даже тромбоциты [18].

Роль ВНЛ в организме заканчивается после того, как инфекционный процесс завершится, соответственно в дальнейшем ловушки за ненадобностью должны быть элиминированы. В этом процессе участвуют фермент ДНКаза I и макрофаги [19]. Однако возможен сбой ликвидации нейтрофильных ловушек, во-первых, в результате нехватки или отсутствия перечисленных помощников, во-вторых, из-за несоразмерно большой продукции ВНЛ, так называемого aberrantного нетоза. Такая ошибка в процессе элиминации может способствовать развитию воспалительной или аутоиммунной реакции, т.е. ВНЛ перестают предотвращать патологию, а сами становятся фактором ее развития [4].

Известно, что ВНЛ могут функционировать как каркас для образования тромбов, обеспечивая связь между воспалением и тромбозом. Тромбоциты прикрепляются к ловушке и, как следствие, активируются. Какой компонент ловушек отвечает за активацию тромбоцитов, до сих пор неизвестно [20]. ВНЛ являются важным инициатором коагуляции, так как индуцируют продукцию тканевого фактора и расщепляют тромбоспондин-1 [21].

Ловушки увеличивают проницаемость эндотелиальных клеток. Более того, многие белки, вплетенные в сети, остаются активными и могут не только поражать патогены, но и наносить вред клеткам-наблюдателям даже после деградации сетей. Например, гистон H4 биологически активен по отношению к эндотелиальным клеткам и клеткам гладкой мускулатуры, частично за счет активации рецепторов TLR и образования пор в клеточной мембране [22]. ДНК и белки ВНЛ оказывают прямое

повреждающее воздействие на клетки, а также влияют опосредованно, например запускают каскад процессов, приводящих к коагуляции.

В последнее время в литературе часто встречается информация о негативном влиянии ВНЛ на различные заболевания. Так, известно, что ловушки усугубляют или провоцируют заболевания легких (муковисцидоз, ХОБЛ) [23], сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, тромбообразование, острый инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий) [24, 25], аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ANCA-ассоциированные васкулиты [26, 27], язвенный колит [28]) и даже могут влиять на метастазирование рака [29, 30].

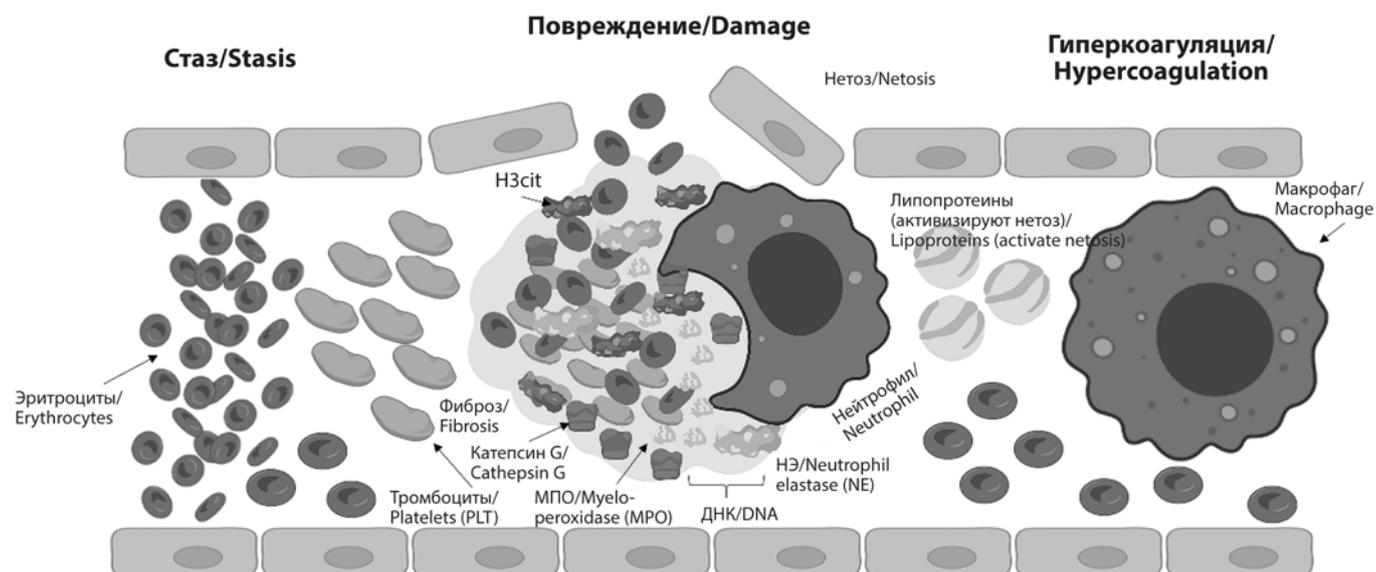
Несмотря на то что ВНЛ участвуют в формировании защитных иммунных реакций организма, их дисфункция приводит к развитию многих заболеваний или осложнениям уже имеющихся патологий. Для дальнейшего изучения роли ВНЛ в развитии патологических процессов большое значение имеет качественная и количественная оценка ловушек.

Методы обнаружения ВНЛ

Нейтрофильные ловушки — структуры, состоящие из множества компонентов на нитях внеклеточной ДНК. Для однозначного обнаружения ВНЛ и их количественной оценки требуется определение одного или нескольких компонентов.

Опубликованные на данный момент методы количественного определения ВНЛ включают электронную и флуоресцентную микроскопию, качественного — проточную цитофлуориметрию и иммуноферментный анализ.

Можно исследовать ВНЛ с помощью электронной микроскопии, а визуализировать их в режиме реального времени с использованием прижизненной микроскопии или визуализации живых клеток. В культуре ловушки



Роль ВНЛ в тромбообразовании
The role of VHL in thrombosis

обычно кажутся нитевидными или в виде «облака», что обусловлено пространственными ограничениями межклеточного вещества [31].

Следующий метод для визуализации ВНЛ *ex vivo* или *in vitro* — метод флуоресцентной микроскопии, суть которого в окрашивании субстрата ДНК-связывающими мембранонепроницаемыми красителями (SYTOX green или DAPI) или путем окрашивания ДНК в супернатанте после высвобождения ловушек с помощью мягкой обработки нуклеазой. Изменения ядерной морфологии (потеря долек и расширение ядра) и состава (миграция НЭ и МПО в ядро) являются специфическими и количественными маркерами прогрессирования нетоза. Также метод флуоресцентной микроскопии позволяет определить потенциальную возможность нейтрофилов формировать ВНЛ [32, 33].

Методикой проточной цитофлуориметрии регистрируют изменения в клеточном составе субстрата по параметрам светорассеяния, а также оценивают интенсивность лизиса и дегрануляции нейтрофилов, используя лазерный проточный цитофлуориметр с двумя источниками излучения (488 и 635 нм) [34].

С помощью иммуноферментного метода возможна количественная оценка в сыворотке крови НЗсit, НЭ и МПО, которые специфичны для образования ловушек, что позволяет оценить фактически состоявшийся нетоз [35, 36].

Также пробовали анализировать свободную ДНК или гистоны в плазме, однако результаты данной методики не являются достаточным доказательством высвобождения ВНЛ, поскольку хроматин также может высвобождаться при других формах литической гибели клеток. Например, нужно соблюдать осторожность и не культивировать нейтрофилы человека вместе с патогенами более 4 ч, иначе в таких условиях запускаются другие механизмы высвобождения ДНК. Поэтому количественная оценка ВНЛ должна основываться на их уникальном составе: хроматин тесно связан с ферментами, такими как НЭ, МПО или кальпротектин [37].

Другой метод, который демонстрирует связывание между хроматином и белками нейтрофилов и может быть диагностическим для ВНЛ, состоит в электрофоретическом разрешении частично переваренных ловушек. Катионные белки, такие как НЭ, МПО и гистоны, которые в чистом виде мигрируют к аноду, тянутся к катоду при образовании комплекса с ДНК. Однако эти белки движутся к аноду, когда ДНК в сетях деградирует [38].

Описан способ оценки нетозформирующей способности нейтрофилов, позволяющий опосредованно определить потенциальный риск негативных последствий нетоза. Указанный способ предполагает стимуляцию нетоза *in vitro* смесью пробиотических бактерий, после чего к нейтрофилам добавляют моноклональные антитела к CD15, меченные FITC и ДНК-интеркалирующим красителем йодидом пропидия. При помощи люминесцентного микроскопа исследуют препарат «раздавленная капля». Метод позволяет визуализировать облаковидные и нитевидные ВНЛ и гранулоциты от интактных форм

до разной степени активации, вплоть до клеток раннего нетоза [39].

Так называемого «золотого стандарта» определения качественного и количественного состава ВНЛ не существует, ведь у каждого из перечисленных методов есть и свои положительные стороны, и недостатки. Молекулярные сигнальные пути ВНЛ до сих пор не расшифрованы до конца, и, в частности, это связано с недоработкой методов их обнаружения.

ВНЛ и атеросклероз

Иммунитет играет важную роль в регуляции и прогрессировании атеросклероза, уже установлено влияние воспалительных и иммунных реакций, в частности ВНЛ, на определенные стадии атеросклероза [40, 41].

С 2012 г. после исследований R. Megens и соавт. известно, что ВНЛ проявляют провоспалительные и протромботические свойства. В дальнейшем другие ученые изучали наличие, степень и распределение нейтрофилов и ВНЛ в бляшках различной морфологии. 64 коронарные бляшки человека, залитые парафином, включающие 44 осложненные бляшки (внутрибляшечные кровоизлияния, эрозии и разрывы) и 20 интактных бляшек, были дополнительно классифицированы с помощью иммуногистохимии для визуализации нейтрофилов (МПО, НЭ) и ВНЛ (НЗсit и PAD4). По данным исследования, нейтрофилы и их ловушки локализованы почти во всех типах бляшек, имеющих осложнения в виде кровоизлияний, разрывов, по сравнению с интактными бляшками, которые не содержали ВНЛ [42].

Острый инфаркт миокарда в большинстве случаев провоцируется эрозией/разрывом коронарной атеросклеротической бляшки с последующим образованием тромба, обтурирующего артерию. Нейтрофилы и ВНЛ были описаны на животных моделях ишемического/реперфузионного повреждения наряду с благоприятным эффектом ДНКазы в смягчении реперфузионного повреждения и феномена отсутствия обратного потока [7, 43].

Один из компонентов ВНЛ, фермент МПО, с помощью АФК способен уменьшать действие липопротеинов высокой плотности, а его высокую ферментативную активность связывают с повышением риска разрыва уже образованных бляшек. Было доказано, что и другие белки ловушек, такие как антимикробный пептид, родственник кателину, способствуют прогрессированию заболевания [44]. Также TLR9-зависимое восприятие структур ВНЛ может вызывать интерферогенные ответы плазмацитойдными дендритными клетками, которые помогают поддерживать сосудистое воспаление [17].

Так, подтвердили повышенное образование ВНЛ, измеренное по уровням циркулирующей МПО-ДНК и высокой продукции провоспалительных цитокинов через TLR9-путь, включая IL-8, IL-6 и IL-1 β , в сыворотке пациентов с атеросклерозом. Кроме того, генерация ВНЛ нейтрофилами у пациентов с атеросклерозом была усилена по сравнению с нейтрофилами из нормального контроля, что свидетельствует о возможном перепроизводстве при образовании ВНЛ [45].

Для развития воспаления, которое провоцирует формирование атеросклеротических бляшек, необходимо два сигнала до полной активации. Первым выступают ВНЛ, которые запускают активацию инфламмасом макрофагов, а вторым — кристаллы холестерина. Гиперхолестеринемия опасна не только тем, что является медиатором для макрофагальных инфламмасом, но и стимуляцией нетоза [46, 47].

Таким образом, влияние ВНЛ и холестерина на развитие и стабилизацию атеросклеротических бляшек доказано *in vitro* и *in vivo* на мышцах и требует продолжения расшифровки механизмов реализации у человека.

ВНЛ и фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из самых распространенных аритмий [48]. При этом данная патология лидирует не только по частоте встречаемости, но и по тяжести осложнений [49]. Бременем фибрилляции предсердий являются прогрессирование хронической сердечной недостаточности, инсульты, тромбоэмболии и др. [50].

По имеющимся представлениям основой патогенеза ФП являются ремоделирование миокарда предсердий и электрическая диссоциация мышечных волокон миокарда [51, 52]. Взаимосвязь хронического воспаления низкой интенсивности и ФП подтверждается повышением провоспалительных маркеров в сыворотке больных: С-реактивного белка, интерлейкинов, фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β и моноцитарного хемотаксического фактора-1 [53–55].

Еще в 2014 г. К. Friedrichs, М. Adam и соавт. исследовали роль предсердной CD11b/CD18-опосредованной инфильтрации ткани предсердий нейтрофилами в предрасположенности к ФП. Полученные данные показывали, что повышение инфильтрации тканей у мышей нейтрофилами, в частности ВНЛ и их составным компонентом МПО, связано с ремоделированием предсердий и индуцируемостью ФП [56, 57].

В последнее время ученые проводят все больше исследований, основываясь на том, что маркеры формирования ВНЛ напрямую связаны с риском инсульта у пациентов с ФП [58]. Так, в когортном исследовании были обследованы 243 пациента с ФП (средний возраст 69 лет). Результаты показали, что увеличение образования тромбина положительно коррелирует с уровнями H3cit и PAD4, в то время как проницаемость сгустка фибрина плазмы отрицательно коррелирует с уровнями H3cit [59].

Все более актуальной становится проблема использования микроРНК как биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний [60], в том числе и ФП. МикроРНК представляют собой малые эндогенные некодирующие РНК, функция которых заключается в регулировании уровней экспрессии их генов-мишеней. Только у млекопитающих более 50% генов регулируются микроРНК, поэтому они участвуют почти во всех биологических процессах, от пролиферации клеток до апоптоза [61].

Накопились данные, что miR-146a может регулировать образование ВНЛ, которые, как известно, приводят

к развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП [62]. miR-146a влияет на тромбовоспалительные процессы, поскольку ингибирует несколько провоспалительных элементов пути TLR-NF и экспрессируется в клетках, которые способствуют тромбогенезу (моноциты/макрофаги, тромбоциты, нейтрофилы и эндотелиальные клетки) [63]. На данный момент можно утверждать, что сниженные уровни miR-146a активируют нетоз как в мышинных, так и в человеческих моделях *in vitro*. Помимо этого, дефицит miR-146a придает нейтрофилам старческий, гиперактивный и провоспалительный фенотип, тем самым настраивая клетки на активацию [64]. Таким образом, количество микроРНК может влиять на стимуляцию нетоза и являться предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП.

Если учитывать взаимодействие других клеток с нейтрофилами, способствующее развитию нетоза, в частности тромбоцитов, перспективным представляется изучение механизма miR-146a, участвующего в формировании ВНЛ, с использованием условных моделей дефицита этой микроРНК.

Данные исследований показывают, что воспаление, опосредованное провоспалительными медиаторами, приводит к формированию волн *re-entry* через ремоделирование миокарда и электрическую диссоциацию его волокон, а значит способно провоцировать фибрилляцию предсердий [52].

Перечисленные механизмы взаимосвязи воспаления и ФП открывают перспективы для разработки терапевтических средств против нетоза и требуют дальнейшего изучения, в том числе в клинических условиях.

ВНЛ и тромбоз

ВНЛ усиливают тромбообразование за счет реализации нескольких механизмов [65]. В условиях хронического воспаления нетоз может способствовать развитию острых тромбовоспалительных событий, таких как ишемический инсульт. Экспериментальные исследования на животных моделях показали, что ВНЛ могут способствовать тромбовоспалению через различные компоненты ВНЛ, включая H3cit [66]. H3cit + нейтрофилы, патофизиологический маркер ВНЛ, наблюдались во всех тромбах и были более распространены в тромбах кардиоэмболического происхождения по сравнению с тромбами другой этиологии [67]. В исследовании [68] также показана связь большого количества нейтрофилов и ВНЛ у пациентов с инсультом и кардиоэмболическим генезом инсульта на фоне фибрилляции предсердий. Также нейтрофилы и ВНЛ были найдены в тромбах, выделенных у пациентов с острым инфарктом миокарда [69, 70].

Недавние исследования продемонстрировали, что у пациентов с острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ) увеличено количество нуклеосом в плазме и активированы нейтрофилы. Кроме того, показано, что как острая ВТЭ, так и тромботические микроангиопатии связаны с повышением уровня ДНК в плазме и МПО [71]. На моделях мышей было доказано, что ВНЛ способствуют формированию венозного тромбоза [72]. Важно

отметить, что у мышей с нарушенным формированием ВНЛ снижается частота тромбоза. Научные исследования продемонстрировали меньший риск развития венозного тромбоза у мышей, которых лечили ДНКазой I [25]. Однако этому противоречит недавнее исследование, результатом которого стал вывод, что ВНЛ вызывают агрегацию отмытых тромбоцитов человека независимо от внеклеточной ДНК и гистонов [11].

Современные достижения в понимании факторов, способствующих тромбозу, на животных моделях и экспериментах *in vitro* открывают новые возможности для разработки терапевтических мишеней.

Заключение

В последнее время все большее внимание уделяется роли хронического системного воспаления в патогенезе неинфекционных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. ВНЛ рассматриваются как одно из звеньев. С момента открытия ловушек прошло почти 20 лет, механизмы их образования и их роль в развитии патологии продолжают изучаться. Для понимания процесса нетоза необходима унификация методов обнаружения ВНЛ.

Как известно, ВНЛ участвуют не только в ликвидации инфекционных процессов в макроорганизме, но и в развитии патологических состояний, приводящих к соматическим заболеваниям. Описаны механизмы влияния ВНЛ на развитие и дестабилизацию атеросклеротических бляшек, на тромбообразование, на формирование электрической неоднородности миокарда предсердий. Большинство исследований демонстрируют имеющиеся взаимосвязи на лабораторных моделях, тогда как определение ВНЛ у больных сердечно-сосудистой патологией в реальной клинической практике почти отсутствует. В то же время понимание процессов, связанных с нетозом, может помочь определить специфические маркеры и дальнейшие стратегии терапии ССЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа подготовлена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов и докторов наук (внутренний номер МК-1231.2022.3) (соглашение № 075-15-2022-502 от 4 мая 2022 г.) «Разработка технологии здоровьесбережения на основе выявления и контроля факторов риска фибрилляции предсердий, ассоциированных с состоянием кишечной микробиоты».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. [Federal State Statistics Service. (In Russian)]. URL: <https://rosstat.gov.ru> (date of access: 03/26/2023)
2. Rosales C. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front. Physiol.* 2018;9:113. DOI: 10.3389/FPHYS.2018.00113
3. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303:1532–1535. DOI: 10.1126/SCIENCE.1092385
4. Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. Neutrophil Extracellular Trap Formation: Physiology, Pathology, and Pharmacology. *Biomolecules.* 2019;9(8):365. DOI: 10.3390/BIOM9080365
5. Ley K., Hoffman H.M., Kubes P., Cassatella M.A., Zychlinsky A., Hedrick C.C., Catz S.D. Neutrophils: New insights and open questions. *Sci. Immunol.* 2018;3(30):eaat4579. DOI: 10.1126/SCIIMMUNOL.AAT4579
6. Zhou X., Jin M., Liu L., Yu Z., Lu X., and Zhang H. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *ESC Hear. Fail.* 2020;7(1):188–193. DOI: 10.1002/EHF2.12552
7. Mortaz E., Alipour S.D., Adcock I.M., Mumby S., Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front. Immunol.* 2018;9:2171. DOI: 10.3389/FIMMU.2018.02171
8. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2018;18(2):134–147. DOI: 10.1038/NRI.2017.105
9. Belambri S.A., Rolas L., Raad H., Hurtado-Nedelec M., Dang P.M.C., El-Benna J. NADPH oxidase activation in neutrophils: Role of the phosphorylation of its subunits. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(2):e12951. DOI: 10.1111/ECI.12951
10. Rada B. Neutrophil extracellular traps. *Methods Mol. Biol.* 2019;1982:517–528. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_31
11. Huang S.U.S., O'Sullivan K.M. The expanding role of extracellular traps in inflammation and autoimmunity: the new players in casting dark webs. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:7. DOI: 10.3390/IJMS23073793
12. Ingelsson B., Söderberg D., Strid T., Söderberg A., Bergh A.C., Loitto V., Lotfi K., Segelmark M., Spyrou G., Rosén A. Lymphocytes eject interferogenic mitochondrial DNA webs in response to CpG and non-CpG oligodeoxynucleotides of class C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2018;115(3):E478–E487. DOI: 10.1073/PNAS.1711950115
13. Fukuchi M., Kamide Y., Ueki S., Miyabe Y., Konno Y., Oka N. et al. Eosinophil ETosis-mediated release of galectin-10 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.).* 2021;73(9):1683–1693. DOI: 10.1002/ART.41727
14. Fukuchi M., Miyabe Y., Furutani C., Saga T., Moritoki Y., Yamada T. et al. How to detect eosinophil ETosis (EETosis) and extracellular traps. *Allergol. Int.* 2021;70(1):19–29. DOI: 10.1016/J.ALIT.2020.10.002
15. Vorobjeva N., Galkin I., Pletjushkina O., Golyshev S., Zinovkin R., Prikhodko A. et al. Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.* 2020;1866(5). DOI: 10.1016/J.BBADIS.2020.165664
16. Liew P.X., Kubes P. The neutrophil's role during health and disease. *Physiol. Rev.* 2019;99(2):1223–1248. DOI: 10.1152/PHYSREV.00012.2018
17. Hidalgo A., Libby P., Soehnlein O., Aramburu I. V., Papayannopoulos V., Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(13):2737. DOI: 10.1093/CVR/CVAB329
18. Tan C., Aziz M., Wang P. The vitals of NETs. *J. Leukoc. Biol.* 2021;110(4):797. DOI: 10.1002/JLB.3RU0620-375R
19. Cahilog Z., Zhao H., Wu L., Alam A., Eguchi S., Weng H., Ma D. The role of neutrophil NETosis in organ injury: novel inflammatory cell death mechanisms. *Inflammation.* 2020;43(6):2021. DOI: 10.1007/S10753-020-01294-X
20. Wienkamp A.K., Erpenbeck L., Rossaint J. Platelets in the NETWORKS interweaving inflammation and thrombosis. *Frontiers in immunology.* 2022;13:953129. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.953129
21. Mawson T.L., Vromman A., Bernardes-Souza B., Franck Gr., Persson O., Nakamura M. et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin G. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2018;38(8):1901–1912. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311150
22. Kim S.J., Carestia Ag., McDonald B. Platelet-mediated net release amplifies coagulopathy and drives lung pathology during severe influenza infection. *Frontiers in immunology.* 2021;12:772859. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.772859
23. Khan M.A., Ali Z.S., Swezey N., Grasemann H., Palaniyar N. Progression of cystic fibrosis lung disease from childhood to adulthood: neutrophils, neutrophil extracellular trap (NET) formation, and NET degradation. *Genes (Basel).* 2019;10(3). DOI: 10.3390/GENES10030183
24. Novotny J., Oberdieck P., Titova A., Pelisek J., Chandraratne S., Nicol P. et al. Thrombus NET content is associated with clinical outcome in stroke and myocardial infarction. *Neurology.* 2020;94(22):E2346–E2360. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009532

25. Sharma S., Hofbauer T.M., Ondracek A.S., Chausheva S., Alimohammadi A., Artner T. et al. Neutrophil extracellular traps promote fibrous vascular occlusions in chronic thrombosis. *Blood*. 2021;137(8):1104–1116. DOI: 10.1182/BLOOD.2020005861
26. Moore S., Juo H.H., Nielsen C.T., Tyden H., Bengtsson A.A., Lood C. Role of neutrophil extracellular traps regarding patients at risk of increased disease activity and cardiovascular comorbidity in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2020;47(11):1652–1660. DOI: 10.3899/JRHEUM.190875
27. Casey K.A., Smith M.A., Sinibaldi D., Seto N.L., Playford, M.P., Wan X. et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)*. 2021;73(3):459–471. DOI: 10.1002/ART.41518
28. Novikov D.G., Zolotov A.N., Bikbavova G.R., Livzan M.A., Telyatnikova L.I. Neutrophil extracellular traps in a patient with ulcerative colitis. *Russ. J. Evidence-Based Gastroenterol.* 2022;11(2):1–38. DOI: 10.17116/DOKGASTRO20221102131
29. Yang L., Liu Q., Zhang X., Liu X., Zhou B., Chen J. et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25. *Nature*. 2020;583(7814):133–138. DOI: 10.1038/S41586-020-2394-6
30. Masucci M.T., Minopoli M., Vecchio S. Del, Carriero M.V. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Front. Immunol.* 2020;11:1749. DOI: 10.3389/FIMMU.2020.01749
31. de Buhr N., von Köckritz-Blickwede M. Detection, visualization, and quantification of neutrophil extracellular traps (NETs) and NET Markers. *Methods Mol. Biol.* 2020;2087:425–442. DOI: 10.1007/978-1-0716-0154-9_25
32. Moonen C.G.J., Hirschfeld J., Cheng L., Chapple I.L.C., Loos B.G., Nicu E.A. Oral Neutrophils Characterized: Chemotactic, Phagocytic, and Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation Properties. *Front Immunol.* 2019;10:635. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00635
33. Yu X., Diamond S.L. Fibrin modulates shear-induced netosis in sterile occlusive thrombi formed under haemodynamic flow. *Thromb. Haemost.* 2019;119(4):586–593. DOI: 10.1055/s-0039-1678529
34. Кравцов А.Л., Гончарова А.Ю., Бугоркова С.А., Девдариани З.Л., Кожевников В.А. Формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек при моделировании чумной инфекции у мышей, иммунизированных *Yersinia pestis* EV НИИЭГ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(4):70–74. [Kravcov A.L., Goncharova A.Yu., Bugorkova S.A., Devdariani Z.L., Kozhevnikov V.A. Formation of neutrophil extracellular traps during modeling of plague infection in mice immunized with *Yersinia pestis* EV НИИЭГ. *Problemy osobo opasnykh infekcij*. 2020;(4):70–74. (In Russian)]. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-70-74
35. Tong M., Abrahams V.M. Visualization and quantification of neutrophil extracellular traps. *Methods Mol. Biol.* 2021;2255:87. DOI: 10.1007/978-1-0716-1162-3_9
36. Clemente-Moragón A., Martínez-Milla J., Oliver E. Metoprolol in critically ill patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(10):1001–1011. DOI: 10.1016/J.JACC.2021.07.003
37. Skendros P., Mitroulis I., Ritis K. Autophagy in neutrophils: From granulopoiesis to neutrophil extracellular traps. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018;6:109. DOI: 10.3389/FCELL.2018.00109
38. Breda S.V., Van, Vokalova L., Neugebauer C., Rossi S.W., Hahn S.P., Hasler P. Computational methodologies for the in vitro and in situ quantification of neutrophil extracellular traps. *Front. Immunol.* 2019;10:1562. DOI: 10.3389/FIMMU.2019.01562
39. Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опубл. 23.03.2022 / Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, Н.А. Кириченко, А.В. Мордык; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. EDN ARQUHO. [Patent No. 2768152 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Method for detecting neutrophil extracellular traps in a supravital stained blood preparation: No. 2021129097: application 06.10.2021: publ. 23.03.2022 / D.G. Novikov, A.N. Zolotov, N.A. Kirichenko, A.V. Mordyk; applicant Federal State budgetary educational institution of Higher Education “Omsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. EDN ARQUHO. (In Russian)].
40. Bonaventura A., Montecucco F., Dallegri F., Carbone F., Lüscher T.F., Camici G.G., Liberale L. Novel findings in neutrophil biology and their impact on cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(8):1266–1285. DOI: 10.1093/CVR/CVZ084
41. Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., Chu P.Y. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2034. DOI: 10.3390/IJMS18102034
42. Pertiwi K.R., Van Der Wal A.C., Pabittei D.R., Mackaaij C., Van Leeuwen M.B., Li X., De Boer O.J. Neutrophil extracellular traps participate in all different types of thrombotic and haemorrhagic complications of coronary atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2018;118(6):1078–1087. DOI: 10.1055/S-0038-1641749
43. Zhou Z., Zhang S., Ding S., Abudupataer M., Zhang Z., Zhu X. et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation aggravates acute myocardial infarction injury in apolipoprotein E deficiency mice via the ROS-dependent pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1209307. DOI: 10.1155/2019/1209307
44. Hofbauer T.M., Ondracek A.S., Lang I.M. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and thrombosis. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2022;270:405–425. DOI: 10.1007/164_2020_409
45. An Z., Li J., Yu J., Wang X., Gao H., Zhang W. et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF- κ B signaling in macrophages. *Cell Cycle*. 2019;18(21):2928–2938. DOI: 10.1080/15384101.2019.1662678
46. Döring Y., Libby P., Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases — recent experimental and clinical insights. *Circ. Res.* 2020;126(9):1228. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931
47. Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J., Quezada A., Wu Xi., Voisin M. et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight*. 2020;5(7):e134796. DOI: 10.1172/JCI.INSIGHT.134796
48. Calvo D., Filgueiras-Rama D., Jalife J. Mechanisms and drug development in atrial fibrillation. *Pharmacol. Rev.* 2018;70(3):505–525. DOI: 10.1124/PR.117.014183
49. Obrezan A.G., Kulikov V.D. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: the control of thromboembolic risk. *Kardiologija*, 2020;60(7):108–114. DOI: 10.18087/CARDIO.2020.7.N1146
50. Blum S., Meyre P., Aeschbacher S., Berger S., Auberson C., Briel M., Osswald S., Conen D. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: A systematic review and meta-analysis. *Hear. Rhythm*. 2019;16(4):502–510. DOI: 10.1016/J.HRTHM.2018.10.022
51. Reese-Petersen A.L., Olesen M.S., Karsdal M.A., Svendsen J.H., Genovese F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: A review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers. *Matrix Biol.* 2020;91–92:188–203. DOI: 10.1016/J.MATBIO.2020.03.005
52. Abe I., Teshima Y., Kondo H., Kaku H., Kira S., Ikebe Y. et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(11):1717–1727. DOI: 10.1016/J.HRTHM.2018.06.025
53. Scott L., Li N., Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.*, 2019;287:195–200. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2018.10.020
54. Zacharia E., Papageorgiou N., Ioannou A., Siasos G., Papaioannou S., Vavuranakis M. et al. Inflammatory biomarkers in atrial fibrillation. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):837–854. DOI: 10.2174/0929867324666170727103357
55. Oikonomou E., Zografos T., Papamikroulis G., Siasos G., Vogiatzi G., Theofilis P. et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):873–887. DOI: 10.2174/0929867324666170830100424
56. Tilly M.J., Geurts S., Donkel S.J., Ikram M.A., de Groot N.M.S., de Maat M.P.M., Kavousi M. Immunothrombosis and new-onset atrial fibrillation in the general population: the Rotterdam Study. *Clin. Res. Cardiol.* 2022;111(1):96. DOI: 10.1007/S00392-021-01938-4
57. Molek P., Ząbczyk M., Malinowski K.P., Natorska J., Undas A. Enhanced neutrophil extracellular traps formation in AF patients with dilated left atrium. *Eur. J. Clin. Invest.* 2023. DOI: 10.1111/EJC.13952
58. Vallés Lago J.A., Santo M.T., Latorre A. M., Tembl J.I., Salom J. B., Nieves C., Moscardó A. Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: prognostic significance. *Thromb. Haemost.* 2017;117(10):1919–1929. DOI: 10.1160/TH17-02-0130
59. Molek P., Ząbczyk M., Malinowski K.P., Natorska J., Undas A. Markers of NET formation and stroke risk in patients with atrial fibrillation: association with a prothrombotic state. *Thromb. Res.* 2022;213:1–7. DOI: 10.1016/J.THROMRES.2022.02.025

60. Monte A. del, Arroyo A.B., Andrés-Manzano M.J., García-Barberá N., Caleprico M.S., Vicente V., Roldán V. et al. miR-146a deficiency in hematopoietic cells is not involved in the development of atherosclerosis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198932. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0198932
61. Reyes-García A.M. de los, Zapata-Martínez L., Águila S., Lozano M.L., Martínez C., González-Conejero R. microRNAs as biomarkers of risk of major adverse cardiovascular events in atrial fibrillation. *Front. Cardiovasc.* 2023;10:1135127. DOI: 10.3389/FCVM.2023.1135127
62. Arroyo A.B., De Los Reyes-García A.M., Rivera-Caravaca J.M., Valledor P., García-Barberá N., Roldán V., Vicente V., Martínez C., González-Conejero R. MiR-146a Regulates Neutrophil Extracellular Trap Formation That Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(4):892–902. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310597
63. Arroyo A.B., De Los Reyes-García A.M., Rivera-Caravaca J.M., Valledor P., García-Barberá N., Roldán V. et al. miR-146a is a pivotal regulator of neutrophil extracellular trap formation promoting thrombosis. *Haematologica*, 1021;106(6):1636. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.240226
64. Ortmann E.W., Kolaczowska E. Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation. *Cell Tissue Res.* 2018;371(3):473. DOI: 10.1007/S00441-017-2751-4
65. Chen C.L., Hui S.G., Wang Z.Y., Zhi L.Q. Influence factors of deep venous thromboembolism after knee arthroplasty and significance of changes of serum nets and sVCAM-1 levels. *Zhongguo Gu Shang.* 2022;35(11):1053–1059. DOI: 10.12200/J. ISSN.1003-0034.2022.11.009
66. Alkharithi G., Duval C., Shi Y., Macrae F.L., Ariëns R.A.S. Thrombus structural composition in cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(9):2370–2383. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315754
67. Ansari J., Gavins F.N.E. Neutrophils and platelets: immune soldiers fighting together in stroke pathophysiology. *Biomedicines.* 2021;9(12):1945. DOI: 10.3390/BIMEDICINES9121945
68. Cha M.J., Ha J., Lee H., Kwon I., Kim S., Kim Y.D. et al. Neutrophil recruitment in arterial thrombus and characteristics of stroke patients with neutrophil-rich thrombus. *Yonsei Med. J.* 2022;63(11):1016. DOI: 10.3349/YMJ.2022.0328
69. Ma Y. Role of neutrophils in cardiac injury and repair following myocardial infarction. *Cells.* 2021;10(7):1676. DOI: 10.3390/CELLS10071676
70. Hofbauer T.M., Mangold A., Scherz T., Seidl V., Panzenböck A., Ondracek A.S. et al. Neutrophil extracellular traps and fibrocytes in ST-segment elevation myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114(5). DOI: 10.1007/S00395-019-0740-3
71. Laridan, Martinod K., Meyer S.F. De. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019;45(1):86–93. DOI: 10.1055/S-0038-1677040
72. Wang Y., Luo L., Braun O., Westman J., Madhi R., Herwald H., Mörgelin M., Thorlacius H. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci. Rep.* 2018;8(1):4020. DOI: 10.1038/S41598-018-22156-5

Поступила 11.08.2023
Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Скирденко Юлия Петровна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, врач-кардиолог, <https://orcid.org/0000-0002-6225-2444>

Yulia P. Skirdenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, cardiologist, <https://orcid.org/0000-0002-6225-2444>

Зорькина Мария Александровна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3939-1451>

Maria A. Zorkina — 6th year student of the pediatric faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3939-1451>

Новиков Дмитрий Георгиевич — канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, заведующий ЦНИЛ, <https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

Dmitry G. Novikov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

Золотов Александр Николаевич — канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, старший научный сотрудник ЦНИЛ, <https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

Alexander N. Zolotov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pathophysiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, senior researcher at the Central Scientific Research Laboratory, <https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

Андреев Кирилл Андреевич — ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, врач-кардиолог, <https://orcid.org/0000-0001-9976-573X>

Kirill A. Andreev — Assistant at the Department of Hospital Therapy and Endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, cardiologist, <https://orcid.org/0000-0001-9976-573X>

Зенченко Кристина Геннадьевна — студентка 6-го курса лечебно-го факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4243-3210>

Kristina G. Zinchenko — 6th year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4243-3210>

Николаев Николай Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

Nikolay A. Nikolaev — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>