

Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹, Т.М. Решетняк¹, А.П. Алексанкин¹, Ю.П. Рубцов^{3,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБУН Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 23

Неконтролируемая активация нейтрофилов рассматривается как важный механизм тромбовоспаления и фиброза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), злокачественных новообразованиях, атеросклерозе, COVID-19 и многих других острых и хронических воспалительных болезнях человека. Особое внимание привлечено к способности нейтрофилов формировать «сетевые» (web-like) структуры, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки», или NETs (neutrophil extracellular traps). Процесс, связанный с образованием NETs и ослаблением их деградации, получил название нетоз (NETosis). В статье суммированы данные о роли нетоза в патогенезе ИВРЗ, обсуждаются перспективы фармакотерапии, направленной на предотвращение формирования и разрушения NETs.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, нейтрофилы, нетоз

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513–530.

THE ROLE OF NETOSIS IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Andrey P. Aleksankin¹, Yuri P. Rubtsov^{3,4}

Uncontrolled activation of neutrophils is considered an important mechanism of thromboinflammation and fibrosis in immunemediated rheumatic diseases (IMRD), malignant neoplasms, atherosclerosis, COVID-19 and many other acute and chronic inflammatory diseases of humans. Particular attention has been drawn to the ability of neutrophils to form “network” (web-like) structures, called “neutrophil extracellular traps” NETs. The process associated with the formation of NETs and the weakening of their degradation is called “NETosis”. The publication summarizes data on the role of NETosis in the pathogenesis of IMRD and discusses the prospects for pharmacotherapy aimed at preventing the formation and destruction of NETs.

Key words: immunoinflammatory rheumatic diseases, neutrophils, netosis

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513–530 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530

1. Введение

В спектре механизмов воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) центральное место занимают два фундаментальных патологических процесса — аутоиммунитет и аутовоспаление [1, 2]. Аутоиммунитет ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител, а аутовоспаление — с генетически детерминированной (или индуцированной) активацией врожденного иммунитета. При ИВРЗ (как и при других формах воспалительной патологии человека) аутоиммунитет и аутовоспаление рассматриваются как взаимопотенцирующие патологические процессы, что отражает тесную взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа [3]. ИВРЗ, к которым относятся ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/

дерматомиозит (ПМ/ДМ)), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), являются классическими прототипами воспалительных заболеваний человека [4].

В последние годы в развитии органной патологии, связанной с тромбовоспалением, при ИВРЗ [5–7], сердечно-сосудистых заболеваниях (атеросклероз, сердечная недостаточность) [8], сепсисе, COVID-19 (coronavirus disease 2019) [9] и многих других острых и хронических воспалительных заболеваниях, а также при прогрессировании и метастазировании злокачественных новообразований [10, 11] обсуждается роль нейтрофилов. Детальный анализ молекулярно-биологических и функциональных характеристик нейтрофилов в норме и при воспалительных заболеваниях человека представлен в серии обзоров [5, 6, 12–15], и обсуждение этих материалов не входит в задачи публикации. Напомним, что нейтрофилы представляют собой многочисленную

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences

117997, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10
 4National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhin 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 23

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru
 Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 05.09.2023
 Принята 18.09.2023

(50% лейкоцитов) популяцию клеток миелоидного происхождения, для которых характерны выраженная гетерогенность и пластичность [16, 17]. В норме они формируют «первую» линию защиты организма против инфекций (бактерии, грибы, вирусы) путем фагоцитоза, дегрануляции, генерации ROS (reactive oxygen species), синтеза цитокинов и хемокинов. Среди механизмов, определяющих как «физиологическую», так и «патологическую» функции нейтрофилов, особое внимание привлечено к способности нейтрофилов формировать «сетевые» (web-like) структуры, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» или NETs (neutrophil extracellular traps) [18, 19]. Феномен NETs открыт менее 10 лет назад [20], рассматривается как важный механизм, обеспечивающий элиминацию инфекционных патогенов [21–24]. В состав NET входят волокна, ДНК, компоненты хроматина и бактерицидных белков нейтрофильных гранул и цитоплазмы (табл. 1). По данным протеомного анализа, в составе NETs выявляются более 300 белков, в том числе подвергнутых посттрансляционной модификации, но ДНК и гистоны являются основным компонентом всех типов NETs [25].

При воспалительных заболеваниях неконтролируемая активация нейтрофилов и формирование NETs ассоциируются с дисрегуляцией врожденного и приобретенного иммунного ответов, индуцирующих развитие «стерильного» воспаления, характерного для ИВРЗ [12, 15]. Нейтрофилы (и NETs) участвуют в презентации антигенов Т-клеткам; коммуникации между естественными киллерными (ЕК), дендритными клетками (ДК), моноцитами, макрофагами, «провоспалительными» Th17 (T-helper), Т-регуляторными (Treg) и В-клетками; синтезе интерферона (ИФН) типа I и «иммуномодулирующих» молекул – CEACAM8 (CEA cell adhesion molecule 8), интерлейкина (ИЛ) 10, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [26–28]. Наряду с активацией иммунной системы, нейтрофилы участвуют в разрешении (resolution) воспаления, модулируя функцию ДК, которые индуцируют синтез Th2-цитокинов, ингибирующих Th1- и Th17-типы иммунного ответа.

Таблица 1. Основные компоненты NETs

Локализация	Компоненты
Ядро	ДНК, гистон
Гранулы	
• первичные	МПО, кателсин G, нейтрофильная эластаза
• вторичные	лактоферрин, пентраксин 3
• третичные	желатиназа, пептидогликан-связывающий белок
Цитоплазма	Кальпротектин, каталаза

Примечание: МПО – миелопероксидаза

Таблица 2. Стимулы, индуцирующие образование NETs [4, 5, 8]

Патогенные триггеры	Эндогенные триггеры	Воспалительные триггеры
Бактерии	• TLR4 • Fc γ RIIIb	• Антитела • Иммунные комплексы
Вирусы	• Цитокины (ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α)	• Липофосфогликан
Грибы	• Кристаллы мочевой кислоты	• M1-белок
Простейшие	• Кристаллы пирофосфата кальция	• Липополисахарид • Перекись водорода • ФМА • Кальциевый ионофор A23187

Примечание: TLR4 – toll-like receptor 4; ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ФМА – форбол миристилат ацетат

Процесс формирования NETs, отличный от других форм программируемой гибели клеток (апоптоз и некроз), получил название нетоз (NETosis). Охарактеризованы две основные формы нетоза: классический («суицидальный»), который приводит к гибели клетки, и «витальный», при котором клетки сохраняют ряд эффекторных функций. Полагают, что термин «нетоз» более подходит для определения его «суицидальной» формы, особенно характерной для ИВРЗ («аутоиммунный» нетоз), в то время как в отсутствие гибели нейтрофилов предпочтительней использовать термин «формирование NETs» [20]. В индукции нетоза участвуют нейтрофильные рецепторы, относящиеся к PRR (pattern recognition receptors), связывающиеся с широким спектром экзогенных и эндогенных лигандов (табл. 2), NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) оксидаза, регулирующая образование ROS (reactive oxygen species); ПАД4 (пептидил-аргинин дезаминаза 4), катализирующая цитруллинирование гистонов хроматина; сигнальные пути, опосредуемые протеинкиназой C и Raf/MERK/ERK (extracellular signal-regulated kinase), влияющие на композицию NETs.

2. Роль NETs при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Патогенетические механизмы, определяющие роль нетоза в развитии ИВРЗ [6, 7, 28–32], суммированы в таблице 3.

Как видно из таблицы, миелопероксидаза (МПО) и протеиназа 3 (ПРЗ) являются аутоантигенами при СВ [30], нуклеиновые кислоты (НК) – при СКВ [59], цитруллинированные гистоны и другие белки содержат неопитопы, индуцирующие синтез антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) при РА [60]. Нарушение баланса между увеличением образования и ослаблением

Таблица 3. Патогенетическое значение нетоза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Заболевания	Потенциальные индукторы нетоза	Предполагаемые механизмы
Системная красная волчанка	Аутоантитела (АНА) ± ИФН-α [33–35]	• Источник аутоантигенов [37–39] • Активация пДК: синтез ИФН-α [34, 40–42]
	Иммунные комплексы	• Активация макрофагов [43, 44]: усиление инфлюкса кальция [44], синтез ИЛ-6 и ФНО-α [44], ИЛ-1 и ИЛ-8 [43] • Активация В-клеток [45] • Активация комплемента [38] • Ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации [46]
	Нуклеосома [36]	• Активация ЭК [47]
Антифосфолипидный синдром	Аутоантитела (аФЛ) [48]	• Активация нейтрофилов [48]
Системный васкулит, связанный с АНЦА	Аутоантитела (анти-ПР3 и анти-МПО) [49]	• Индукция респираторного взрыва [50]
Ревматоидный артрит	Аутоантитела (анти-ПТМБ) [51, 52]	• Источник аутоантигенов [53–57] • Активация макрофагов [53]: синтез ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α [53] • Активация нейтрофилов [53]: синтез ИЛ-6 и ФНО-α [53] • Активация миелоидных ДК [57]: синтез ИЛ-6 и ФНО-α [57], экспрессия HLA-DR и CD86 [57] • Активация ФЛ-подобных синовиоцитов и презентации антигенов [46, 51, 55, 58]: синтез ИЛ-6 и ИЛ-8, хемокинов [51], экспрессия ГКГ класса II [47]
	Цитокины [51]	

Примечание: АНА – антинуклеарные антитела; ИФН – интерферон; пДК – плазматический дендритный клетка; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ЭК – эндотелиальные клетки; аФЛ – антитела к фосфолипидам; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ПР3 – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; ПТМБ – посттрансляционная модификация белков; ДК – дендритные клетки; ФЛ – фибробласты; ГКГ – главный комплекс гистосовместимости

Таблица 4. NET-ассоциированные «аутоантигенные» молекулы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

NET-молекулы	Локализация в нейтрофилах	Роль аутоантител при ИВРЗ
Альфа-актин 1/4	Цитоскелет	СКВ: коррелируют с ВН и активностью СКВ [61–65]
Альфа-энолаза	Гликолитический фермент	СКВ: элюируются из биоптата при ВН, ассоциируются с активностью [66–68]
Аннексин А1	Цитозол	СКВ: элюируются из биоптата при ВН, ассоциируются с активностью [66, 68, 69]
C1q	–	СКВ: ассоциируются с активностью [38, 67, 70–74]
Каталаза	Пероксисома	СКВ [75]
Цитруллинированный гистон	Цитоплазматические гранулы и ядро	СКВ: редко [76] РА [77]
дсДНК	Ядро	СКВ: диагностический маркер, корреляция с активностью [76]
Гистоны (H2A, H2B, H3, H4)	Ядро	СКВ: нефрит [78]
HMGB1	Ядро	СКВ: корреляция с активностью, уровнем анти-дсДНК и концентрацией HMGB1 в сыворотке [76, 79–81]
α-дефенсины	Азурофильные гранулы	СКВ [34, 82]
LL37 (кацелидин)	Ядро	СКВ [34, 45, 83, 84]
мДНК	Митохондрии	СКВ [40, 76]
Пропердин	Вторичные гранулы	СКВ [85, 86]
Катепсин G	Азурофильные гранулы	АНЦА-СВ [87–89] СКВ [90]
Нейтрофильная эластаза	Азурофильные гранулы	АНЦА-СВ [87, 88] СКВ [91]
Лактоферрин	Вторичные гранулы	АНЦА-СВ [88, 89, 92] СКВ [93]
LAMP-2	Гранулы лизосомальной мембраны	АНЦА-СВ [94–96]
Лизоцим C	Вторичные гранулы	АНЦА-СВ [87, 88]
МПО	Азурофильные гранулы	АНЦА-СВ [87, 94, 97]
ПР3	Азурофильные гранулы	АНЦА-СВ [94]

Примечание: ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; РА – ревматоидный артрит; дсДНК – двуспиральная ДНК; HMGB1 – high-mobility group protein 1; мДНК – митохондриальная ДНК; АНЦА-СВ системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; LAMP2 – lysosome-associated membrane protein 2; МПО – миелопероксидаза; ПР3 – протеиназа 3

деградации NETs приводит к избыточной генерации «аутоантигенных» белков, индуцирующих аутоиммунное повреждение тканей (табл. 4).

2.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка — мультифакториальное полигенное аутоиммунное ревматическое заболевание, рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека и характеризуется гиперпродукцией антинуклеарных антител (АНА), участвующих в аутоиммунном повреждении тканей, и развитием коморбидной патологии, в первую очередь атеросклеротического поражения сосудов [98]. Центральный механизм иммунопатогенеза СКВ — нарушение иммунологической толерантности к ядерным аутоантигенам, связанной с патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета (поляризация иммунного ответа по Th17-типу, дефекты Трег-лимфоцитов, гиперактивация аутореактивных В-клеток и плазматических клеток) [99, 100]. Особое значение придается нарушению регуляции синтеза ИФН типа I (ИФН- α и ИФН- β) [101, 102]. Хотя до недавнего времени СКВ рассматривалась как заболевание, связанное в первую очередь с нарушениями регуляции приобретенного иммунитета, в настоящее время получены данные, свидетельствующие о фундаментальной роли нейтрофилов в иммунопатогенезе заболевания [103]. Об этом свидетельствуют следующие факты. Развитие волчаночного нефрита, ассоциируется с нарастанием экспрессии нейтрофил-специфических генов [104], нарушениями клиренса, апоптоза и окислительного метаболизма нейтрофилов. В кровяном русле у пациентов с СКВ наблюдается увеличение содержания так называемых «гранулоцитов низкой плотности» (ГНП) [105, 106], которые рассматриваются как характерный «биомаркер» аутоиммунных, аутовоспалительных, инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований [107, 108]. При этом нарастание уровня ГНП при СКВ ассоциируется с активностью заболевания [109] и развитием определенного спектра клинических проявлений, в том числе васкулопатии [110], коронарного атеросклероза, поражения кожи и почек [106, 109]. ГНП у пациентов с СКВ приобретают способность к избыточному образованию NETs, содержащих аутоантигены и иммуностимулирующие молекулы [34, 45]. При изучении эпигеномного профиля ГНП при СКВ выявлено деметилирование и увеличение транскрипции ИФН-связанных генов [106, 111]. Установлено также, что ГНП у пациентов с СКВ обладают способностью стимулировать Т-клетки, участвующие в регуляции приобретенного иммунного ответа [112]. Изучается роль ГНП в развитии сосудистого повреждения при СКВ. Было показано, что ГНП индуцируют каскад реакций, связанных с программированной гибелью ЭК, в котором участвует матриксная металлопротеиназа (ММП) 9 [46, 113]. Уровень ГНП коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза, образованием бляшек и сосудистым воспалением [110]. При СКВ модифицированные липопротеины, индуцируя NETs, запускают «проатерогенные» механизмы атеросклероза [46, 110, 113, 114]. Сыворотка пациентов с СКВ, содержащая аутоантитела и ИК, обладает способностью индуцировать NETs за счет активации Fc γ -рецепторов нейтрофилов [40, 115, 116]. Нейтрофилы (в первую очередь ГНП), выделенные из крови пациентов с СКВ, обладают способностью

к более выраженному формированию NETs, чем нейтрофилы здоровых доноров [34, 40, 113]. Наряду с избыточным образованием NETs, для СКВ характерно нарушение деградации этих структур, связанное с ослаблением активности эндогенных нуклеаз (DNASE1 и DNASEL3). Причины этих дефектов ассоциируются как с генетическими факторами, так и с синтезом аутоантител, блокирующих активность фермента или стабилизирующих NETs [37, 117]. Примечательно, что развитие гипоккомплемментического уртикарного васкулита и СКВ у детей ассоциируется с мутацией гена *DNASE1L3* (loss-of-function) [118, 119]. У мышей с делецией генов *DNASE1* и/или *DNASE1L3* развивается волчаночно-подобное заболевание, сопровождающееся нарушением клиренса нейтрофилов [117, 120]. К другим факторам, ведущим к нарушению клиренса NETs, относятся окисление НК и активация C1q компонента комплемента [38, 40, 121–123]. По данным клинических и экспериментальных исследований, окисление НК (геномных и митохондриальных) в процессе формирования NETs, с одной стороны, ослабляет способность нуклеаз разрушать НК, а с другой — индуцирует синтез ИФН типа I, связанного с активацией сигнального пути cGAS-STING (GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes) [40, 124, 125]. При СКВ накопление NETs в тканях, их взаимодействие с Toll-подобными рецепторами (TLR, Toll-like receptors) и другими внутриклеточными «сенсорами» индуцирует активацию В-клеток и плазматических дендритных клеток (пДК), в реализации которой участвуют молекулы, присутствующие в NETs, в том числе ИЛ-33, HMGB1 (high-mobility group protein B1), антимикробный пептид LL37 (кацелидин) и малая РНК [38, 42, 47, 121–123].

2.2. Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром — системное аутоиммунное (иммуновоспалительное) заболевание, характеризующееся развитием макрососудистых и микрососудистых тромбозов, акушерской патологии, патогенетически связанное с синтезом антител к фосфолипид-связывающим белкам (аФЛ): антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к β 2-гликопротеину I (β 2-ГП) [126–128]. АФС — наиболее частая форма аутоиммунной тромбофилии, в основе патогенеза которой лежит процесс тромбовоспаления [129, 130]. Условно выделяют первичный АФС и вторичный АФС, развивающийся при СКВ и других ИВРЗ.

Нейтрофилы у пациентов с АФС имеют характеристики «провоспалительного» фенотипа, характеризующегося гиперэкспрессией ИФН-стимулированных генов, молекул адгезии, включая PSGL1 (P-selectin glycoprotein ligand-1), способствующих формированию сосудистых тромбов за счет усиления связывания нейтрофилов с ЭК стенки сосудов [131, 132]. Как и при СКВ, в крови пациентов с АФС отмечено увеличение уровня ГНП [133, 134]. IgG-фракция сыворотки пациентов с СКВ способствует образованию и ингибирует разрушение NETs [135–137]. В сыворотках пациентов с АФС отмечено увеличение уровня свободной (cell-free) ДНК и других компонентов NET в крови и тканях [136, 138]. По нашим данным, в сыворотках пациентов с СКВ, вторичным АФС и первичным АФС отмечено увеличение концентрации комплексов, состоящих из МПО и ДНК [139], которые рассматриваются как специфический биомаркер

избыточного образования NETs [140]. При СКВ увеличение концентрации МПО-ДНК комплекса коррелировало с активностью СКВ, развитием гломерулонефрита, титрами антител к ДНК и гипокомплементемией, однако при АФС не было связано с определенными клиническими проявлениями. Сходные данные получены другими авторами [141, 142]. Примечательно, что еще в 1995 г. (до открытия NET) было показано, что антитела к β 2-ГПГ вызывают активацию нейтрофилов, проявляющуюся высвобождением внутриклеточных гранул и образованием перекиси водорода [48]. В недавних исследованиях выявлена корреляция между риском развития тромбозов, образованием NETs и резистентностью к активированному белку C, особенно у пациентов с «тройной позитивностью» по аФЛ [143]. По данным других авторов, наблюдается выраженная ассоциация между «тромботическим» подтипом АФС (тройная позитивность по аФЛ и рецидивирующий тромбоз) и увеличением образования компонентов NETs (цитруллинированный гистон H3 и МПО-ДНК комплексы) [144]. Увеличение экспрессии LILRA3 (leukocyte immunoglobulin like receptor A3), участвующего в регуляции иммунного ответа, положительно коррелирует с формированием комплексов МПО-ДНК и развитием тромботического субтипа АФС [145].

Особое внимание привлекают антитела к компонентам NETs [146, 147], связывающиеся с цитруллинированным гистоном, протеогликаном гепаринсульфата, ламинином, нуклеосомами и комплексом МПО-ДНК, которые обнаружены у 45% пациентов с АФС [147] и в определенной степени напоминают АНА [148]. Гиперпродукция антитела IgG-изотипа ассоциировалась с поражением головного мозга, а IgM-изотипа — с активацией комплемента [147].

2.3. Системные васкулиты, ассоциирующиеся с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Васкулиты — группа аутоиммунных заболеваний, проявляющихся воспалением стенки сосудов, патогенетически связанным с инфильтрацией и активацией лейкоцитов [149]. Характерными иммунологическими маркерами системных васкулитов являются АНЦА, включая антитела к PR3 и антитела к МПО, ассоциирующиеся с развитием гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита соответственно [150]. Как и при СКВ, нейтрофилы при АНЦА-СВ характеризуются склонностью к образованию NETs, а в составе NETs идентифицированы аутоантигены, индуцирующие синтез антител к PR3 и МПО у мышей [49]. Полагают, что АНЦА, связываясь с мембраной нейтрофилов и компонентами NETs, формируя ИК, индуцируют Fc γ -зависимую активацию нейтрофилов. Высвобождающиеся в процессе образования NETs гистоны и ММП вызывают повреждение ЭК [30]. При АНЦА-СВ структуры NET обнаружены в составе сосудистых тромбов и в почечных сосудах [151, 152]. При эозинофильном гранулематозе с полиангиитом увеличение концентрации свободной ядерной и митохондриальной ДНК коррелирует с активностью заболевания [153]. ГНП, выделенные из крови пациентов АНЦА-СВ, обладают способностью к спонтанному формированию NETs, содержащих PR3 и МПО. Отмечена связь между увеличением уровня ГНП, а также транскрипцией PR3 и МПО в лейкоцитах, активностью

и тяжестью АНЦА-СВ и резистентностью к анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) и циклофосфамидами (ЦФ) [154]. В сыворотках пациентов с АНЦА-СВ обнаруживаются антитела к NETs, ингибирующие деградацию NETs [155]. Получены данные о том, что при АНЦА-СВ избыточное образование NETs может быть связано с сигнализацией, опосредованной активацией TLR9, и высвобождением тромбоцитарного фактора 4 (CXCL4) при взаимодействии тромбоцитов и нейтрофилов [156]. Напомним, что TLR9 экспрессируется в эндосомах и, связываясь с ДНК, запускает сигнальный каскад, связанный с синтезом «провоспалительных» цитокинов. Кроме того, АНЦА обладают способностью индуцировать экспрессию молекулы адгезии (β 2-интегрин) на мембране нейтрофилов, что является необходимым условием для формирования NETs [157]. Наконец, по данным проспективного исследования, у пациентов с АНЦА-СВ увеличение значений параметра, которое авторы определили, как «NETs-индуцированную активность», в крови коррелировало с нарушением функции почек, выраженностью протеинурии и риском обострения, а эффективная иммуносупрессивная терапия приводила к снижению значений этого показателя [158]. Совсем недавно на основании анализа 18 генов, ассоциированных с NETs, разработан индекс NETosisScore, позволяющий идентифицировать пациентов с высоким риском АНЦА-СВ [159].

2.4. Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит — наиболее частое ИВРЗ, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [160, 161]. О роли аутоиммунных механизмов в развитии РА свидетельствует гиперпродукция аутоантител, к которым относятся ревматоидные факторы (РФ), представляющие собой антитела к Fc-фрагменту IgG, и антитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием или другими формами посттрансляционной модификации белков (ПТМБ) [162–164]. Предполагается, что антитела к ПТМБ участвуют в развитии боли, воспаления, деструкции суставов и внесуставных (системных) проявлений (генерализованная потеря костной ткани, атеросклеротическое поражение сосудов и интерстициальное заболевание легких) [164].

При РА нейтрофилы рассматриваются как основной источник цитруллинированных аутоантигенов. Напомним, что цитруллинирование заключается в конверсии пептидил-аргинина (с положительным зарядом) в пептидил-цитруллин (с нейтральным зарядом), опосредованное ферментом пептидил-аргининдеаминазой (ПАД), активность которой усиливается под влиянием воспаления. В полости сустава у пациентов с РА обнаруживается накопление нейтрофилов, которые обладают способностью спонтанно высвобождать NETs [51], а увеличение уровня NETs в крови коррелирует с уровнем АЦЦП и лабораторными биомаркерами воспаления [51, 165]. Кроме того, NETs обнаруживаются в мокроте пациентов с РА (а также у пациентов, имеющих риск развития РА) и ассоциируется с увеличением IgG и IgA АЦЦП [166]. В составе NETs, присутствующих в синовиальной ткани пациентов с РА, обнаруживается ПАД [167]. Цитруллинирование белков в суставе приводит к высвобождению перфорины (нейтрофильный мембранолитический белок) и образованию мембраноатакующего

комплекса (биомаркер активации комплемента) [178]. Установлено также, что цитруллинированные белки (и другие продукты NETs) индуцируют экспрессию антигенов ГКГ (главный комплекс гистосовместимости) класса II на мембране фибробластоподобных синовиоцитов, которые презентуют эти пептиды CD4⁺ Т-клеткам [169]. Наконец, высвобождающаяся из NETs нейтрофильная эластаза вызывает повреждение хряща и способствует цитруллинированию белков [58]. При РА нейтрофилы обладают способностью вызывать другую форму посттрансляционной модификации белков — карбомилирование, связанное с активностью МПО и реактивных кислородных радикалов, что в свою очередь индуцирует синтез антител к карбомилированным белкам [55, 170]. В кровяном русле пациентов с РА выявлено увеличение уровня ГНП, коррелирующее с активностью РА [171, 172], однако, в отличие от СКВ, ГНП при РА не обладают способностью к спонтанному формированию NETs [171].

2.5. Идиопатические воспалительные миопатии

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) представляют собой группу редких гетерогенных по клинико-иммунологическим и морфологическим характеристикам аутоиммунных ревматических заболеваний, характеризующихся воспалением поперечно-полосатой мускулатуры с развитием прогрессирующей мышечной слабости [173, 174]. Миозит-специфические антитела, реагирующие с различными ядерными и цитоплазматическими антигенами, являющиеся серологическими маркерами ИВМ, выявляются примерно у 40% пациентов [175].

В сыворотке и тканях у пациентов с ИВМ обнаруживаются нейтрофил-специфические молекулы (нейтрофильная эластаза, сериновые протеазы, ПР3) [176, 177], отмечается увеличение уровня циркулирующих NETs, который коррелирует с тяжестью заболевания [178, 179], ослабление деградации NETs (связано с синтезом антител к DNASE1) [180]. В пораженных органах у пациентов отмечена инфильтрация нейтрофилами, формирующими NETs [179, 180]. Как и при других ИВРЗ, при ИВМ в крови выявлено увеличение ГНП [178–180]. Миозит-специфические антитела, в первую очередь антитела к MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5), обладают способностью индуцировать NETs *in vitro* [179–181]. Наконец, имеются данные, что NETs присутствующие в крови пациентов с ИВМ обладают способностью нарушать функцию миобластов и миотрубочек, приводя к нарушению функции мышечной ткани. В мышцах пациентов с ИВМ идентифицирован специфический «нейтрофильный» генный автограф, отражающий гиперэкспрессию генов ИФН и коррелирующий с выраженностью повреждения мышц [179].

2.6. Спондилоартриты

Спондилоартриты (СпА) — группа воспалительных ревматических заболеваний, объединенных на основании: общих клинических признаков (воспалительная боль в спине, сакроилиит, спондилит, моно- или асимметричный олигоартрит, энтезиты, воспалительные изменения со стороны глаз, кишечника, урогенитального тракта, кожи); высокая частота выявления HLA-B27 (human leukocyte antigens). К заболеваниям этой группы относят: анкилозирующий спондилит (АС); псориатический артрит (ПсА); реактивный (или постинфекционный) артрит, артриты при воспалительных заболеваниях кишечника

(ВЗК); острый передний увеит; недифференцированный СпА [182, 183].

Патогенез СпА связывают с патологией оси ИЛ-23/ИЛ-17, приводящей к активации нейтрофилов, макрофагов и эпителиальных клеток и гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов — ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-22, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ИЛ-9 [184]. Нейтрофильное воспаление рассматривается как важный компонент патогенеза СпА [185] и клинически проявляется формированием микроабсцессов Мунго в коже и нейтрофильным воспалением суставов при ПсА, интерстициальными абсцессами при ВЗК, развитием гипопиона (скопление гноя в нижней части передней камеры глаза) при переднем увеите. Костное воспаление, выявляемое в крестцово-подвздошных сочленениях у пациентов с ранним СпА и у трансгенных крыс, экспрессирующих HLA-B27, характеризуется выраженным нейтрофильным компонентом [186, 187]. В крови пациентов с АС наблюдается увеличение уровня нейтрофилов, ассоциирующееся с прогрессированием поражения позвоночника [188]. Активация оси ИЛ-23/ИЛ-17 приводит к рекрутированию и активации нейтрофилов, связанных с синтезом ИЛ-8 [189, 190]. Участие нейтрофилов в активации Th17-типа иммунного ответа, связывают с образованием NETs. Например, компоненты NETs — гистоны — обладают способностью индуцировать пролиферацию Th17-клеток за счет связывания с TLR2 и стимуляции синтеза ИЛ-17, опосредуемого фактором транскрипции RORγt [191]. Кондиционная среда ИЛ-17 стимулированных клеток (содержит ИЛ-8) индуцирует дегрануляцию нейтрофилов и формирование NETs [192]. Другой компонент NETs — антимикробный пептид LL37 — участвует в развитии воспаления при ПсА [193]: способствует пролиферации Th17-клеток (индукция RORγt) и стимулирует трансформацию Th1-клеток по направлению к формированию Th17-фенотипа [194]. NETs выявляются в коже у пациентов с псориазом и в суставах при ПсА [195, 196]. Нейтрофилы, выделенные из крови пациентов с АС, более активно образуют NETs, чем нейтрофилы здоровых доноров [197].

3. Другие заболевания

3.1. Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит, проявляющийся поражением артериального и венозного русла с развитием широкого спектра кожно-слизистых, суставных, офтальмологических, желудочно-кишечных и неврологических проявлений [198]. В развитии этой патологии обсуждается роль аутовоспаления [199].

Активация нейтрофилов играют важную роль в иммунопатогенезе ББ [200]. Носительство HLA-B51 (генетический маркер ББ) ассоциируется с избыточным образованием супероксида нейтрофилами [201]. Содержание NETs и сывороточный уровень циркулирующей ДНК и МПО-ДНК комплексов коррелирует с активностью ББ [202]. В нейтрофилах пациентов с ББ отмечено увеличение экспрессии PAD4 [203]. NETs, выделенные из крови пациентов с ББ, стимулируют продукцию ИЛ-8 и ФНО-α [204], а уровень ГНП в крови выше, чем в контроле [205].

3.2. Пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, угри

Синдром PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) — редкое аутосомнодоминантное аутовоспалительное заболевание, клинический спектр которого включает артрит со стерильным нейтрофильным воспалением. Его развитие ассоциируется с мутацией PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1) — гена, кодирующего цитозольный адапторный белок, участвующий в активации, дифференцировке и миграции Т-клеток [206]. Характерной особенностью синдрома является увеличение концентрации ИЛ-1 β и ММП, участвующих в активации инфламасом. Нейтрофилы пациентов с синдромом PAPA имеют склонность к высвобождению компонентов NETs в ответ на стимуляцию ИЛ-1 β . В кожном биоптате обнаруживается отложение компонентов NETs [207].

3.3. Дефицит аденозин деаминазы 2

Дефицит аденозин деаминазы 2 (АДА2) — моногенный васкулит, связанный с биаллельной мутацией АДА2, участвующей в разрушении внеклеточного аденозина, экспрессирующегося в миелоидных клетках [208]. Мутация АДА2 ассоциируется с увеличением концентрации внеклеточного аденозина, связывающегося с нейтрофильными рецепторами аденозина 1 и 2, что приводит к формированию NETs [209]. У пациентов с этим синдромом отмечено увеличение числа циркулирующих ГНП, склонных к образованию NETs, который в свою очередь индуцирует синтез ФНО- α макрофагами. Кроме того, NETs обнаруживаются в воспалительном инфильтрате пораженных органов.

3.4. Синдром VEXAS

Термин VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome) является аббревиатурой, объединяющей ключевые особенности заболевания, включая: вакуоли в предшественниках миелоидных и эритроидных клеток костного мозга; фермент E1, активирующий убиквитин; мутации в X-сцепленном гене *UBA1* (кодирует фермент E1) миелоидных клеток; аутовоспаление; соматические мутации клеток крови с манифестацией в позднем возрасте [210, 211]. Заболевание обычно развивается у пожилых мужчин, характеризуется лихорадкой, цитопенией, признаками васкулита (поражение кожи, легких), рецидивирующего полихондрита, гематологической патологии (миелодиспластический синдром, множественная миелома, мегалобластная анемия). В коже пациентов выявляются нейтрофильные инфильтраты [212, 213]. В нейтрофилах, которые имеют склонность к формированию NET, идентифицирован автограф «воспалительных» генов (ИФН- γ и CXCL8), а в сыворотке отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов [214].

4. COVID-19

В настоящее время обсуждается общность патогенетических механизмов COVID-19 и ИБПЗ, связанных с комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента, нейтрофилов, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит),

тромбоцитов (тромбопатия), ведущих к развитию тромбовоспаления [215–218].

У пациентов с COVID-19 отмечено увеличение уровня и активация нейтрофилов в периферической крови и бронхоальвелярном лаваже, ассоциирующиеся с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [219, 220]. Полагают, что при COVID-19 нейтрофилы участвуют в повреждении легких, связанном с индукцией окислительного стресса, синтезе ММП и формировании NETs [11, 218, 221]. Нейтрофильная инфильтрация легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) ассоциируется с формированием NETs и биомаркерами NETs (комплексы ДНК-МПО, ДНК-цитрулинированный гистон 3), коррелирующими с тяжестью заболевания [222]. Повреждение ЭК и тромбоз, индуцированный NETs при COVID-19, связаны с активацией системы комплемента и продукцией тканевого фактора [223]. Предполагается, что нетоз лежит в основе общего аутоиммунного механизма «тромбовоспаления» при COVID-19 и ИБПЗ. В сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружены «стабилизирующие» антитела к компонентам NETs [224], которые, как уже отмечалось, выявляются в сыворотках пациентов с ИБПЗ. Кроме того, при COVID-19 гиперпродукция аФЛ ассоциируется с гиперактивацией нейтрофилов, включая образование NETs. Имеются данные об увеличении уровня аФЛ и маркеров нетоза у пациентов с пост-COVID-19 синдромом [225]. По данным другого исследования, у пациентов с COVID-19 увеличение концентрации IgG аКЛ и маркеров NETs (цитрулинированный гистон) ассоциируется с тяжестью COVID-19 [226]. Эти данные позволяют обсуждать значение NETs в развитии называемого «COVID-19-индуцированного АФС-подобного синдрома» [227].

5. Перспективы фармакотерапии

Разработка препаратов, специфически блокирующих функцию нейтрофилов, затруднена из-за риска генерализованной иммуносупрессии, увеличивающей чувствительность к инфекционным осложнениям. Тем не менее, данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы ROS (например, N-acetyl-cystein), снижают образование NETs и контролируют активность заболевания при СКВ [228, 229], а подавление митохондриальных ROS приводит к снижению тяжести у экспериментальных моделей СКВ [40]. Ингибиторы МПО снижают образование NETs, рекрутирование нейтрофилов и уровень цитокинов у мышей с экспериментальным васкулитом, связанным с иммунными комплексами или гломерулонефритом, индуцированным антителами к клубочкам почки [230]. Ингибиторы ПАД снижают образование NETs и предотвращают поражение почек, сосудов, кожи и суставов у мышей с волчаночно-подобным синдромом [231, 232] и артритом [233]. Важно, что ослабление формирования NETs, связанное с ингибированием ПАД (или генетическими дефектами этого фермента), не ассоциируется с иммуносупрессией и нарушением антимикробной функции нейтрофилов [234–237]. Предполагается также, что ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А и такролимус), применяющиеся для лечения ИБПЗ, могут ингибировать образование NETs [238]. Другое направление

исследования ингибиторов NETs связано с использованием ДНКазы 1. Например, у мышей с волчаночно-подобным синдромом, введение экзогенной ДНКазы 1 ассоциируется со снижением синтеза аутоантител, протеинурии и летальности [239]. Предварительные данные фазы I свидетельствуют о хорошей переносимости ДНКазы 1 у пациентов с СКВ, однако клиническая эффективность терапии не подтвердилась [240]. Эффекты других препаратов (антибиотики, метформин, моноклональные антитела (мАТ) к Р-селектину, витамин D, аналоги коэнзима Q10 и др.), обладающих способностью ингибировать нетоз, суммированы в обзорах [241–243].

Однако особенно большой интерес представляет анализ «антинейтрофильных» эффектов препаратов, используемых для лечения ИВРЗ. Наряду с глюкокортикоидами, гидроксихлорохином, метотрексатом и колхицином, к ним относятся около 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — мАТ и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-23), ИФН-α, патологическую активацию В-клеток, ко-стимуляцию Т-клеток, группа синтетических «таргетных»

препаратов, блокирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления: ингибиторы JAK (Janus kinase) [244, 245]. Предварительные результаты, касающиеся эффектов этих препаратов в отношении подавления нетоза, суммированы в таблице 5.

Создается впечатление, что подавление патологической активации нейтрофилов и нетоза является важной «точкой приложения» этих препаратов, обеспечивающих универсальный противовоспалительный эффект некоторых из них, при ИВРЗ. Однако для более строгой патогенетически обоснованной характеристики клинического значения этих эффектов в аспекте «персонификации» терапии ИВРЗ необходимы дальнейшие исследования.

6. Заключение

Активация нейтрофилов и нетоз являются одним из важных механизмов иммунопатогенеза широкого круга ИВРЗ и других форм воспалительной патологии, обеспечивающих «перекрест» патогенетических механизмов, связанных с развитием аутоиммунитета и аутовоспаления (рис. 1 [по 262, в собственной модификации]). Воздействие различных

Таблица 5. Лекарственные препараты, потенциально влияющие на нетоз

Препараты	Класс препарата	Показания	Потенциальные механизмы действия
Гидроксихлорохин	Антималарийные, противовоспалительные, иммуномодулирующие	СКВ, АФС, РА, COVID-19	Ингибция TLR9, ROS, ИЛ-8, экспрессия ПАД4 и фактора транскрипции Rac [246], подавление NETs [247]
Метотрексат	Противовоспалительный, иммуномодулирующий	РА, ПсА, СКВ, СВ	Ингибция ROS, провоспалительных цитокинов, стимуляция синтеза аденозина [248]
Глюкокортикоиды	Противовоспалительный, иммуномодулирующий	ИВРЗ	Ингибция функции нейтрофилов, ROS, воспалительных медиаторов; ингибция TLR2 и TLR4 [249].
Колхицин	Противовоспалительный	Подагра, АВЗ	Сердечно-сосудистая патология: подавление формирования NETs [250, 251]
Ритуксимаб	ГИБП (мАТ к CD20): деплеция В-клеток	ИВРЗ	Деплеция В-клеток, опосредованное подавление нетоза [252]
Белимумаб	ГИБП (мАТ к BAFF): блокирование активации В-клеток	СКВ	Блокирование активации В-клеток, опосредованное подавление нетоза [252]
Тоцилизумаб	ГИБП (мАТ к ИЛ-6 рецептору): блокирование эффектов ИЛ-6	РА, СВ, COVID-19	Снижение числа ГНП и NETs [253]; снижение нейтрофильной инфильтрации сустава и формирование NET [254]; снижение уровня NETs в крови пациентов с РА [255]
Инфликсимаб	ГИБП (мАТ к ФНО-α): блокирование эффектов ФНО-α	РА, АС, ПсА	Снижение уровня NETs в крови пациентов с РА [255] и АС [256]
Анакинра	ГИБП (рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р): блокирование ИЛ-1	РА, АВЗ	Снижение уровня МПО, свободной ДНК и Г-КСФ; подавление NET-индуцированного повреждения клеток, связанного с ИЛ-8, ИЛ-36 и ФНО-α [257]
Канакинумаб	ГИБП (мАТ к ИЛ-1β): блокирование ИЛ-1β	АВЗ	Подавление образования NETs и снижение уровня NET-ассоциированного ТФ [258]
Экулизумаб	ГИБП (мАТ к C5a): блокирование комплемент-зависимого воспаления	Тромботические микроангиопатии, АФС, СКВ	Подавление активации нейтрофилов [259]; подавление тромбогенеза, связанного с индуцированной NETs активацией тромбоцитов [227]
Ингибиторы JAK	Таргетные БПВП, блокирующие сигнализацию JAK	РА, АС, ПсА	РА: ингибция образования ROS и образование NETs [260] Миелопролиферативные опухоли: подавление образования NETs и тромбоза (руксолитиниб) [261]

Примечание: СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром; РА — ревматоидный артрит; COVID-19 — coronavirus disease 2019; TLR — Toll-like receptor; ROS — reactive oxygen species; ИЛ — интерлейкин; NETs — нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps); ПсА — псориатический артрит; СВ — системный васкулит; ИВРЗ — иммуновоспалительные ревматические заболевания; АВЗ — аутовоспалительные заболевания; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; мАТ — моноклональное антитело; ГНП — гранулоциты низкой плотности; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; АС — анкилозирующий спондилит; МПО — миелопероксидаза; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ТФ — тканевой фактор; БПВП — базисные противовоспалительные препараты; JAK — Janus kinase

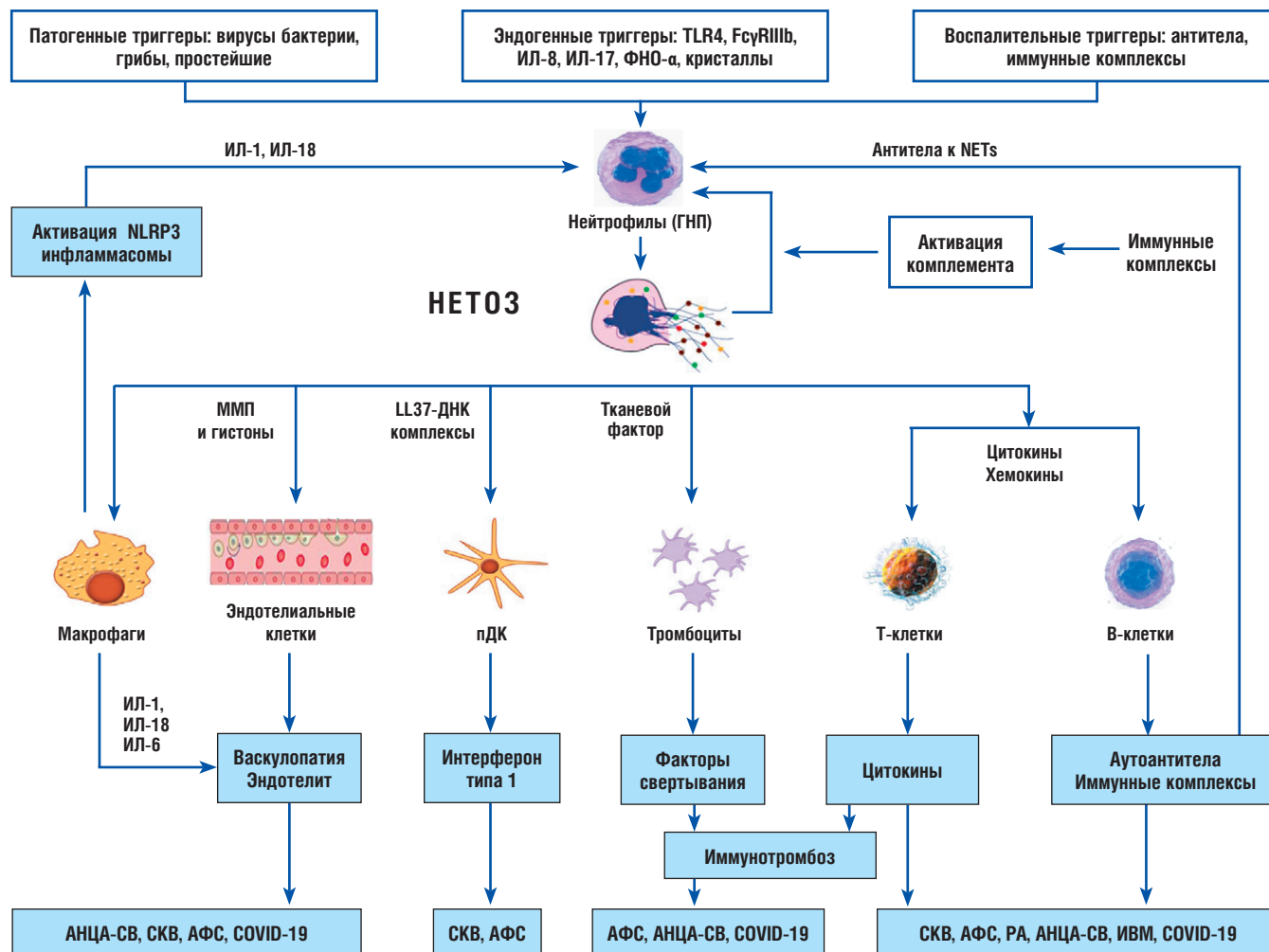


Рис. 1. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний: TLR – Toll-like receptor; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps); ГНП – гранулоциты низкой плотности; MMP – металлопротеиназа; пДК – плазматодендритные клетки; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; COVID-19 – coronavirus disease 2019; РА – ревматоидный артрит; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии

инфекционных агентов и «стерильных» стимулов приводит к избыточному образованию и ослаблению деградации NETs, компоненты которого, индуцируют активацию пДК, синтезирующих ИФН типа I, который играет центральную роль в иммунопатогенезе СКВ и вероятно других ИВРЗ. Активация нейтрофилов и формирование NETs способствует «дисрегуляции» клеточного и гуморального иммунного ответа, проявляющейся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, органонеспецифических аутоантител, экспрессией прокоагулянтных факторов, металлопротеиназ, способствующих развитию васкулопатии (эндотелиит) и тромбовоспаления. В свою очередь аутоантитела, иммунные комплексы, NETs пептиды и цитокины, дополнительно стимулируют процесс Нетоза. Кроме того, NETs пептиды, индуцируют активацию NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламасомы в макрофагах, приводят к синтезу ИЛ-1 и ИЛ-18, участвующих в активации нейтрофилов и формировании NETs. Наконец, синтез антител к компонентам NETs, приводит к нарушению разрушения этих структур и тем самым усилению их «провоспалительной» активности.

Таким образом, нетоз можно рассматривать как новый важный компонент патогенеза ИВРЗ, во многом определяющий взаимосвязь между аутоиммунитетом и аутовоспалением, дальнейшее изучение которого имеет важное значение для расширения представлений о механизмах развития хронического воспаления, а, следовательно, и совершенствования терапии.

Результаты исследования, проведенного на государственном задании по теме № 1021051402790-6.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585–595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
2. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4): 397–420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
3. Hedrich CM. Shaping the spectrum — From autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol*. 2016;165:21–28. doi: 10.1016/j.clim.2016.03.002
4. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3): 230–237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230–237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
5. Pinegin B, Vorobjeva N, Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2015;14(7):633–640. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.002
6. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274–288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
7. Melbouci D, Haidar Ahmad A, Decker P. Neutrophil extracellular traps (NET): Not only antimicrobial but also modulators of innate and adaptive immunities in inflammatory autoimmune diseases. *RMD Open*. 2023;9(3):e003104. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003104
8. Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, Aramburu IV, Papayannopoulos V, Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: From physiology to pathology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(13):2737–2753. doi: 10.1093/cvr/cvab329
9. Li J, Zhang K, Zhang Y, Gu Z, Huang C. Neutrophils in COVID-19: Recent insights and advances. *Virol J*. 2023;20(1):169. doi: 10.1186/s12985-023-02116-w
10. Волков ДВ, Тец ГВ, Рубцов ЮР, Степанов АВ, Габиров АГ. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET): перспективы таргетной терапии. *Acta Naturae* 2021;13(3):15–21. [Volkov DV, Tetz GV, Rubtsov YP, Stepanov AV, Gabibov AG. Neutrophil extracellular traps (NETs): Opportunities for targeted therapy. *Acta Naturae* 2021;13(3):15–21 (In Russ.)]. doi: 10.32607/actanaturae.11503
11. Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, Carriero MV. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Front Immunol*. 2020;11:1749. doi: 10.3389/fimmu.2020.01749
12. Silvestre-Roig C, Fridlender ZG, Glogauer M, Scapini P. Neutrophil diversity in health and disease. *Trends Immunol*. 2019;40(7):565–583. doi: 10.1016/j.it.2019.04.012
13. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159–175. doi: 10.1038/nri3399
14. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1223–1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018
15. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):377–396. doi: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR
16. Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):255–265. doi: 10.1038/s41577-019-0141-8
17. Wigerblad G, Cao Q, Brooks S, Naz F, Gadkari M, Jiang K, et al. Single-cell analysis reveals the range of transcriptional states of circulating human neutrophils. *J Immunol*. 2022;209(4):772–782. doi: 10.4049/jimmunol.2200154
18. Wang W, Su J, Yan M, Pan J, Zhang X. Neutrophil extracellular traps in autoimmune diseases: Analysis of the knowledge map. *Front Immunol*. 2023;14:1095421. doi: 10.3389/fimmu.2023.1095421
19. Wang H, Liu X, Jia Z, Liu L, Qi Y, Zhou Q, et al. Mapping current status and emerging trends in NETosis: A bibliometric study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(21):e33806. doi: 10.1097/MD.00000000000033806
20. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. doi: 10.1126/science
21. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134–147. doi: 10.1038/nri.2017.105
22. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(10):1178–1190. doi: 10.1134/S0006297920100065
23. Poli V, Zanoni I. Neutrophil intrinsic and extrinsic regulation of NETosis in health and disease. *Trends Microbiol*. 2023;31(3):280–293. doi: 10.1016/j.tim.2022.10.002
24. Colicchia M, Perrella G, Gant P, Rayes J. Novel mechanisms of thrombo-inflammation during infection: Spotlight on neutrophil extracellular trap-mediated platelet activation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100116. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100116
25. Petretto A, Bruschi M, Pratesi F, Croia C, Candiano G, Ghigeri G, et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0218946. doi: 10.1371/journal.pone.0218946
26. Haidar Ahmad A, Melbouci D, Decker P. Polymorphonuclear neutrophils in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: More complicated than anticipated. *Immuno*. 2022;2:85–103. doi: 10.3390/immuno201000
27. Bert S, Nadkarni S, Perretti M. Neutrophil-T cell crosstalk and the control of the host inflammatory response. *Immunol Rev*. 2023;314(1):36–49. doi: 10.1111/imr.13162
28. Huang SU, O'Sullivan KM. The expanding role of extracellular traps in inflammation and autoimmunity: The new players in casting dark webs. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3793. doi: 10.3390/ijms23073793
29. Boeltz S, Amini P, Anders HJ, Andrade F, Bilyy R, Chatfield S, et al. To NET or not to NET: Current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ*. 2019;26(3):395–408. doi: 10.1038/s41418-018-0261-x
30. Aymonnier K, Amsler J, Lamprecht P, Salama A, Witko-Sarsat V. The neutrophil: A key resourceful agent in immune-mediated vasculitis. *Immunol Rev*. 2023;314(1):326–356. doi: 10.1111/imr.13170
31. Salemm R, Peralta LN, Meka SH, Pushpanathan N, Alexander JJ. The role of NETosis in systemic lupus erythematosus. *J Cell Immunol*. 2019;1(2):33–42. doi: 10.33696/immunology.1.008
32. Wang M, Ishikawa T, Lai Y, Nallapothula D, Singh RR. Diverse roles of NETosis in the pathogenesis of lupus. *Front Immunol*. 2022;13:895216. doi: 10.3389/fimmu.2022.895216
33. Caielli S, Athale S, Domic M, Murat E, Chandra M, Banche-reau R, et al. Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus. *J Exp Med*. 2016;213(5):697–713. doi: 10.1084/jem.20151876
34. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
35. Patiño-Trives AM, Pérez-Sánchez C, Pérez-Sánchez L, Luque-Tévar M, Ábalos-Aguilera MC, Alcaide-Ruggiero L, et al. Anti-dsDNA antibodies increase the cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus promoting a distinctive immune and vascular activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2417–2430. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.315928

36. Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, Ribon M, Kötter I, Igney A, et al. TLR9 independent interferon α production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2199-2207. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203041
37. Hakkin A, Fűrnrrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(21):9813-9818. doi: 10.1073/pnas.0909927107
38. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, Tydén H, Lood C, Truedsson L, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol*. 2012;188(7):3522-3531. doi: 10.4049/jimmunol.1102404
39. Lou H, Wojciak-Stothard B, Ruseva MM, Cook HT, Kelleher P, Pickering MC, et al. Autoantibody-dependent amplification of inflammation in SLE. *Cell Death Dis*. 2020;11(9):729. doi: 10.1038/s41419-020-02928-6
40. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, Carmona-Rivera C, De Ravin SS, Smith CK, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med*. 2016;22(2):146-153. doi: 10.1038/nm.4027
41. Georgakis S, Gkirtzimanaki K, Papadaki G, Gakiopoulou H, Drakos E, Eloranta ML, et al. NETs decorated with bioactive IL-33 infiltrate inflamed tissues and induce IFN- α production in patients with SLE. *JCI Insight*. 2021;6(21):e147671. doi: 10.1172/jci.insight.147671
42. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3001180
43. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J Immunol*. 2013;190(3):1217-1226. doi: 10.4049/jimmunol.1202388
44. Barrera-Vargas A, Gómez-Martín D, Carmona-Rivera C, Merayo-Chalico J, Torres-Ruiz J, Manna Z, et al. Differential ubiquitination in NETs regulates macrophage responses in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):944-950. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212617
45. Gestermann N, Di Domizio J, Lande R, Demaria O, Frasca L, Feldmeyer L, et al. Netting neutrophils activate autoreactive B cells in lupus. *J Immunol*. 2018;200(10):3364-3371. doi: 10.4049/jimmunol.1700778
46. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1417-1424. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204837
47. Blanco LP, Wang X, Carlucci PM, Torres-Ruiz JJ, Romo-Tena J, Sun HW, et al. RNA externalized by neutrophil extracellular traps promotes inflammatory pathways in endothelial cells. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(12):2282-2292. doi: 10.1002/art.41796
48. Arvieux J, Jacob MC, Roussel B, Bensa JC, Colomb MG. Neutrophil activation by anti-beta 2 glycoprotein I monoclonal antibodies via Fc gamma receptor II. *J Leukoc Biol*. 1995;57(3):387-394. doi: 10.1002/jlb.57.3.387
49. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009;15(6):623-625. doi: 10.1038/nm.1599
50. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood*. 2012;120(15):3007-3018. doi: 10.1182/blood-2012-03-416156
51. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
52. Pratesi F, Dioni I, Tommasi C, Alcaro MC, Paolini I, Barbetti F, et al. Antibodies from patients with rheumatoid arthritis target citrullinated histone 4 contained in neutrophils extracellular traps. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1414-1422. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202765
53. Ribon M, Seninet S, Mussard J, Sebbag M, Clavel C, Serre G, et al. Neutrophil extracellular traps exert both pro- and anti-inflammatory actions in rheumatoid arthritis that are modulated by C1q and LL-37. *J Autoimmun*. 2019;98:122-131. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.003
54. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, Pratesi F, Robinson W, Migliorini P, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1866-1875. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208356
55. O'Neil LJ, Barrera-Vargas A, Sandoval-Heglund D, Merayo-Chalico J, Aguirre-Aguilar E, Aponte AM, et al. Neutrophil-mediated carbamylation promotes articular damage in rheumatoid arthritis. *Sci Adv*. 2020;6(44):eabd2688. doi: 10.1126/sciadv.abd2688
56. de Bont CM, Stokman MEM, Faas P, Thurlings RM, Boelens WC, Wright HL, et al. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;113:102484. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102484
57. Papadaki G, Kambas K, Choulaki C, Vlachou K, Drakos E, Bertias G, et al. Neutrophil extracellular traps exacerbate Th1-mediated autoimmune responses in rheumatoid arthritis by promoting DC maturation. *Eur J Immunol*. 2016;46(11):2542-2554. doi: 10.1002/eji.201646542
58. Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Goel RR, James E, Brooks SR, Rims C, et al. Neutrophil extracellular traps mediate articular cartilage damage and enhance cartilage component immunogenicity in rheumatoid arthritis. *JCI Insight*. 2020;5(13):e139388. doi: 10.1172/jci.insight.139388
59. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):565-579. doi: 10.1038/s41584-020-0480-7
60. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Historical background and novel findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):138-151. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1
61. Renaudineau Y, Deocharan B, Jousse S, Renaudineau E, Putterman C, Youinou P. Anti-alpha-actinin antibodies: A new marker of lupus nephritis. *Autoimmun Rev*. 2007;6(7):464-468. doi: 10.1016/j.autrev.2007.02.001
62. Seret G, Cañas F, Pougnet-Di Costanzo L, Hanrotel-Saliou C, Jousse-Joulin S, Le Meur Y, et al. Anti-alpha-actinin antibodies are part of the anti-cell membrane antibody spectrum that characterize patients with lupus nephritis. *J Autoimmun*. 2015;61:54-61. doi: 10.1016/j.jaut.2015.05.009
63. Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéguen P, et al. Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2523-2532. doi: 10.1002/art.22015
64. Mason LJ, Ravirajan CT, Rahman A, Putterman C, Isenberg DA. Is alpha-actinin a target for pathogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis? *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):866-870. doi: 10.1002/art.20103
65. Zhao Z, Weinstein E, Tuzova M, Davidson A, Mundel P, Maramba P, et al. Cross-reactivity of human lupus anti-DNA antibodies with alpha-actinin and nephritogenic potential. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):522-530. doi: 10.1002/art.20862
66. Bruschi M, Galetti M, Sinico RA, Moroni G, Bonanni A, Radice A, et al. Glomerular autoimmune multicomponents of human lupus nephritis *in vivo* (2): Planted antigens. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):1905-1924. doi: 10.1681/ASN.2014050493

67. Mosca M, Chimenti D, Pratesi F, Baldini C, Anzilotti C, Bombardieri S, et al. Prevalence and clinico-serological correlations of anti- α -enolase, anti-C1q, and anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(4):695-697.
68. Bruschi M, Sinico RA, Moroni G, Pratesi F, Migliorini P, Galletti M, et al. Glomerular autoimmune multicomponents of human lupus nephritis in vivo: α -enolase and annexin A1. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(11):2483-2498. doi: 10.1681/ASN.2013090987
69. Bruschi M, Petretto A, Vaglio A, Santucci L, Candiano G, Ghigeri GM. Annexin A1 and autoimmunity: From basic science to clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1348. doi: 10.3390/ijms19051348
70. Trendelenburg M. Autoantibodies against complement component C1q in systemic lupus erythematosus. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(4):e1279. doi: 10.1002/cti2.1279
71. Sturfelt G, Jonsson H, Hellmer G, Sjöholm AG. Clustering of neutrophil leucocytes in serum: Possible role of C1q-containing immune complexes. *Clin Exp Immunol*. 1993;93(2):237-241. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb07972.x
72. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, Nived O, Fang H, Alarcón GS, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(1):42-49. doi: 10.1177/0961203314547791
73. Horváth L, Cziráj L, Fekete B, Jakab L, Prohászka Z, Cervenak L, et al. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2001;75(2):103-109. doi: 10.1016/s0165-2478(00)00287-x
74. Цанян МЭ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к C1q при системной красной волчанке биологический маркер активности, предиктор развития нефрита и неблагоприятного жизненного прогноза. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):71-75. [Tsanyan ME, Aleksandrova EN, Solov'yev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus are a biological marker of the activity of nephritis, a predictor for its development and a poor life prognosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):71-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1205
75. Mansour RB, Lassoued S, Gargouri B, El Gaid A, Attia H, Fakhfakh F. Increased levels of autoantibodies against catalase and superoxide dismutase associated with oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(2):103-108. doi: 10.1080/03009740701772465
76. Yaniv G, Twig G, Shor DB, Furer A, Sherer Y, Mozes O, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev*. 2015;14(1):75-79. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.003
77. Janssen KJM, de Smit MJ, Withaar C, Brouwer E, van Winkelhoff AJ, Vissink A, et al. Autoantibodies against citrullinated histone H3 in rheumatoid arthritis and periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2017;44(6):577-584. doi: 10.1111/jcpe.12727
78. Kumar SV, Kulkarni OP, Mulay SR, Darisipudi MN, Romoli S, Thomasova D, et al. Neutrophil extracellular trap-related extracellular histones cause vascular necrosis in severe GN. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2399-2413. doi: 10.1681/ASN.2014070673
79. Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol*. 2007;8(5):487-496. doi: 10.1038/ni1457
80. Abdulahad DA, Westra J, Bijzet J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R71. doi: 10.1186/ar3332
81. Avalos AM, Kiefer K, Tian J, Christensen S, Shlomchik M, Coyle AJ, et al. RAGE-independent autoreactive B cell activation in response to chromatin and HMGB1/DNA immune complexes. *Autoimmunity*. 2010;43(1):103-110. doi: 10.3109/08916930903384591
82. Tamiya H, Tani K, Miyata J, Sato K, Urata T, Lkhagva B, et al. Defensins- and cathepsin G-ANCA in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2006;27(2):147-152. doi: 10.1007/s00296-006-0173-9
83. Neumann A, Berends ET, Nerlich A, Molhoek EM, Gallo RL, Meerloo T, et al. The antimicrobial peptide LL-37 facilitates the formation of neutrophil extracellular traps. *Biochem J*. 2014;464(1):3-11. doi: 10.1042/BJ20140778
84. Neumann A, Völger L, Berends ET, Molhoek EM, Stapels DA, Midon M, et al. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases. *J Innate Immun*. 2014;6(6):860-868. doi: 10.1159/000363699
85. Pauly D, Nagel BM, Reinders J, Killian T, Wulf M, Ackermann S, et al. A novel antibody against human properdin inhibits the alternative complement system and specifically detects properdin from blood samples. *PLoS One*. 2014;9(5):e96371. doi: 10.1371/journal.pone.0096371
86. Nozal P, Garrido S, Martínez-Ara J, Picazo ML, Yébenes L, Álvarez-Doformo R, et al. Case report: Lupus nephritis with autoantibodies to complement alternative pathway proteins and C3 gene mutation. *BMC Nephrol*. 2015;16:40. doi: 10.1186/s12882-015-0032-6
87. Schultz DR, Tozman EC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: Major autoantigens, pathophysiology, and disease associations. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25(3):143-159. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80027-1
88. Silva de Souza AW. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front Immunol*. 2015;6:184. doi: 10.3389/fimmu.2015.00184
89. Zhao MH, Liu N, Zhang YK, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and their target antigens in Chinese patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(11):2821-2824. doi: 10.1093/ndt/13.11.2821
90. Manolova I, Dancheva M, Halacheva K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence, antigen specificity, and clinical associations. *Rheumatol Int*. 2001;20(5):197-204. doi: 10.1007/s002960100108
91. Nässberger L, Jonsson H, Sjöholm AG, Sturfelt G, Heubner A. Circulating anti-elastase in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1989;1(8636):509. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91420-7
92. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, López Hoyos M, Lakos G, Buchner C, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416. doi: 10.1155/2014/185416
93. Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Detection of SLE antigens in neutrophil extracellular traps (NETs). *Methods Mol Biol*. 2014;1134:151-161. doi: 10.1007/978-1-4939-0326-9_11
94. Tang S, Zhang Y, Yin SW, Gao XJ, Shi WW, Wang Y, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):408-418. doi: 10.1111/cei.12589
95. Kain R. L29. Relevance of anti-LAMP-2 in vasculitis: Why the controversy. *Presse Med*. 2013;42(4 Pt 2):584-588. doi: 10.1016/j.lpm.2013.01.029
96. Kain R, Rees AJ. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):26-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b4f8f
97. O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA, Elgass KD, McMillan PJ, Longano A, et al. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015;88(5):1030-1046. doi: 10.1038/ki.2015.202
98. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Volkenhoven R, Ruiz-Irastorza G, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
99. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6

100. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):999-1014. doi: 10.1136/ard-2022-223741
101. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
102. Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(10):575-590. doi: 10.1038/s41584-022-00826-z
103. Ma S, Jiang W, Zhang X, Liu W. Insights into the pathogenic role of neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(2):82-88. doi: 10.1097/BOR.0000000000000912
104. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell.* 2016;165(3):551-565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
105. Mistry P, Nakabo S, O'Neil L, Goel RR, Jiang K, Carmona-Rivera C, et al. Transcriptomic, epigenetic, and functional analyses implicate neutrophil diversity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(50):25222-25228. doi: 10.1073/pnas.1908576116
106. Bashant KR, Aponte AM, Randazzo D, Rezvan Sangsari P, Wood AJ, Bibby JA, et al. Proteomic, biomechanical and functional analyses define neutrophil heterogeneity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):209-218. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218338
107. Scapini P, Marini O, Tecchio C, Cassatella MA. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol Rev.* 2016;273(1):48-60. doi: 10.1111/imr.12448
108. Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(2):177-191. doi: 10.1038/s41423-021-00832-3
109. Midgley A, Beresford MW. Increased expression of low density granulocytes in juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients correlates with disease activity. *Lupus.* 2016;25(4):407-411. doi: 10.1177/0961203315608959
110. Carlucci PM, Purmalek MM, Dey AK, Temesgen-Oyelakin Y, Sakhardande S, Joshi AA, et al. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight.* 2018;3(8):e99276. doi: 10.1172/jci.insight.99276
111. Coit P, Yalavarthi S, Ognenovski M, Zhao W, Hasni S, Wren JD, et al. Epigenome profiling reveals significant DNA demethylation of interferon signature genes in lupus neutrophils. *J Autoimmun.* 2015;58:59-66. doi: 10.1016/j.jaut.2015.01.004
112. Rahman S, Sagar D, Hanna RN, Lightfoot YL, Mistry P, Casey KA, et al. Low-density granulocytes activate T cells and demonstrate a non-suppressive role in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):957-966. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214620
113. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011;187(1):538-552. doi: 10.4049/jimmunol.1100450
114. Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, Thacker SG, Anderson M, Sandy AR, et al. A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. *J Immunol.* 2010;184(6):3284-3297. doi: 10.4049/jimmunol.0902199
115. van der Linden M, van den Hoogen LL, Westerlaken GHA, Fritsch-Stork RDE, van Roon JAG, Radstake TRDJ, et al. Neutrophil extracellular trap release is associated with antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1228-1234. doi: 10.1093/rheumatology/key067
116. Yu Y, Su K. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4:139. doi: 10.4172/2155-9899.1000139
117. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science.* 2017;358(6367):1202-1206. doi: 10.1126/science.aam8897
118. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, Abrawi SA, Almurshedi F, Alhashmi N, et al. Loss-of-function variant in DNA-SE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2011;43(12):1186-1188. doi: 10.1038/ng.975
119. Özçakar ZB, Foster J 2nd, Diaz-Horta O, Kasapcopur O, Fan YS, Yalçinkaya F, et al. DNASE1L3 mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2183-2189. doi: 10.1002/art.38010
120. Han DSC, Lo YMD. The nexus of cfDNA and nuclease biology. *Trends Genet.* 2021;37(8):758-770. doi: 10.1016/j.tig.2021.04.005
121. Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, Wenzel J, Bald T, Zahn Z, et al. Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing. *Immunity.* 2013;39(3):482-495. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.004
122. Chauhan SK, Rai R, Singh VV, Rai M, Rai G. Differential clearance mechanisms, neutrophil extracellular trap degradation and phagocytosis, are operative in systemic lupus erythematosus patients with distinct autoantibody specificities. *Immunol Lett.* 2015;168(2):254-259. doi: 10.1016/j.imlet.2015.09.016
123. Antiochos B, Trejo-Zambrano D, Fenaroli P, Rosenberg A, Baer A, Garg A, et al. The DNA sensors AIM2 and IFI16 are SLE autoantigens that bind neutrophil extracellular traps. *Elife.* 2022;11:e72103. doi: 10.7554/eLife.72103
124. Apel F, Andreeva L, Knackstedt LS, Streeck R, Frese CK, Goosmann C, et al. The cytosolic DNA sensor cGAS recognizes neutrophil extracellular traps. *Sci Signal.* 2021;14(673):eaax7942. doi: 10.1126/scisignal.aax7942
125. Tumurkhuu G, Chen S, Montano EN, Ercan Laguna D, De Los Santos G, Yu M, et al. Oxidative DNA damage accelerates skin inflammation in pristane-induced lupus model. *Front Immunol.* 2020;11:554725. doi: 10.3389/fimmu.2020.554725
126. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра;2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra;2004 (In Russ.)].
127. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
128. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18005. doi: 10.1038/nrdp.2018.5
129. Ambati A, Zuo Y, Knight JS. An update on inflammation in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(2):89-97. doi: 10.1097/BOR.0000000000000926
130. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):347-362. doi: 10.1007/s00281-022-00916-w
131. Knight JS, Meng H, Coit P, Yalavarthi S, Sule G, Gandhi AA, et al. Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. *JCI Insight.* 2017;2(18):e93897. doi: 10.1172/jci.insight.93897
132. Massberg S, Gahl L, von Brühl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010;16(8):887-896. doi: 10.1038/nm.2184
133. van den Hoogen LL, Fritsch-Stork RD, van Roon JA, Radstake TR. Low-density granulocytes are increased in antiphospholipid

- syndrome and are associated with anti- $\beta 2$ –glycoprotein I antibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1320–1321. doi: 10.1002/art.39576
134. van den Hoogen LL, van der Linden M, Meyaard L, Fritsch-Stork RDE, van Roon JA, Radstake TR. Neutrophil extracellular traps and low-density granulocytes are associated with the interferon signature in systemic lupus erythematosus, but not in antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):e135. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215781
 135. Leffler J, Stojanovich L, Shoenfeld Y, Bogdanovic G, Hesselstrand R, Blom AM. Degradation of neutrophil extracellular traps is decreased in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):66–70.
 136. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: A newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):2990–3003. doi: 10.1002/art.39247
 137. Zha C, Zhang W, Gao F, Xu J, Jia R, Cai J, et al. Anti- $\beta 2$ GPI/ $\beta 2$ GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation. *Neuropharmacology.* 2018;138:140–150. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.06.001
 138. Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, Somers EC, Zhang X, O'Dell AA, et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000134. doi: 10.1136/lupus-2015-000134
 139. Reshetnyak T, Nurbayeva K, Ptashnik I, Kudriaeva A, Belogurov A Jr, Lila A, et al. Markers of NETosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210
 140. Stoimenou M, Tzoros G, Skendros P, Chrysanthopoulou A. Methods for the assessment of NET formation: From neutrophil biology to translational research. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15823. doi: 10.3390/ijms232415823
 141. Hanata N, Ota M, Tsuchida Y, Nagafuchi Y, Okamura T, Shoda H, et al. Serum extracellular traps associate with the activation of myeloid cells in SLE patients with the low level of anti-DNA antibodies. *Sci Rep.* 2022;12(1):18397. doi: 10.1038/s41598-022-23076-1
 142. Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, Vaglio A, Pratesi F, Santucci L, et al. Neutrophil extracellular traps profiles in patients with incident systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2020;47(3):377–386. doi: 10.3899/jrheum.181232
 143. Foret T, Dufrost V, Salomon du Mont L, Costa P, Lakomy C, Lagrange J, et al. A new pro-thrombotic mechanism of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid syndrome: Impact on activated protein C resistance. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2993–2998. doi: 10.1093/rheumatology/keab853
 144. Mazetto BM, Hounkpe BW, da Silva Saraiva S, Vieira-Dami-ani G, Dos Santos APR, Jacinto BC, et al. Association between neutrophil extracellular traps (NETs) and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2022;214:132–137. doi: 10.1016/j.thromres.2022.05.001
 145. Liu H, Li C, Shi H, Guo Y, Tang Y, Chen C, et al. Soluble LILRA3 is aberrantly expressed in antiphospholipid syndrome (APS) and is a potential marker of thrombotic APS. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(12):4962–4974. doi: 10.1093/rheumatology/keac192
 146. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):2130–2135. doi: 10.1002/art.41460
 147. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al.; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking clinical database and repository. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1407–1414. doi: 10.1002/art.42489
 148. Pisetsky DS. Antibodies to neutrophil extracellular traps: Novel markers for the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1331–1333. doi: 10.1002/art.42548
 149. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):91–101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y
 150. Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, van Daele PLA, Schreurs MWJ, Rombach SM. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102716. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102716
 151. Nakazawa D, Tomaru U, Yamamoto C, Jodo S, Ishizu A. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. *Front Immunol.* 2012;3:333. doi: 10.3389/fimmu.2012.00333
 152. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, Kojima T, Tomiyasu T, Yoshikawa N, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(7):624–629. doi: 10.1111/nep.12736
 153. Hashimoto T, Ueki S, Kamide Y, Miyabe Y, Fukuchi M, Yokoyama Y, et al. Increased circulating cell-free DNA in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: implications for eosinophil extracellular traps and immunothrombosis. *Front Immunol.* 2022;12:801897. doi: 10.3389/fimmu.2021.801897
 154. Grayson PC, Carmona-Rivera C, Xu L, Lim N, Gao Z, Asare AL, et al.; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Neutrophil-related gene expression and low-density granulocytes associated with disease activity and response to treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1922–1932. doi: 10.1002/art.39153
 155. Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, et al. The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1293–1298. doi: 10.1093/rheumatology/kez089
 156. Matsumoto K, Yasuoka H, Yoshimoto K, Suzuki K, Takeuchi T. Platelet CXCL4 mediates neutrophil extracellular traps formation in ANCA-associated vasculitis. *Sci Rep.* 2021;11(1):222. doi: 10.1038/s41598-020-80685-4
 157. Lelliott PM, Nishide M, Pavillon N, Okita Y, Shibahara T, Mizuno Y, et al. Cellular adhesion is a controlling factor in neutrophil extracellular trap formation induced by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Immunohorizons.* 2022;6(2):170–183. doi: 10.4049/immunohorizons.2200012
 158. Aendekerk JP, Ysermans R, Busch MH, Theunissen ROMFIH, Bijlens N, Potjewijd J, et al. Assessment of longitudinal serum neutrophil extracellular trap-inducing activity in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and glomerulonephritis in a prospective cohort using a novel bio-impedance technique. *Kidney Int.* 2023;104(1):151–162. doi: 10.1016/j.kint.2023.03.029
 159. Tao M, He Y, Li L, Li Y, Liao W, Nie H, et al. Identification and validation of immune-associated NETosis subtypes and biomarkers in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated glomerulonephritis. *Front Immunol.* 2023;14:1177968. doi: 10.3389/fimmu.2023.1177968
 160. Smolen JS, Aletaha D, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
 161. Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med.* 2023;388(6):529–542. doi: 10.1056/NEJMr2103726
 162. Насонов ЕИ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клиничко-иммунологический синдром: фокус

- на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):276–291. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: Focus on the seronegative subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):276–291 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291
163. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277–294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277–294 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
 164. Catrina A, Krishnamurthy A, Rethi B. Current view on the pathogenic role of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001228. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001228
 165. Wang W, Peng W, Ning X. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(2):415–421. doi: 10.1111/1756-185X.13226
 166. Demoruelle MK, Bowers E, Lahey LJ, Sokolove J, Purmalek M, Seto NL, et al. Antibody responses to citrullinated and noncitrullinated antigens in the sputum of subjects with rheumatoid arthritis and subjects at risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(4):516–527. doi: 10.1002/art.40401
 167. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R, Méchin MC, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3541–3553. doi: 10.1002/art.22983
 168. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, Darrah E, Haque UJ, Lee DM, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra150. doi: 10.1126/scitranslmed.3006869
 169. Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Moore E, Lingampalli N, Uchtenhagen H, James E, et al. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis. *Sci Immunol*. 2017;2(10):eaag3358. doi: 10.1126/sciimmunol.aag3358
 170. Nakabo S, Ohmura K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, et al. Activated neutrophil carbamylates albumin via the release of myeloperoxidase and reactive oxygen species regardless of NETosis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):345–349. doi: 10.1080/14397595.2019.1583819
 171. Wright HL, Makki FA, Moots RJ, Edwards SW. Low-density granulocytes: Functionally distinct, immature neutrophils in rheumatoid arthritis with altered properties and defective TNF signalling. *J Leukoc Biol*. 2017;101(2):599–611. doi: 10.1189/jlb.5A0116-022R
 172. Ramanathan K, Glaser A, Lythgoe H, Ong J, Beresford MW, Midgley A, et al. Neutrophil activation signature in juvenile idiopathic arthritis indicates the presence of low-density granulocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):488–498. doi: 10.1093/rheumatology/kex441
 173. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734–1747. doi: 10.1056/NEJMr1402225
 174. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x
 175. Damoiseaux J, Vultsteke JB, Tseng CW, Platteeuw ACM, Piette Y, Shovman O, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):293–305. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.004
 176. Gao S, Zuo X, Liu D, Xiao Y, Zhu H, Zhang H, et al. The roles of neutrophil serine proteinases in idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):134. doi: 10.1186/s13075-018-1632-x
 177. Wu S, Peng W, Zhang Y, Guo J, Fu J, Wang W. Correlation of PMN elastase and PMN elastase-to-neutrophil ratio with disease activity in patients with myositis. *J Transl Med*. 2019;17(1):420. doi: 10.1186/s12967-019-02176-z
 178. Zhang S, Shen H, Shu X, Peng Q, Wang G. Abnormally increased low-density granulocytes in peripheral blood mononuclear cells are associated with interstitial lung disease in dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):122–129. doi: 10.1080/14397595.2016.1179861
 179. Seto N, Torres-Ruiz JJ, Carmona-Rivera C, Pinal-Fernandez I, Pak K, Purmalek MM, et al. Neutrophil dysregulation is pathogenic in idiopathic inflammatory myopathies. *JCI Insight*. 2020;5(3):e134189. doi: 10.1172/jci.insight.134189
 180. Zhang S, Shu X, Tian X, Chen F, Lu X, Wang G. Enhanced formation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps in dermatomyositis and polymyositis: A potential contributor to interstitial lung disease complications. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):134–141. doi: 10.1111/cei.12319
 181. Peng Y, Zhang S, Zhao Y, Liu Y, Yan B. Neutrophil extracellular traps may contribute to interstitial lung disease associated with anti-MDA5 autoantibody positive dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):107–115. doi: 10.1007/s10067-017-3799-y
 182. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13
 183. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y
 184. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):231–241. doi: 10.1002/art.38291
 185. Macleod T, Bridgewood C, McGanagle D. Role of neutrophil interleukin-23 spondyloarthropathy spectrum disorders. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e47–e57.
 186. van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Satumtira N, van Tok MN, Redlich K, Tak PP, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human β 2-microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3210–3219. doi: 10.1002/art.34600
 187. Gong Y, Zheng N, Chen SB, Xiao ZY, Wu MY, Liu Y, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1399–1406. doi: 10.1002/art.33453
 188. Sen R, Kim E, Napier RJ, Cheng E, Fernandez A, Manning ES, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as biomarkers in axial spondyloarthritis: Observational studies from the program to understand the longterm outcomes in spondyloarthritis registry. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(2):232–241. doi: 10.1002/art.42333
 189. Schön MP, Erpenbeck L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323
 190. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593
 191. Wilson AS, Randall KL, Pettitt JA, Ellyard JI, Blumenthal A, Enders A, et al. Neutrophil extracellular traps and their histones promote Th17 cell differentiation directly via TLR2. *Nat Commun*. 2022;13(1):528. doi: 10.1038/s41467-022-28172-4
 192. Zhang Y, Chandra V, Riquelme Sanchez E, Dutta P, Quesada PR, Rakoski A, et al. Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20190354. doi: 10.1084/jem.20190354

193. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5:5621. doi: 10.1038/ncomms6621
194. Minns D, Smith KJ, Alessandrini V, Hardisty G, Melrose L, Jackson-Jones L, et al. The neutrophil antimicrobial peptide cathelicidin promotes Th17 differentiation. *Nat Commun.* 2021;12(1):1285. doi: 10.1038/s41467-021-21533-5
195. Hu SC, Yu HS, Yen FL, Lin CL, Chen GS, Lan CC. Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human β -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci Rep.* 2016;6:31119. doi: 10.1038/srep31119
196. Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Tulusso B, Bui L, et al. Anti-LL37 Antibodies are present in psoriatic arthritis (PsA) patients: New biomarkers in PsA. *Front Immunol.* 2018;9:1936. doi: 10.3389/fimmu.2018.01936
197. Papagoras C, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, Ntinopoulou M, Tsironidou V, Batsali AK, et al. IL-17A expressed on neutrophil extracellular traps promotes mesenchymal stem cell differentiation toward bone-forming cells in ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol.* 2021;51(4):930-942. doi: 10.1002/eji.202048878
198. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: A contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):119. doi: 10.1038/nrrheum.2018.3
199. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol.* 2015;37(4):413-418. doi: 10.1007/s00281-015-0502-8
200. Le Joncour A, Cacoub P, Boulaftali Y, Saadoun D. Neutrophil, NETs and Behçet's disease: A review. *Clin Immunol.* 2023;250:109318. doi: 10.1016/j.clim.2023.109318
201. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum.* 1995;38(3):426-433. doi: 10.1002/art.1780380321
202. Le Joncour A, Martos R, Loyau S, Lelay N, Dossier A, Cazes A, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1274-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214335
203. Safi R, Kallas R, Bardawil T, Mehanna CJ, Abbas O, Hamam R, et al. Neutrophils contribute to vasculitis by increased release of neutrophil extracellular traps in Behçet's disease. *J Dermatol Sci.* 2018;92(2):143-150. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.08.010
204. Li L, Yu X, Liu J, Wang Z, Li C, Shi J, et al. Neutrophil extracellular traps promote aberrant macrophages activation in Behçet's disease. *Front Immunol.* 2021;11:590622. doi: 10.3389/fimmu.2020.590622
205. Murad M, Low L, Davidson M, Murray PI, Rauz S, Wallace GR. Low density neutrophils are increased in patients with Behçet's disease but do not explain differences in neutrophil function. *J Inflamm (Lond).* 2022;19(1):5. doi: 10.1186/s12950-022-00302-1
206. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, Zhang D, Gao X, Wood G, et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: A review. *Curr Genomics.* 2010;11(7):519-527. doi: 10.2174/138920210793175921
207. Mistry P, Carmona-Rivera C, Ombrello AK, Hoffmann P, Seto NL, Jones A, et al. Dysregulated neutrophil responses and neutrophil extracellular trap formation and degradation in PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1825-1833. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213746
208. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370(10):921-931. doi: 10.1056/NEJMoa1307362
209. Carmona-Rivera C, Khaznadar SS, Shwin KW, Irizarry-Caro JA, O'Neil LJ, Liu Y, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 triggers adenosine-mediated NETosis and TNF production in patients with DADA2. *Blood.* 2019;134(4):395-406. doi: 10.1182/blood.2018892752
210. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
211. Бекетова ТВ, Бекетова МФ, Насонов ЕЛ. Моногенные ауто-воспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):458-465. [Beketova TV, Beketova MF, Nasonov EL. Monogenic autoinflammatory syndromes with features of systemic vasculitis: A new field of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):458-465 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-458-465
212. Patel BA, Ferrada MA, Grayson PC, Beck DB. VEXAS syndrome: An inflammatory and hematologic disease. *Semin Hematol.* 2021;58(4):201-203. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.005
213. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3591-3594. doi: 10.1182/blood.2021011455
214. Bruno A, Gurnari C, Alexander T, Snowden JA, Greco R; Auto-immune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Autoimmune manifestations in VEXAS: Opportunities for integration and pitfalls to interpretation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1204-1214. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.017
215. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2021;131(24):e154886. doi: 10.1172/JCI154886
216. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Анянueva ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
217. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062
218. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, Gavioli EM, Cremonesi G, Khan A, et al. Neutrophil activation and neutrophil extracellular traps (NETs) in COVID-19 ARDS and immunothrombosis. *Eur J Immunol.* 2023;53(1):e2250010. doi: 10.1002/eji.202250010
219. Voiriot G, Dorgham K, Bachelot G, Fajac A, Morand-Joubert L, Parizot C, et al. Identification of bronchoalveolar and blood immune-inflammatory biomarker signature associated with poor 28-day outcome in critically ill COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):9502. doi: 10.1038/s41598-022-13179-0
220. Dentone C, Vena A, Loconte M, Grillo F, Brunetti I, Barisione E, et al. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics and outcomes of invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 pneumonia in Genoa, Italy. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):353. doi: 10.1186/s12879-021-06015-9
221. Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and neutrophil extracellular traps in COVID-19: immunothrombosis and beyond. *Front Immunol.* 2022;13:838011. doi: 10.3389/fimmu.2022.838011
222. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
223. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metalidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020;130(11):6151-6157. doi: 10.1172/JCI141374
224. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular

- traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(15):e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111
225. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, Mirandola A, Pastor B, Kudriavtsev A, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28209. doi: 10.1002/jmv.28209
 226. Bertin D, Brodovitch A, Lopez A, Arcani R, Thomas GM, Beziane A, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies associate with circulating extracellular DNA in severe COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):12523. doi: 10.1038/s41598-022-15969-y
 227. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
 228. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone SV, Perl A. Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1313-1318. doi: 10.1002/art.37893
 229. Lai ZW, Hanczko R, Bonilla E, Caza TN, Clair B, Bartos A, et al. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2937-2946. doi: 10.1002/art.34502
 230. Zheng W, Warner R, Ruggeri R, Su C, Cortes C, Skoura A, et al. PF-1355, a mechanism-based myeloperoxidase inhibitor, prevents immune complex vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353(2):288-298. doi: 10.1124/jpet.114.221788
 231. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Smith CK, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2199-2206. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205365
 232. Knight JS, Zhao W, Luo W, Subramanian V, O'Dell AA, Yalavarthi S, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition is immunomodulatory and vasculoprotective in murine lupus. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2981-2993. doi: 10.1172/JCI67390
 233. Willis VC, Gizinski AM, Banda NK, Causey CP, Knuckley B, Cordova KN, et al. N- α -benzoyl-N5-(2-chloro-1-iminoethyl)-L-ornithine amide, a protein arginine deiminase inhibitor, reduces the severity of murine collagen-induced arthritis. *J Immunol*. 2011;186(7):4396-4404. doi: 10.4049/jimmunol.1001620
 234. Martinod K, Fuchs TA, Zitomersky NL, Wong SL, Demers M, Gallant M, et al. PAD4-deficiency does not affect bacteremia in polymicrobial sepsis and ameliorates endotoxemic shock. *Blood*. 2015;125(12):1948-1956. doi: 10.1182/blood-2014-07-587709
 235. Li P, Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, Xiong N, Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2010;207(9):1853-1862. doi: 10.1084/jem.20100239
 236. Sulem P, Helgason H, Oddson A, Stefansson H, Gudjonsson SA, Zink F, et al. Identification of a large set of rare complete human knockouts. *Nat Genet*. 2015;47(5):448-452. doi: 10.1038/ng.3243
 237. Sørensen OE, Clemmensen SN, Dahl SL, Østergaard O, Heegaard NH, Glenthøj A, et al. Papillon-Lefèvre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4539-4548. doi: 10.1172/JCI76009
 238. Gupta AK, Giaglis S, Hasler P, Hahn S. Efficient neutrophil extracellular trap induction requires mobilization of both intracellular and extracellular calcium pools and is modulated by cyclosporine A. *PLoS One*. 2014;9(5):e97088. doi: 10.1371/journal.pone.0097088
 239. Macanovic M, Sinicropi D, Shak S, Baughman S, Thiru S, Lachmann PJ. The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in NZB/W F1 hybrid mice; studies with recombinant murine DNase and with dexamethasone. *Clin Exp Immunol*. 1996;106(2):243-252. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-839.x
 240. Davis JC Jr, Manzi S, Yarboro C, Rairie J, McInnes I, Averbely D, et al. Recombinant human DNase I (rhDNase) in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 1999;8(1):68-76. doi: 10.1191/096120399678847380
 241. Mutua V, Gershwin LJ. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: Potential anti-NETs therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(2):194-211. doi: 10.1007/s12016-020-08804-7
 242. Ngo ATP, Gollomp K. Building a better NET: Neutrophil extracellular trap targeted therapeutics in the treatment of infectious and inflammatory disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6:e12808. doi: 10.1002/rth2.12808
 243. Huang J, Hong W, Wan M, Zheng L. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases. *MedComm*. 2022;3(3):e162. doi: 10.1002/mco2.162
 244. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
 245. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
 246. Zhang S, Zhang Q, Wang F, Guo X, Liu T, Zhao Y, et al. Hydroxychloroquine inhibiting neutrophil extracellular trap formation alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury by blocking TLR9 in mice. *Clin Immunol*. 2020;216:108461. doi: 10.1016/j.clim.2020.108461
 247. Smith CK, Vivekanandan-Giri A, Tang C, Knight JS, Mathew A, Padilla RL, et al. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2532-2544. doi: 10.1002/art.38703
 248. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. doi: 10.1038/s41467-019-09801-x
 249. Wan T, Zhao Y, Fan F, Hu R, Jin X. Dexamethasone inhibits *S. aureus*-induced neutrophil extracellular pathogen-killing mechanism, possibly through Toll-like receptor regulation. *Front Immunol*. 2017;8:60. doi: 10.3389/fimmu.2017.00060
 250. Li YW, Chen SX, Yang Y, Zhang ZH, Zhou WB, Huang YN, et al. Colchicine inhibits NETs and alleviates cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Jul 28. doi: 10.1007/s10557-022-07326-y
 251. Vaidya K, Tucker B, Kurup R, Khandkar C, Pandzic E, Barraclough J, et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(1):e018993. doi: 10.1161/JAHA.120.018993
 252. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
 253. Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MDC, Perez-Sanchez C, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl Res*. 2017;183:87-103. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.003
 254. Ohya A, Osada A, Kawaguchi H, Kurata I, Nishiyama T, Iwai T, et al. Specific increase in joint neutrophil extracellular

- traps and its relation to interleukin 6 in autoimmune arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7633. doi: 10.3390/ijms22147633
255. Pérez-Sánchez C, Ruiz-Limón P, Aguirre MA, Jiménez-Gómez Y, Arias-de la Rosa I, Ábalos-Aguilera MC, et al. Diagnostic potential of NETosis-derived products for disease activity, atherosclerosis and therapeutic effectiveness in rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun.* 2017;82:31-40. doi: 10.1016/j.jaut.2017.04.007
 256. Ruiz-Limon P, Ladehesa-Pineda ML, Castro-Villegas MDC, Abalos-Aguilera MDC, Lopez-Medina C, Lopez-Pedraza C, et al. Enhanced NETosis generation in radiographic axial spondyloarthritis: Utility as biomarker for disease activity and anti-TNF- α therapy effectiveness. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):54. doi: 10.1186/s12929-020-00634-1
 257. Gomes T, Várady CBS, Lourenço AL, Mizurini DM, Rondon AMR, Leal AC, et al. IL-1 β blockade attenuates thrombosis in a neutrophil extracellular trap-dependent breast cancer model. *Front Immunol.* 2019;10:2088. doi: 10.3389/fimmu.2019.02088
 258. Liberale L, Holy EW, Akhmedov A, Bonetti NR, Nietlispach F, Matter CM, et al. Interleukin-1 β mediates arterial thrombus formation via NET-associated tissue factor. *J Clin Med.* 2019;8(12):2072. doi: 10.3390/jcm8122072
 259. van Bijnen ST, Wouters D, van Mierlo GJ, Muus P, Zeerleder S. Neutrophil activation and nucleosomes as markers of systemic inflammation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Effects of eculizumab. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2004-2011. doi: 10.1111/jth.13125
 260. Chokesuwattanaskul S, Fresneda Alarcon M, Mangalakumaran S, Grosman R, Cross AL, Chapman EA, et al. Metabolic profiling of rheumatoid arthritis neutrophils reveals altered energy metabolism that is not affected by JAK inhibition. *Metabolites.* 2022;12:650. doi: 10.3390/metabo12070650
 261. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med.* 2018;10(436):eaan8292. doi: 10.1126/scitranslmed.aan8292
 262. Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(7):402-13. doi: 10.1038/nrneph.2016.71

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Алексанкин А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

Рубцов Ю.П. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-9175-3013>