

# РОЛЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ СЕТЕЙ (NETs) В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛОГО COVID-19: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕСС ФОРМИРОВАНИЯ И АКТИВНОСТЬ NETs



И.В. Нестерова<sup>1,2</sup>, М.Г. Атажахова<sup>1</sup>, Ю.В. Тетерин<sup>1</sup>, В.А. Матушкина<sup>1</sup>, Г.А. Чудилова<sup>1</sup>,  
М.Н. Митропанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

**Резюме.** Роль нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в патогенезе COVID-19 связана с рекрутированием НГ в очаги воспаления, активацией их функций и усиленным образованием нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NETs). В данном обзоре нами проанализирован достаточно большой объем научной литературы, посвященной особенностям формирования NETs, их роли в патогенезе COVID-19, участию в возникновении иммунотромбозов, васкулита, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома цитокинового шторма, мультиорганных поражений. Приведены убедительные данные, четко указывающие на значительное участие NETs в иммунопатогенезе COVID-19 и связанными с ними тяжелыми осложнениями, возникающими в результате усиления процесса воспаления, который является ключевым для течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Представленная роль НГ и NETs, наряду с ролью других клеток иммунной системы и провоспалительных цитокинов, чрезвычайно важна в понимании развития гиперактивного иммунного ответа при тяжелой форме COVID-19. Полученные научные результаты, доступные на сегодняшний день, позволяют идентифицировать возможности регуляторных воздействий на гиперактивированные НГ, на процессы формирования NETs на различных этапах и на ограничение негативного воздействия уже сформированных NETs на различные ткани и органы. Все вышеперечисленное должно помочь в создании новых, специализированных иммунотерапевтических стратегий, предназначенных для увеличения шансов на выживание, уменьшения тяжести клинических проявлений у пациентов с COVID-19, а также в значительном снижении

#### Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Вадимовна  
350063, Российская Федерация, г. Краснодар,  
ул. им. Митрофана Седина, 4, Кубанский государственный  
медицинский университет Минздрава России.  
Тел.: 8 916 187-73-41.  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

#### Contacts:

Irina V. Nesterova  
350063, Russian Federation, Krasnodar, Mitrofan Sedin str., 4,  
Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia.  
Phone: +7 916 187-73-41.  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

#### Для цитирования:

Нестерова И.В., Атажахова М.Г., Тетерин Ю.В., Матушкина В.А.,  
Чудилова Г.А., Митропанова М.Н. Роль нейтрофильных  
экстрацеллюлярных сетей (NETs) в иммунопатогенезе тяжелого  
COVID-19: потенциальные иммунотерапевтические стратегии,  
регулирующие процесс формирования и активность NETs // Инфекция  
и иммунитет. 2023. Т. 13, № 1. С. 9–28. doi: 10.15789/2220-7619-TRO-2058

#### Citation:

Nesterova I.V., Atazhakhova M.G., Teterin Yu.V., Matushkina V.A.,  
Chudilova G.A., Mitropanova M.N. The role of neutrophil extracellular  
traps (NETs) in the immunopathogenesis of severe COVID-19: potential  
immunotherapeutic strategies regulating net formation and activity //  
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023,  
vol. 13, no. 1, pp. 9–28. doi: 10.15789/2220-7619-TRO-2058

показателей смертности. В настоящее время возможно применение уже существующих лекарственных препаратов, и разрабатывается целый ряд новых лекарственных средств, действие которых может регулировать количество НГ, позитивно влиять на функции НГ и ограничивать интенсивность формирования NETs. Продолжение исследований роли гиперактивированных НГ и нетоза, а также понимание механизмов регуляции феномена образования и ограничения активности NETs при тяжелом COVID-19, по-видимому, являются приоритетными, поскольку в дальнейшем полученные новые данные могли бы стать основой в разработке таргетных подходов не только к иммунотерапии, направленной на ограничение образования и блокирование негативных воздействий уже сформировавшихся NETs при тяжелом COVID-19, но и к иммунотерапии, которую можно было бы использовать в комплексном лечении других нетопатий, в первую очередь, аутоиммунных болезней, аутовоспалительных синдромов, тяжелых гнойно-воспалительных процессов, в том числе бактериального сепсиса и гематогенного остеомиелита.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, нейтрофильные гранулоциты, нейтрофильные экстрацеллюлярные сети, NETs, нетопатии, ARDS, иммунотромбоз.

## THE ROLE OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS (NETs) IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF SEVERE COVID-19: POTENTIAL IMMUNOTHERAPEUTIC STRATEGIES REGULATING NET FORMATION AND ACTIVITY

Nesterova I.V.<sup>a,b</sup>, Atazhakhova M.G.<sup>a</sup>, Teterin Yu.V.<sup>a</sup>, Matushkina V.A.<sup>a</sup>, Chudilova G.A.<sup>a</sup>, Mitropanova M.N.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

<sup>b</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The role of neutrophil granulocytes (NG) in the pathogenesis of COVID-19 is associated with the NG recruitment into inflammatory foci, activation of their functions and enhanced formation of neutrophil extracellular networks (NETs). In this review, we analyzed a large body of scientific literature devoted to the features of developing NETs, their role in the COVID-19 pathogenesis, a role in emerging immunothrombosis, vasculitis, acute respiratory distress syndrome, cytokine storm syndrome, and multi-organ lesions. Convincing data are presented clearly indicating about a profound role of NETs in the COVID-19 immunopathogenesis and associated severe complications resulting from intensified inflammation process, which is a key for the course of SARS-CoV-2 virus infection. The presented role of NGs and NETs, along with that of other immune system cells and pro-inflammatory cytokines, is extremely important in understanding development of overactive immune response in severe COVID-19. The scientific results obtained available now allow to identify an opportunity of regulatory effects on hyperactivated NGs, NETosis at various stages and on limiting a negative impact of pre-formed NETs on various tissues and organs. All the aforementioned data should help in creating new, specialized immunotherapy strategies designed to increase the odds of survival, reduce severity of clinical manifestations in COVID-19 patients as well as markedly reduce mortality rates. Currently, it is possible to use existing drugs, while a number of new drugs are being developed, the action of which can regulate NG quantity, positively affect NG functions and limit intensity of NETosis. Continuing research on the role of hyperactive NG and NETosis as well as understanding the mechanisms of regulating NET formation and restriction in severe COVID-19, apparently, are of high priority, because in the future the new data obtained could pave the basis for development of targeted approaches not only for immunotherapy aimed at limiting education and blocking negative effects already formed NETs in severe COVID-19, but also for immunotherapy, which could be used in combination treatment of other netopathies, primarily autoimmune diseases, auto-inflammatory syndromes, severe purulent-inflammatory processes, including bacterial sepsis and hematogenous osteomyelitis.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, neutrophil granulocytes, neutrophil extracellular traps, NETs, netopathies, ARDS, immunothrombosis.

## Введение

На сегодняшний день накоплен довольно большой объем информации об особенностях строения, работы и функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Известно, что они относятся к наиболее многочисленной популяции циркулирующих в крови лейкоцитов (~57%), являются клетками иммунной систе-

мы, которые формируют первую линию защиты [140], обладают мощным микробицидным и регуляторным потенциалом [9], способны осуществлять килинг различных патогенов (бактерий, вирусов, грибов, одноклеточных) в локусах воспаления, используя различные интрацеллюлярные и экстрацеллюлярные механизмы [48]. До недавнего времени в научных кругах считалось, что основным способом

борьбы НГ с патогенами является фагоцитоз и способность к высвобождению содержимого своих гранул — дегрануляция, но на рубеже 2004–2005 гг. внимание биологов и врачей было приковано к совершенно новому явлению, которое значительно расширило наше представление о роли этих клеток в организме человека и животных. В институте инфекционной биологии им. Макса Планка в Берлине под руководством Arturo Zychlinsky было обнаружено, что НГ при контакте с патогенами образуют внеклеточные сетеподобные структуры, содержащие ДНК и содержимое гранул: ферментные и неферментные белки и т. д. [6]. Так был открыт нетоз и показана ранее никем не описанная способность НГ к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек NETs (neutrophil extracellular traps) как способу борьбы НГ с различными патогенами. Описаны также две его разновидности: суицидальный нетоз, при котором, образуя экстрацеллюлярные сети, НГ разрушаются и погибают, и витальный нетоз — нелитическое высвобождение NETs из митохондрий в мембранных везикулах с сохранением целостности клеток [35]. NETs — это иммуногенные [82] и токсичные [118] сети ДНК, которые образуются вследствие деконденсации хроматина ядер НГ. В своем составе они имеют гистоны и различные белки, например, эластазу, миелопероксидазу, кателицидины, кальпротектин,  $\alpha$ -дефенсины и белки цитоскелета [38, 141]. В естественных условиях (*in vivo*) стимулом для образования NETs могут служить патогены, индуцирующие нетоз: прямую, компоненты бактерий, активированные тромбоциты, аутоантитела, перекись водорода, IL-8, кристаллы уратов, а также молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью (DAMP) [35]. При этом определенную роль играет размер патогена: к примеру, гифы грибов потенцируют НГ на образование NETs, а мелкие бактерии утилизируются путем фагоцитоза. В то же время кокковые и биопленкообразующие бактерии (*Staphylococcus aureus*) могут стимулировать образование NETs [35].

## Механизмы образования NETs

В зависимости от стимула, образование NETs происходит разными сигнальными путями и может быть опосредованно через рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), а также через хемокиновые и цитокиновые рецепторы, Toll-подобные рецепторы и Fc-рецепторы (FcR) [35]. Сигнал передается внутрь клетки, что приводит к выходу из эндоплазматического ретикулума ионов кальция  $Ca^{2+}$  и активации NADPH-оксидазы (NOX). Активность последней приводит к образованию реактивных

форм кислорода (ROS — Reactive oxygen species). Однако в экспериментальных работах (*in vitro*) было показано, что ROS, помимо NOX, имеют митохондриальное происхождение и играют ключевую роль в дальнейшем образовании NETs [142]. ROS действуют на азурофильные гранулы с последующим высвобождением в цитозоль клетки нейтрофильной эластазы (NE) и миелопероксидазы (MPO). В цитоплазме NE разрушает актин, мембрану ядра НГ и вместе с MPO проникает в ядро. Под действием ROS также активируется фермент пептидил-аргининдеиминаза 4 (Peptidylarginine deiminase 4 — PAD4), который вызывает цитруллинирование гистонов нейтрофильной ДНК. Действие на хроматин NE, MPO и цитруллинирование гистонов приводит к деконденсации хроматина ядра. В дальнейшем происходит разрушение ядерной мембраны НГ с выходом деконденсированного хроматина в цитозоль клетки, где с ним связываются цитоплазматические белки и ферменты. Образование NETs завершается разрывом цитоплазматической мембраны НГ под действием гасдермина D и выходом хроматина за пределы клетки [110]. Гистоны MPO, NE и катепсин G в составе NETs обладают выраженным микробицидным действием, уничтожая внеклеточно расположенные микроорганизмы, но при этом они, при определенных условиях, могут являться первичными компонентами деструкции тканей, негативно влияя на физиологическую функцию клеток, в том числе эндотелиальных (ЭК), вызывая воспаление [29]. Недавние исследования показали, что НГ могут иметь неизвестный ранее иммунный механизм в борьбе с инфекционными патогенами, сходный с механизмом клеточной памяти. При повторном контакте с одним и тем же патогеном этот механизм клеточной памяти индуцирует адаптивный ответ наивных НГ [38, 82, 118, 141]: при повторной стимуляции НГ могут рекрутироваться и активироваться, что вызывает более выраженный иммунный ответ. Наряду с этим было показано, что этот процесс может зависеть от концентрации микроорганизмов [82, 141]. Так, низкие дозы микроорганизмов, полученных из микробиоты, вызывают адаптивный ответ НГ, в то время как высокие дозы этих же микроорганизмов могут его ингибировать [141]. Предполагается, что NETs способны улавливать и облегчать элиминацию бактерий, грибов, простейших и даже вирусов [59, 71, 99, 116, 141], но не всегда нетоз может иметь благоприятные последствия.

За последнее время накоплен довольно большой объем клинического материала и экспериментальных работ, которые все больше доказывают негативное влияние гиперактивированных НГ, легко формирующих NETs,

на организм человека и связано это с тем, что NETs индуцирует развитие многих патологических процессов, в том числе и при вирусных инфекциях [117]. Нарушение процессов нетоза на фоне нейтрофилиоза и гиперактивации НГ, сопровождающееся повышенным образованием NETs, может вызвать повреждение эпителия, а также эндотелия сосудов, ведущее к возникновению эндотелиальной дисфункции (ЭД), индуцировать неконтролируемую воспалительную реакцию и прогрессирование различных иммунозависимых патологических процессов, что приводит к возникновению замкнутого порочного круга и является фактором риска развития острых или обострения хронических сердечно-сосудистых, инфекционно-воспалительных и/или аутоиммунных заболеваний. При этом следует отметить, что именно изучение иммунопатогенеза некоторых аутоиммунных заболеваний в течение последнего десятилетия, предопределило возникновение нового термина — нетопатии, подчеркивая ведущую негативную роль усиленного формирования NETs при этих иммунозависимых патологических процессах.

В связи с изложенным полагаем, что имеющиеся на сегодняшний день научные и клинические данные диктуют насущную необходимость разработки и внедрения новых диагностических приемов, поиска различных ассоциированных с NETопатиями терапевтических мишеней, а также создания различных вариантов таргетных иммунотерапевтических подходов, действие которых будут направлены на лечение заболеваний, связанных с нетопатиями [153].

## Роль NETs при COVID-19

Роль НГ в патогенезе коронавирусной инфекции довольно велика и связана, прежде всего, с рекрутированием НГ в очаги воспаления, активацией их функций и усиленным образованием NETs по вышеописанному механизму.

Неотъемлемым условием для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку мишень является наличие на последней рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (angiotensin converting enzyme 2 — ACE2) [73]. Рецепторы к ACE2 экспрессируют многие клетки организма, включая эпителиоциты II типа легких, клетки проксимальных канальцев почек, энтероциты кишечника, эндотелиоциты сосудов, некоторые иммунные клетки и клетки поджелудочной железы [17]. Именно с таким широким распространением данных рецепторов в организме связан системный эффект COVID-19 [23]. Показано, что при коронавирусной инфекции (COVID-19), протекающей в тяжелой форме,

данные системы органов поражаются наиболее часто, и связано это с развитием иммунотромбозов и коагулопатий, опосредованных через процессы нетоза [73, 107]. При проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки мишени последние высвобождают паракринные факторы, которые влияют на соседние эпителиальные клетки, пневмоциты, привлекают в место вторжения НГ и другие иммунные клетки. Образующиеся NETs способны уничтожать эпителиальные и эндотелиальные клетки, а входящие в их состав гистоны обладают цитотоксической активностью и нарушают целостность мембран [11, 149]. Это приводит в итоге к повреждению альвеолярных капилляров, их микротромбозу, появлению экссудата в просвете альвеол, отложению фибрина, кровотечениям, инфильтрации иммунными клетками и неоваскуляризации легочной ткани [12, 29, 31, 154]. Было показано, что содержание таких компонентов NETs, как миелопероксидаза (MPO) и цитруллинированные гистоны, увеличивается при остром респираторном дистресс-синдроме (acute respiratory distress syndrome — ARDS), что может быть использовано для прогноза течения заболевания. Тяжесть заболевания коррелирует с нейтрофилией, что подтверждает прямой вклад НГ в развитие патологии [148]. Циркулирующие компоненты NETs, имеющие в своем составе MPO, могут вызывать микротромбоз сосудов в других органах, а катионные компоненты в их составе, такие как гистоны, могут связываться с отрицательно заряженными мембранами клеток, вызывая их перфорацию и, как следствие, лизис клеток с инициацией воспалительной реакции [47, 125].

NETs содержат в своем составе катионные белки (гистоны, MPO, кателицидины, дефенсины), которые способны оказывать цитопатический эффект на эндотелиоциты сосудов и альвеолоциты легких [85]. К примеру, гистоны способны связываться с отрицательно заряженными мембранами клеток, вызывая повреждение последних с запуском воспаления [85]. По этой причине применение в терапии COVID-19 антигистоновых антител и антител против нейтрофильной эластазы, приводит к снижению повреждение тканей [152].

Проведенные на экспериментальных мышах исследования показали, что NETs и входящие в их состав катионные белки способны активировать макрофаги и другие иммунокомпетентные клетки через TLR с последующей стимуляцией высвобождения TNF $\alpha$  и IL-6 [81]. Также известно, что неконтролируемая активация НГ под действием PAMP и DAMP может привести к сильной активации макрофагов с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов [18].



Обусловленная избыточным образованием NETs деструкция тканей может приводить к усилению SARS-CoV-2-индуцированного цитокинового шторма (ЦШ) и синдрому активации макрофагов (САМ) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [19].

Кроме того, связываясь с рецепторами ACE-2, SARS-CoV-2 может их блокировать и приводить к повышению концентрации ангиотензина-2 в крови, обуславливая этим его негативный эффект, одновременно снижая концентрацию защитного ангиотензина 1–7 и ангиотензина 1–9 типа.

Было также отмечено, что применение в терапии COVID-19 кислородной терапии высокого давления влечет за собой обострение воспалительного процесса в легких, что связано с интенсификацией образования NETs [53].

Пневмонии, сопровождающиеся усиленным образованием NETs в легких при COVID-19, впоследствии могут приводить к развитию таких респираторных заболеваний, как бронхиальная астма (БА), муковисцидоз (МВ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [139]. Интенсивность образования NETs в организме коррелирует с тяжестью протекания воспалительного процесса и является прогностическим фактором в развитии новой коронавирусной инфекции [72]. Такие компоненты NETs, как MPO, NE, цитруллинированные гистоны, могут попадать в циркуляторное русло, где их концентрация хорошо коррелирует с тяжестью протекания COVID-19 [156].

В ряде научных работ предполагается, что усиленное образование NETs при COVID-19 может являться причиной развития венозных и артериальных тромбозов [22]. Экспериментально было подтверждено, что образование NETs в циркуляторном русле приводит к развитию венозных тромбозов у мышей [158]. Легкое течение COVID-19 сопровождается развитием физиологического иммунотромбоза, который контролируется системой гемостаза и не имеет широкого распространения в организме. У пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса происходит срыв контроля противосвертывающей системы, что приводит к развитию неконтролируемого тромбообразования [44]. Кроме того патологическое тромбообразование приводит, в первую очередь, к повреждению микроциркуляторного русла легких и почек, что сопровождается развитием тяжелой пневмонии и острым повреждением почек [20, 32]. Развивающиеся коагулопатии у детей младенческого возраста при легком течении COVID-19 могут повлечь за собой развитие синдрома Кавасаки [16].

Развитие иммунотромбозов и коагулопатий связано с несколькими причинами, к которым

относятся взаимодействие NETs с фосфолипидами мембран тромбоцитов, что активирует плазменную калликреин-кининовую систему с последующим запуском процесса тромбообразования [100]. В основе механизма тромбообразования лежит иммуноопосредованная активация тромбоцитов через P-селектин и образование фибрина, что приводит к агрегации тромбоцитов и образованию тромбов [134]. Гистоны, входящие в состав NETs и находящиеся в свободном состоянии в циркуляторном русле, способны активировать тромбоциты через TLR [106].

Входящие в состав NETs катионные белки, ферменты и оксидные радикалы могут запускать плазменный гемостаз по внешнему пути [97]; высвобождаемый при этом тканевой фактор при повреждении клеток запускает работу системы гемостаза по внутреннему пути [54].

Развитие ЦШ и образование больших количеств цитокинов может приводить к дисфункции эндотелия сосудов с последующим запуском коагуляционного гемостаза [144]. Повреждение сосудов микроциркуляторного русла, вызванное дисфункцией эндотелия и образованием антифосфолипидных антител может приводить к развитию ДВС-синдрома [21]. По этой причине повышенный уровень D-димера и изменения в коагулограмме, свидетельствующие о гиперкоагуляции, являются прогностически неблагоприятными признаками и коррелируют с высоким риском смертности людей при тяжелом течении COVID-19 [83].

Различные исследования показали, что в сыворотке крови пациентов, болеющих COVID-19, содержатся в большом количестве иммунные комплексы и аутоантитела, которые способны активировать систему комплемента через C3 компонент [137]. По этой причине оправдано применение в лечении COVID-19 ингибиторов C3 компонента системы комплемента [98]. Кроме того, нуклеокапсид вируса COVID-19 может запускать работу системы комплемента через лектиновый путь [126]. В итоге активация системы комплемента приводит к стимуляции НГ, повреждению тканей с высвобождением тканевого фактора. Последний активирует тромбоциты, запуская процесс тромбообразования [114].

Такие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и ожирение, наиболее часто являются факторами риска тяжелого протекания COVID-19. Отмечается довольно высокая летальность среди пациентов с диабетической формой коронавирусной инфекции. Считается, что причиной этого служит чрезмерная активация провоспалительного отве-

та и нарушение работы в системе врожденного иммунитета [25, 113]. Кроме того, гипергликемия стимулирует НГ и индуцирует образование NETs, влияет и на высвобождение С-связывающего белка S100, который стимулирует высвобождение печеночного тромбopoэтина с запуском процесса тромбообразования [56].

Возрастные группы старческого и пожилого возраста, имеющие такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хронические заболевания почек, склонны наиболее тяжело переносить инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 [24]. Было отмечено, что у пациентов данных возрастных групп, тромбоциты менее стабильны и склонны к чрезмерной активации под влиянием воздействия NETs [147]. Также было установлено, что при ассоциации COVID-19 с сахарным диабетом у пациентов повышена выработка IL-6, что также отягощает течение инфекционно-воспалительного процесса [81]. Не рекомендуется назначать пациентам пожилого и старческого возраста липидсодержащие статины, так как их применение ассоциируется с усилением образования NETs [68].

Приведенные выше данные экспериментальных и клинических работ были подтверждены результатами аутопсии. Так было показано, что у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции отмечены: значительная инфильтрация легочной паренхимы НГ, отложения конгломератов NETs и фибрина в капиллярах, что вызвало острый капиллярит [29]. Гистологическое исследование легкого при развитии ARDS показало окклюзию легочных сосудов конгломератами NETs, что значительно реже наблюдалось при пневмонии, вызванной вирусами гриппа [100, 105].

Ретроспективное исследование, проведенное в группе пациентов с COVID-19, показало, что нейтрофилия и интенсивность образования NETs коррелируют с высоким процентом поражения легочной паренхимы, выявленного при проведении компьютерной томографии [143].

Таким образом, при коронавирусной инфекции иммунные механизмы направлены на формирование острого воспаления и уничтожение SARS-CoV-2, но чрезмерный гиперактивный характер иммунного реагирования обуславливает необратимое поражение тканей [29]. Цитокиновый шторм при COVID-19 приводит к развитию ARDS, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода [76]. Гиперактивация НГ и NETs, опосредованная действием провоспалительных цитокинов, хемокинов и циркулирующих гистонов может приводить к прогрессированию неконтролируемого системного гипервоспаления, усилению респираторной декомпенсации, мик-

ротромбозу, неадекватному иммунному ответу и в конечном итоге к критическому течению COVID-19. Поэтому в основе поиска возможных адекватных терапевтических воздействий на SARS-CoV-2 должна лежать иммунотерапевтическая регуляция патологических гиперэргических реакций иммунной системы, включающая в том числе, сдерживание гиперактивации НГ и ограничение образования NETs.

## Терапевтические стратегии, направленные на борьбу с NETs-опосредованными заболеваниями при COVID-19

Создание для лечения COVID-19 новых терапевтических подходов, направленных на сдерживание гиперактивации НГ и ограничение образования NETs и связанных с ними процессов воспаления является сложной задачей из-за необходимости соблюдения тонкого баланса между иммуносупрессивными воздействиями биологических антицитокиновых препаратов, которые должны ограничить выраженность слишком интенсивной патологической воспалительной реакции при ЦШ, и возникающей на этом фоне вторичной иммуносупрессии, что увеличивает риск возникновения бактериальных инфекций, осложняющих течение заболевания.

Показано, что комбинация противовирусной, противовоспалительной и антикоагулянтной терапии эффективно ингибирует активность SARS-CoV-2 и снижает нарушения регуляции иммунных реакций при COVID-19 [86, 131]. Высказано также предположение, что иммуномодулирующие методы лечения могут снизить уровень медиаторов воспаления и образование NETs, не нарушая при этом бактериальный клиренс. Это открывает новые возможности терапии данных пациентов [131].

При тяжелой форме COVID-19 критической проблемой является инициированное макрофагами и НГ воспаление легких с последующим развитием ARDS. Подавление aberrантной активации НГ может обеспечить эффективную стратегию лечения ARDS, связанного с COVID-19 [123].

В настоящее время возможно применение уже существующих лекарственных препаратов, и разрабатывается целый ряд новых лекарственных средств, иммуномодулирующее действие которых может регулировать количество НГ, позитивно влиять на функции НГ, ограничивать интенсивность формирования NETs, что позволяет предположить возможную перспективность их применения в лечении ARDS при COVID-19.

## Биологические антицитокиновые препараты на основе моноклональных антител

Провоспалительные цитокины, такие как TNF $\alpha$ , IL-17, IL-6 и IL-8, могут индуцировать формирование NETs НГ. Впоследствии NETs способствуют большей выработке цитокинов и возникновению стойкого воспаления [61, 75, 76, 111, 115, 145]. При COVID-19 компоненты NETs участвуют как на ранних, так и на поздних стадиях [111] и могут играть ключевую роль в активации макрофагов и процессинге провоспалительных цитокинов [75].

Терапия биологическими препаратами на основе моноклональных антител, к которым относятся антагонисты IL-6 и его рецептора, препараты, направленные на блокирование цитокинов IL-1, IL-17, IL-8 и их рецепторов, а также ингибиторы янус-киназ, стала золотым стандартом патогенетической терапии ЦШ при COVID-19.

### Антагонисты IL-6 и его рецептора

Ключевую и центральную роль среди цитокинов, участвующих в патогенезе ЦШ при COVID-19, имеет IL-6 [3, 27].

IL-6 отличается своей плеiotропностью благодаря уникальной сигнальной системе, состоящей из IL-6-рецептора (IL-6R) и нисходящих сигнальных молекул, активируя по механизму положительной обратной связи Th17-клетки, Tfh-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты и другие иммунные клетки и вызывая гиперреакцию иммунной системы при COVID-19 [8].

Показано, что IL-6 может индуцировать образование NETs НГ условно здоровых людей *in vitro* [75]. Также установлено, что IL-6 может стимулировать созревание В-клеток в плазматические клетки, которые способны продуцировать антигены цитруллинированного белка (АСРА), тем самым косвенно способствуя образованию NETs [111].

Для лечения пациентов с COVID-19 широко использовались препараты на основе моноклональных антител (МкАТ) к IL-6 и его рецепторам (IgG1). Согласно временным методическим рекомендациям, тоцилизумаб рекомендован к применению пациентам с тяжелым течением, а сарилумаб и левилимаб — при среднетяжелом течении болезни [3].

Олоклизумаб — гуманизированное МкАТ, относящееся к изотипу иммуноглобулина G4/к. IL-6 взаимодействует с двумя рецепторами, gp80 (также известным как рецептор IL-6 (IL-6R), CD126) и корецепторной молекулой, передающей сигнал. Олоклизумаб селективно связывается

с IL-6, нейтрализуя эффекты IL-6, блокируя gp130 (CD130) и сигнальные пути, не связывается в значительной степени с другими молекулами семейства IL-6 и не влияет на их функционирование [1, 121]. Эффективность МкАТ для лечения осложнений у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 и борьбой с ЦШ связана с тем, что они направленно действуют на сигнальные пути IL-6.

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное МкАТ к рецептору IL-6. Способен селективно связываться, подавляя как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6 (sIL-6R и mIL-6R). При этом отмечается снижение уровня сывороточного С-реактивного белка у пациентов с COVID-19 [57, 128, 150].

Сарилумаб — МкАТ к рецептору IL-6, специфически связывается с растворимыми и с мембранными рецепторами IL-6 (IL-6R $\alpha$ ), подавляя IL-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением сигнального белка гликопротеина 130 (gp130) и STAT-3 белков (трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции-3). Сарилумаб способен блокировать сигнальный путь IL-6, измеряемый по степени подавления STAT-3 белков, только в присутствии IL-6 [92].

Левилимаб — рекомбинантное МкАТ к рецептору IL-6. Левилимаб связывается и блокирует sIL-6R и mIL-6R, что позволяет предотвратить развитие IL-6-ассоциированного провоспалительного каскада, в том числе препятствует активации АПК, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток, фибробластов и избыточной продукции других провоспалительных цитокинов [4, 91].

### Антагонисты цитокинов IL-1, IL-17, IL-8 и их рецепторов

IL-1 $\beta$  — провоспалительный цитокин, который участвует в патогенезе аутовоспалительных состояний, индуцирует продукцию вторичных медиаторов воспаления, включая IL-6. IL-1 $\beta$  и NETs, образуя петлю обратной связи, которая способствует развитию ARDS у пациентов с COVID-19 [46, 152].

Канакинумаб — гуманизированное МкАТ IgG1/к к IL-1 $\beta$  с высоким аффинитетом связывается с IL-1 $\beta$ , предотвращая взаимодействие IL-1 $\beta$  с его рецепторами, IL-1 $\beta$ -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как IL-6 и циклооксигеназа-2. Назначается при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба [41].

Анакинра — рекомбинантная версия антагониста рецептора IL-1 человеческого, продуцированного штаммом *E. coli*. Блокирует биологическую активность IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  путем кон-

курентного ингибирования их связей с рецептором IL-1. Назначается как препарат первого выбора и при неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба [42, 67].

IL-17A — провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета IL-17A выполняет защитную роль. При хронических иммуновоспалительных заболеваниях патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция IL-17A стимулирует T-клеточный ответ, миграцию НГ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , факторов роста (G-CSF, GM-CSF) и различных хемокинов. Ингибирование IL-17A может оказывать положительное влияние на ряд ключевых факторов патогенеза COVID-19 и рассматриваться как перспективная мишень в терапии данного заболевания [5]. В частности, при COVID-19 использовался не-такимаб — рекомбинантное гуманизованное МкАТ, в терапевтических концентрациях специфически связывающее IL-17A [10, 108]. Также известны другие лекарственные препараты, нейтрализующие IL-17A, используемые для лечения аутоиммунных заболеваний, в патогенезе которых не последняя роль отводится образованию NETs.

Секукинумаб — полностью человеческое антитело IgG1, селективно связывающее и нейтрализующее IL-17A. Иксекизумаб — гуманизованное МкАТ к цитокину IL-17A и IL-17A/F из подкласса иммуноглобулинов IgG4.

Бродалумаб — с высокой аффинностью связывается с рецептором А IL-17; препарат ингибирует сигнальный путь воспаления, блокируя связь некоторых IL-17 лигандов и рецептора [40, 43].

IL-8, секретируемый макрофагами и эпителиальными клетками, является хемоаттрактантом НГ и Т-клеток при воспалительном процессе. Связывание IL-8 с CXCR2 на НГ приводит к высвобождению NETs, тем самым вызывая гипервоспаление. Было показано, что широкий спектр агонистов хемокиновых рецепторов CXCR2 индуцирует NETs *in vivo* [133]. Следует предположить, что целенаправленное ингибирование активации НГ и высвобождения NETs может быть достигнуто с помощью антагонистов нейтрофильного хемокинового рецептора CXCR2.

HuMax-IL8 — полностью человеческое МкАТ, ингибирует IL-8, способствующий прогрессированию опухоли и ускользанию от иммунного ответа; представляет собой новый разработанный для противоопухолевого лечения препарат [34]. В настоящее время HuMax-IL8 проходит клинические испытания

для применения у пациентов с COVID-19 [43]. Низкомолекулярные антагонисты CXCR2: да-нириксин и навариксин — доступные ингибиторы НГ — были широко протестированы в клинических испытаниях при астме, ХОБЛ, при легочных заболеваниях, включая бронхоэктазы, вирус-ассоциированные легочные инфекции, и при гриппе [64, 84, 93, 138]. Учитывая их механизм влияния на НГ они могут представлять собой интерес и как препараты для лечения ARDS у пациентов с COVID-19 [104].

## Ингибиторы JAKs

На включение в основной арсенал препаратов для таргетной терапии при SARS-CoV-2 могут претендовать и ингибиторы янус-киназ (JAKs). Тяжелое течение SARS-CoV-2 ассоциируется с дисрегуляцией воспалительных процессов, и еще одним из путей передачи сигналов, используемых рецепторами цитокинов является путь — JAK-STAT. JAKs являются цитоплазматическими тирозинкиназами, экспрессируются во всех клетках, и являются ключевыми игроками в передаче сигналов IFN. В рамках отечественных рекомендаций на амбулаторном этапе при среднетяжелом течении заболевания назначаются ингибиторы JAKs в сочетании с этиотропными препаратами [3].

Барицитиниб — селективный и обратимый ингибитор JAK1 и JAK2, механизм действия связан с подавлением сигнализации JAK1/2-зависимых цитокинов (IL-2, 6, 10, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , GM-CSF и др.), участвующих в развитии гипервоспаления при COVID-19. Кроме того, барицитиниб обладает способностью предотвращать инфицирование и репликацию SARS-CoV-2 в клетках альвеол [49, 74].

Тофацитиниб — селективный ингибитор семейства JAKs, обладающий высокой селективностью. Ингибирует JAKs 1, 2, 3 и в меньшей степени — тирозин-киназу-2. Ингибирование JAKs-1 и JAKs-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих  $\gamma$ -цепи, в отношении цитокинов IL-2, 4, 7, 9, 15, 21. Тофацитиниб также модулирует действие IFN и IL-6, снижая высвобождение цитокинов хелперными клетками Th1- и Th17-типов, которые участвуют в патогенезе ARDS [58, 94].

## Ингибиторы ДНКазы I

ДНКазы I (DNaseI) является генноинженерным вариантом человеческого природного фермента, который расщепляет внеклеточную ДНК. DNaseI способна сдерживать развитие вирусов герпеса, аденовирусов и др., не повреждая при этом ДНК клеток макроорганизма.



DNaseI вызывает также деполимеризацию и разжижение гноя. DNaseI с успехом применяется для лечения герпетических кератитов и кератоувеитов, аденовирусных конъюнктивитов и кератитов, абсцессов легких, острого катарального воспаления верхних дыхательных путей аденовирусной природы; для уменьшения вязкости и улучшения эвакуации мокроты и гноя при бронхоэктатической болезни, абсцессах легких, ателектазах, пневмонии; в предоперационном и послеоперационном периодах у больных с гнойными заболеваниями легких, туберкулезом легких [112]. Выдвинуто предположение, что DNaseI может служить средством для разрушения NETs при COVID-19 [112]. Так было показано, что введение дорназы альфа, одобренной FDA, с использованием небулайзера у пациентов с тяжелым ARDS, связанным с COVID-19, может способствовать растворению мокроты и замедлению прогрессирования заболевания [146]. Применение DNaseI на моделях животных с тяжелой бактериальной пневмонией и острым повреждением легких способствовало ингибированию образования NETs и улучшало их выживаемость [85]. Также было отмечено уменьшение слизистых выделений нижних дыхательных путей и улучшение вентиляции легких, замедление прогрессирования ARDS и снижение риска присоединения вторичных инфекций при применении ингаляционной формы DNaseI на фоне снижения количества определяемых NETs [157].

### Ингибиторы нейтрофильной эластазы

Нейтрофильная эластаза (NE), являющаяся важным компонентом NETs, участвует в патогенезе ARDS, связанного с COVID-19, способствуя инвазии SARS-CoV-2 в клетки хозяина, а также может напрямую повреждать легочную ткань [136]. В сыворотке крови содержатся ингибиторы протеаз  $\alpha$ 1-антитрипсин (A1AT),  $\alpha$ 2-макроглобулин, элафин преимущественной мишенью которых является NE. Использование ингибиторов NE может быть перспективным в лечении пациентов с тяжелой формой COVID-19 и ARDS [101]. Показано, что дефицит A1AT — генетически детерминированное заболевание, выявляется при ХОБЛ, эмфиземе легких, поражении печени и сосудов [7]. Пациенты с перечисленными заболеваниями относятся к группе риска по развитию тяжелого течения COVID-19 [135], и единственным специфическим средством их лечения является внутривенная аугментационная терапия человеческим A1AT, полученным из пула донорской плазмы. Элафин является мощным ингибитором NE и протеиназы 3, двух сериновых протеаз НГ, проявляет антибактериальные и противо-

воспалительные свойства, что делает его весьма перспективным для лечения воспалительных заболеваний легких или тяжелых реперфузионных повреждений, возникающих после инфарктов, тяжелых травм и SARS-CoV-2 [130].

В моделях на животных показано уменьшение острого повреждения легких при введении ингибиторов эластазы, таких как сивелестат [77]. В настоящее время сивелестат является единственным одобренным ингибитором NE для лечения ARDS в Корее и Японии [14]. Описаны положительные результаты лечения пациентов с ARDS сивелестатом [96]. В частности, использование дозированных аэрозолем или распылителем ингибиторов NE значительно повышает эффективность последних и снижает частоту побочных эффектов [30].

### Ингибитор дипептидилпептидазы 1

Дипептидилпептидаза 1 (DPP1), также известная как катепсин С, представляет собой цистеиндипептидиламинопептидазу, которая активирует сериновые протеазы, такие как NE, во время созревания НГ. Чрезмерная активность сериновой протеазы вызывает различные воспалительные заболевания легких, такие как ARDS, и способствует развитию ХОБЛ и БА. Было обнаружено, что ингибитор DPP1 — бренсокатиб снижает активность NE у здоровых людей [109], и в настоящее время он проходит клинические испытания эффективности при бронхоэктатической болезни. Некоторыми авторами предполагается, что введение ингибиторов DPP1 может предотвратить прогрессирование ARDS, вызванного SARS-CoV-2 [78].

### Ингибитор респираторного взрыва

N-ацетилцистеин — муколитический препарат с антиоксидантной активностью, применяемый при заболеваниях органов дыхания [103] и заболеваниях кожи [13], также является потенциальным терапевтическим средством для лечения COVID-19 [26]. Показано, что N-ацетилцистеин уменьшает респираторный взрыв активированных НГ, но усиливает фагоцитоз у пациентов с диагнозами «сепсис», «синдром системной воспалительной реакции» или «множественная травма» в системе *in vitro* [62]. Кроме того, введение N-ацетилцистеина обеспечивает защиту легких в различные фазы ишемически-реперфузионного повреждения, снижая воспаление [60] и подавляя формирование фиброза легких [80]. Было предложено использовать N-ацетилцистеин в сочетании с другими препаратами для лечения ARDS [26, 60, 65]. Показано, что применение в лечении N-ацетилцистеина способствует сокраще-

нию пребывания пациентов с ARDS в отделении интенсивной терапии [155]. Основываясь на вышеизложенном, следует предположить, что N-ацетилцистеин может быть полезен при лечении ARDS, вызванного SARS-CoV-2, благодаря его антиоксидантной и противовоспалительной активности при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях легких.

## Ингибитор гасдермина D

Гасдермин D (GSDMD) — предшественник порообразующего белка, способствует пироптозу в ответ на микробную инфекцию и сигналы опасности, важен для формирования NETs [127]. Выявлено, что ингибитор GSDMD — дисульфирам — блокирует репликацию SARS-CoV-2 *in silico* [90]. Кроме того, дисульфирам препятствует образованию пор за счет ковалентного связывания с Cys191/Cys192 GSDMD [67]. В настоящее время проводятся клинические испытания потенциального использования дисульфирама при COVID-19, что может уменьшить формирование NETs при ARDS, вызванном SARS-CoV-2 [43].

## Ингибиторы PDE4

Фосфодиэстеразы (PDE) — ферменты, которые метаболизируют внутриклеточные вторичные мессенджеры: циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). цАМФ (PDE4) присутствует в иммунных клетках, включая НГ, и способствует опосредованному НГ воспалению легких [28]. Существует ингибиторы PDE4: рофлумиласт — для лечения ХОБЛ, апремиласт — для лечения псориаза, кризаборол — для лечения атопического дерматита и дипиридамола, используемый при лечении тромбоза. Дипиридамола действует путем повышения внутриклеточного уровня цАМФ и блокирует обратный захват аденозина в клетках, что приводит к его антитромбоцитарному и сосудорасширяющему действию [132]. Несколько ингибиторов PDE были предложены в качестве подходящих препаратов для лечения COVID-19 [52]. Так было обнаружено, что дипиридамола ингибирует образование NETs [15]. В исследовании, включавшем пациентов с COVID-19, при применении дипиридамола наблюдалось улучшение состояния пациентов в тяжелых случаях, сопровождающееся значительным снижением уровня D-димера [89]. Предлагается их использование в клинике при ARDS, ассоциированном с COVID-19 [43]. Были начаты клинические испытания при COVID-19 с использованием апремиласта или энзифентрина [43].

## β-адреноблокаторы

β1-блокаторы осуществляют избирательное ингибирование адренергической сигнализации. Таким образом, метопролол у больных с инфарктом миокарда вызывает «оглушение» НГ и, действуя на ранней стадии процесса рекрутирования, ингибирует их миграцию, уменьшает участие активированных циркулирующих тромбоцитов, ослабляя воспаление и уменьшая очаг инфаркта [50].

## Антигистоновая терапия

Также было показано, что, как и многие медиаторы врожденного иммунитета, цитрулинированные гистоны вызывают воспалительные реакции, повреждение ЭК и активацию каскадной коагуляции [86]. После контакта патогена с рецепторами на мембране клетки происходит активация молекулярных реакций, которые приводят к выходу кальция из эндоплазматического ретикулума, вызывая повышение активности цитоплазматической деиминазы PAD4 (protein arginine deiminases 4), которая представляет собой фермент, играющий важную роль в цитруллинизации гистонов в процессе нетоза [2]. В дальнейшем происходит увеличение ядра НГ, ядерная оболочка распадается на везикулы, мембраны гранул и митохондрий разрушаются, что приводит к смешению цитоплазмы, кариоплазмы и антибактериальных пептидов. Белки гранул адсорбируются на отрицательно заряженных фибриллах деконденсированного хроматина, который служит каркасом для ловушки. В итоге клеточная мембрана разрывается, содержимое клетки выбрасывается наружу и, разворачиваясь в пространстве, образует NETs [37]. Гистоны проявляют эндотелиальную и эпителиальную цитотоксичность, взаимодействуя как с фосфолипидами клеточной мембраны, так и с TLR клеточной мембраны и системой комплемента, тем самым способствуя высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов через инфламмосомы MyD88, NF-κB и NLRP3-зависимый путь. Кроме того, гистоны могут активировать тромбоциты, индуцируя воздействие фосфатидилсерина, что в конечном итоге приводит к развитию микротромбозов [36, 120, 124]. Провоспалительные, прокоагулянтные и цитотоксические функции внеклеточных гистонов, действующие как DAMP [102, 124] представляют собой последовательность иммунных реакций, которые могут активно способствовать ухудшению клинического течения COVID-19 и увеличению риска неблагоприятных исходов [36]. Недавно проведенное исследование указывает на зна-

чительную корреляцию между уровнями гистонов в плазме крови и тяжестью инфекции COVID-19 [120]. Впервые было продемонстрировано, что циркулирующие гистоны играют решающую роль и тесно связаны с тяжелой коагулопатией, воспалением и поражением кардиомиоцитов, что стало ключевым признаком тяжелого течения и повышенной смертности при COVID-19 [87]. Также было обнаружено, что высокий уровень циркулирующих гистонов свидетельствует об увеличении гибели клеток, в частности лимфоцитов с развитием лимфопении и НГ путем нетоза, при этом уровни циркулирующих гистонов в значительной степени коррелируют с уровнями IL-6 и белков острой фазы, включая фибриноген и СРБ, что указывает на индуцированный гистонами ответ острой фазы у пациентов с COVID-19 [120]. Недавняя медицинская гипотеза предполагает, что гистоны, секретируемые НГ при COVID-19 (поликатионы) могут усугублять течение вирусных инфекций, на которые можно воздействовать введением отрицательно заряженных полианионных препаратов (например, гепаринов и гепариноидов) [51]. В частности, лечение COVID-19 гепаринами и гепариноидами продемонстрировало их благотворное влияние через сложные биомолекулярные механизмы, основанные как на неантикоагулянтных, так и на антикоагулянтных свойствах [39, 69, 88, 119]. Согласно этому проводились различные исследования, в рамках которых наблюдали значительно отличающуюся *in vitro* модуляцию индуцированного гистонами воспаления и коагуляции цельной крови несколькими синтетическими и природными гепаринами и гепариноидами на основе гликозаминогликанов, часто используемыми для лечения COVID-19 в соответствии с рекомендациями ВОЗ по состоянию на 5 февраля 2022 г., такие как нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (НМГ), данапароид натрия, фондапаринукс и сулодексид [33, 39, 129]. Более того, недавний отчет показал, что другие полианионы, такие как смесь олигонуклеотидов дефибротид [122], могут действовать как агенты, нейтрализующие гистоны, тем самым блокируя их патологические эффекты и защищая эндотелий от иммунотромбоза. В дополнение к их хорошо известным ролям и функциям в качестве антикоагулянтов и профибринолитических соединений, отмечается их особая высокая плотность отрицательного заряда, что позволяет им связываться и взаимодействовать с несколькими белками и протеиназами, проявляя противовоспалительные, антикомплемментарные, иммуномодулирующие и антидепрессивные свойства вирусной активности независимо от антикоагулянтных свойств [19, 39,

45, 55, 69, 70, 88, 95, 119, 122]. Более того, определение гистонов можно рассматривать как новый биомаркер, который может помочь в стратификации риска у пациентов с COVID-19 [120] и служить прогностическим фактором повреждения сердечной и легочной ткани, а также быть полезным для индивидуального управления антикоагулянтной терапией [63, 66].

Следует заключить, что ни один из препаратов, доступных в настоящее время для воздействия на NETs, не является специфичным. Тем не менее, в совокупности существует несколько индивидуальных или комбинированных и, вероятно, безопасных терапевтических стратегий, доступных на сегодня для противодействия NETs у пациентов с COVID-19. NETs при этом могут быть подходящим биомаркером для проведения исследований и проверки их эффективности. Основываясь на вышеизложенном, следует предположить, что ингибиторы DNase, NE, DPP1, N-ацетилцистеин, GSDMD, PDE4,  $\beta$ -блокаторы, полианионные препараты могут предотвратить прогрессирование ARDS, вызванного SARS-CoV-2. Данные препараты представляют интерес и были предложены в качестве подходящих для лечения COVID-19 и в дальнейшем предлагается их клиническое рассмотрение при ARDS, ассоциированном с COVID-19 [151].

## Заключение

В клинической иммунологии давно сложились устойчивые стереотипы, характеризующие определенное дифференцированное реагирование клеток иммунной системы на вирусную и бактериальную инфекции. Так, нейтрофилез и «сдвиг влево» характерен для острой или обострения хронической бактериальной инфекции, а нейтропения и лимфоцитоз характерны для острой и хронической вирусной инфекции. В то же время при тяжелом COVID-19 наблюдается другая картина: нейтрофилез и лимфопения. Отмечается, что при тяжелом COVID-19 на фоне выраженного регуляторного дисбаланса иммунной системы имеет место необычность, извращенность и двойственность ее функционирования: от дефицита IFN I типа, дисфункций и дефицита T- и B-лимфоцитов до нейтрофилеза, нетингующих нейтрофилов, формирующих NETs, гиперактивности макрофагов и гиперцитокинемии провоспалительных цитокинов, ведущей к возникновению «цитокинового шторма».

Анализируя роль НГ в патогенезе COVID-19, необходимо отметить их важнейшую парадоксальную роль в иммунопатогенезе этой необычной респираторной вирусной инфекции. У пациентов с тяжелой и критично тяжелой

формой COVID-19 вирус SARS-CoV-2 индуцирует нейтрофилез, ассоциированный с их гиперактивностью, усиление процессов формирования большого количества NETs. NETs совместно с активированными тромбоцитами способствуют образованию микро- и макроиммунотромбозов. Развивается поражение клеток эндотелия, васкулит и иммунотромбозирование сосудов малого, среднего и крупного калибра, что дополнительно, на фоне дисрегуляторных процессов в иммунной системе, приводит не только к развитию ARDS, но и появлению мультиорганных расстройств.

В данном обзоре нами проанализирован достаточно большой объем научной литературы, посвященный особенностям формирования NETs, их роли в патогенезе COVID-19, участия в возникновении иммунотромбозов, васкулита, ARDS, мультиорганных поражений. Приведены убедительные данные, четко указывающие на значительное участие NETs в иммунопатогенезе COVID-19 и связанными с ними тяжелыми осложнениями, возникающими в результате усиления процесса воспаления, который является ключевым для течения инфекции SARS-CoV-2. Продемонстрированная роль НГ и NETs, наряду с ролью других клеток иммунной системы и провоспалительными цитокинами, чрезвычайно важна в понимании развития гиперактивного иммунного ответа при тяжелой COVID-19. Полученные научные результаты, доступные на сегодняшний день,

позволяют идентифицировать возможности регуляторных воздействий на гиперактивированные НГ, на процессы формирования NETs на различных этапах и на ограничение негативного воздействия уже сформированных NETs на различные ткани и органы. Все вышперечисленное должно помочь в создании новых, специализированных иммунотерапевтических стратегий, предназначенных для увеличения шансов на выживание, уменьшения тяжести клинических проявлений у пациентов с COVID-19, а также в значительном снижении показателей смертности.

Продолжение исследований роли гиперактивированных НГ и нетоза, а также понимание механизмов регуляции феномена образования и ограничения активности NETs при тяжелом COVID-19, по-видимому, являются приоритетными, поскольку в дальнейшем полученные новые данные могли бы помочь в разработке таргетных подходов не только к иммунотерапии, направленной на ограничение образования и блокирование негативных воздействий уже сформировавшихся NETs при тяжелом COVID-19, но и к иммунотерапии, которую можно было бы использовать в комплексном лечении других нетопатий, в первую очередь, аутоиммунных болезней, аутовоспалительных синдромов, тяжелых гнойно-воспалительных процессов, в том числе бактериального сепсиса и гематогенного остеомиелита.

## Список литературы/References

1. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В., Слепцова С.С., Стребкова Е.А., Худякова Е.А., Симакова А.И., Рабец С.Ю., Тихонова Е.П., Курмаева Д.Ю., Петрушин М.А., Машков А.С., Гаязова Е.В., Яшева И.В., Андреев М.А., Хиновкер В.В., Карпунин А.Ю., Бережанский Б.В. Опыт применения олокизумаба у пациентов с COVID-19 // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 12. С. 148–154. [Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., Sleptsova S.S., Strebkova E.A., Khudyakova E.A., Simakov A.I., Rabets S.Y., Tikhonova E.P., Kurmaeva D.Y., Petrushin M.A., Mashkov A.S., Gayazova E.V., Yasheva I.V., Andreev M.A., Khinovker V.V., Karpunin A.Y., Berezhanskiy B.V. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*, 2020, vol. 92, no. 12, pp. 148–154. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522
2. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Радецкая Л.С., Макасария А.Д., Элалами И., Грис Ж.-К., Грандоне Э. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний // Вестник РАМН. 2021. Т. 76, № 1. С. 75–85. [Bitsadze V.O., Slushanchuk E.V., Khizroeva D.H., Tret'yakova M.V., Skoda A.S., Radetskaya L.S., Makatsaria A.D., Elalami I., Gris J.-K., Grandone E. Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammatory diseases. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2021, vol. 76, no. 1, pp. 75–85. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1395
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 от 18.08.2022. 248 с. [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16 dated 18.08.2022. 248 p. (In Russ.)]
4. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., Ванюков А.А., Чумакова Ю.Е. Проактивная противовоспалительная терапия левелимабом у пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни. 2021. Т. 19, № 3. С. 14–23. [Gorodin V.N., Moissova D.L., Zotov S.V., Vanyukov A.A., Chumakova Yu.E. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2021, vol. 19, no. 3, pp. 14–23. (In Russ.)] doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23
5. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. 2021. Т. 42, № 3. С. 198–210. [Gudima G.O., Khaïtov R.M., Kudlay D.A., Khaïtov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of corona-



- virus infection. *Immunologiya = Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198–210. (In Russ.) doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210
6. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Издательство РАМН, 2009. 208 с. [Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina A.Yu. Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. *Moscow: Publishing house RAMS*, 2009. 208 p. (In Russ.)]
  7. Кравцов А.Л., Бугоркова С.А. Роль плазменного ингибитора сериновых лейкоцитарных протеиназ в защите организма от COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021. Т. 98, № 5. С. 567–578. Kravtsov A.L., Bugorkova S.A. The role of plasma inhibitor of serine leukocyte proteinases in protecting the body from COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2021, vol. 98, no. 5, pp. 567–578. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-160
  8. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 3. С. 245–261. [Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2020, vol. 58, no. 3, pp. 245–261. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
  9. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евглевский А.А., Малиновская В.В. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. М.: Capricorn Publishing, UK, USA, 2018. 338 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Tarakanov V.A., Lomtaticidze L.V., Kolesnikova N.V., Rusinova T.V., Evglevsky A.A., Malinovskaya V.V. Neutrophil granulocytes: reflection in the mirror of modern ideas. *Moscow: Capricorn Publishing, UK, USA*, 2018. 338 p. (In Russ.)]
  10. Шатохина Е.А., Полонская А.С., Мершина Е.А., Серединина Е.М., Плисюк А.Г., Георгинова О.А., Краснова Т.Н., Павликова Е.П., Орлова Я.А., Синицын В.Е., Круглова Л.С., Камалов А.А. Возможная роль препаратов против IL17 в лечении COVID-19 — наш собственный опыт и обзор литературы // Иммунология. 2021. Т. 42, № 3. С. 243–253. [Shatokhina E.A., Polonskaia A.S., Meršina E.A., Seredenina E.M., Plisyuk A.G., Georginova O.A., Krasnova T.N., Pavlikova E.P., Orlova Ya.A., Sinitsyn V.E., Kruglova L.S., Kamalov A.A. Possible role of anti-IL17 drugs in the management of COVID-19 — our own experience and literature review. *Immunologiya = Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 243–253. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-243-253
  11. Abrams S.T., Zhang N., Manson J., Liu T., Dart C., Baluwa F., Wang S.S., Brohi K., Kipar A., Yu W., Wang G., Toh C.H. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 187, no. 2, pp. 160–169. doi: 10.1164/rccm.201206-1037OC
  12. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li V.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, no. 2, pp. 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
  13. Adil M., Amin S.S., Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2018, vol. 84, pp. 652–659. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL\_33\_18
  14. Aikawa N., Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther. Clin. Risk Manage*, 2014, vol. 10, pp. 621–629. doi: 10.2147/TCRM.S65066
  15. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H., Yalavarthi S., Vreede A.P., Estes S.K., Palmer O.R., Bockenstedt P.L., Pinsky D.J., Greve J.M., Diaz J.A., Kanthi Y., Knight J.S. Adenosine receptor agonist protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat. Commun.*, 2019, vol. 10, no. 1: 1916. doi: 10.1038/s41467-019-09801-x.9
  16. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. Acute kidney injury and COVID-19. *Egypt. J. Intern. Med.*, 2021, vol. 33, no. 1: 34. doi: 10.1186/s43162-021-00064-x
  17. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Abdullah S.M., Cruz-Martins N., Batiha G.E. Case report: hyperbilirubinemia in gilbert syndrome attenuates Covid-19-induced metabolic disturbances. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, vol. 8: 642181. doi: 10.3389/fcvm.2021.642181
  18. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M., Guerreiro S.G., Cruz-Martins N., Batiha G.E. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, vol. 8: 644095. doi: 10.3389/fcvm.2021.644095
  19. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Hussainy H.A., Al-Harcian N.A.H., Alexiou A., Batiha G.E. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: a new frontiers for therapeutic modality. *Int. Immunopharmacol.*, 2022, vol. 104: 108516. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108516
  20. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Atanu F.O., El-Zamkan M.A., Diab H.M., Ahmed A.S., Al-Maihy T.J., Obaidullah A.J., Alshehri S., Ghoniem M.M., Batiha G.E. Maternal transmission of SARS-CoV-2: safety of breastfeeding in infants born to infected mothers. *Front. Pediatr.*, 2021, vol. 9: 738263. doi:10.3389/fped.2021.738263
  21. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusti S., Alshammari E.M., Atanu F.O., Batiha G.E. Arginine vasopressin and pathophysiology of COVID-19: an innovative perspective. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, vol. 143: 112193. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112193
  22. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusty N., Alexiou A., Batiha G.E. Impact of sitagliptin on non-diabetic Covid-19 patients. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2022, vol. 15, no. 4, pp. 683–692. doi: 10.2174/1874467214666210902115650
  23. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusty N., Cruz-Martins N., El-Saber Batiha G. Sequential doxycycline and colchicine combination therapy in Covid-19: the salutary effects. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2021, vol. 67: 102008. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102008
  24. Al-Kuraishy H.M., Hussien N.R., Al-Naimi M.S., Al-Buhadily A.K., Al-Gareeb A.I., Lungnier C. Renin-angiotensin system and fibrinolytic pathway in COVID 19: one way skepticism. *Biomed. Biotechnol. Res. J.*, 2020, vol. 4: 5. doi: 10.4103/bbrj.bbrj\_105\_20

25. Al-Kuraishy H.M., Sami O.M., Hussain N.R., Al-Gareeb A.I. Metformin and/or vildagliptin mitigate type II diabetes mellitus induced-oxidative stress: the intriguing effect. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. 142–147. doi: 10.4103/japtr.JAPTR\_18\_20
26. Andreou A., Trantza S., Filippou D., Sipsas N., Tsiodras S. COVID-19: the potential role of copper and N-acetylcysteine (NAC) in a combination of candidate antiviral treatments against SARS-CoV-2. *In Vivo*, 2020, vol. 34, pp. 1567–1588. doi: 10.21873/invivo.11946
27. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügggen M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1564–1581. doi: 10.1111/all.14364
28. Baillie G.S., Tejada G.S., Kelly M.P. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2019, vol. 18, no. 10, pp. 770–796. doi: 10.1038/s41573-019-0033-4
29. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., Daßler-Plenker J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Y., Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.*, 2020, vol. 217, no. 6: e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
30. Barth P., Bruijnzeel P., Wach A., Sellier Kessler O., Hooftman L., Zimmermann J., Naue N., Huber B., Heimbeck I., Kappeler D., Timmer W., Chevalier E. Single dose escalation studies with inhaled POL6014, a potent novel selective reversible inhibitor of human neutrophil elastase, in healthy volunteers and subjects with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 299–304. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.020
31. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2020, vol. 153, no. 6, pp. 725–733. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062
32. Belen-Apak F.B., Sarialioğlu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2020, vol. 50, no. 2, pp. 278–280. doi: 10.1007/s11239-020-02129-0
33. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C., Chuich T., Nouri S.N., Dreyfus I., Driggin E., Sethi S., Sehgal K., Chatterjee S., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Bertolotti L., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Tafur A.J., Francese D.P., Batra J., Falanga A., Clerkin K.J., Uriel N., Kirtane A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Leon M.B., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 120, no. 7, pp. 1004–1024. doi: 10.1055/s-0040-1713152
34. Bilusic M., Heery C.R., Collins J.M., Donahue R.N., Palena C., Madan R.A., Karzai F., Marté J.L., Strauss J., Gatti-Mays M.E., Schlom J., Gulley J.L. Phase I trial of HuMax-IL8 (BMS-986253), an anti-IL-8 monoclonal antibody, in patients with metastatic or unresectable solid tumors. *J. Immunother. Cancer*, 2019, vol. 7, no. 1: 240. doi: 10.1186/s40425-019-0706-x
35. Block H., Zarbock A. A fragile balance: does neutrophil extracellular trap formation drive pulmonary disease progression? *Cells*, 2021, vol. 10, no. 8: 1932. doi: 10.3390/cells10081932
36. Bouchard B.A., Colovos C., Lawson M.A., Osborn Z.T., Sackheim A.M., Mould K.J., Janssen W.J., Cohen M.J., Majumdar D., Freeman K. Increased histone-DNA complexes and endothelial-dependent thrombin generation in severe COVID-19. *Vascul. Pharmacol.*, 2022, vol. 142: 106950. doi: 10.1016/j.vph.2021.106950
37. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade. *J. Innate Immun.*, 2018, vol. 10, no. 5–6, pp. 414–421. doi: 10.1159/000489829
38. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, vol. 303, no. 5663, pp. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385
39. Buijssers B., Yanginlar C., Maciej-Hulme M.L., de Mast Q., van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*, 2020, vol. 59: 102969. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102969
40. Bulat V., Situm M., Azdajic M.D., Likic R. Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2021, vol. 87, no. 3, pp. 1578–1581. doi: 10.1111/bcp.14437
41. Caricchio R., Abbate A., Gordeev I., Meng J., Hsue P.Y., Neogi T., Arduino R., Fomina D., Bogdanov R., Stepanenko T., Ruiz-Seco P., González-García A., Chen Y., Li Y., Whelan S., Noviello S.; CAN-COVID Investigators. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2021, vol. 326, no. 3, pp. 230–239. doi: 10.1001/jama.2021.9508
42. Cauchois R., Koubi M., Delarbre D., Manet C., Carvelli J., Blasco V.B., Jean R., Fouche L., Borner C., Pauly V., Mazodier K., Pestre V., Jarrot P.A., Dinarello C.A., Kaplanski G. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 32, pp. 18951–18953. doi: 10.1073/pnas.2009017117
43. Chiang C.C., Korinek M., Cheng W.J., Hwang T.L. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease. *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11: 572009. doi: 10.3389/fphar.2020.572009
44. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., McDonald B., Goodarzi Z., Kelly M.M., Patel K.D., Chakrabarti S., McAvoy E., Sinclair G.D., Keys E.M., Allen-Vercoe E., Devinney R., Doig C.J., Green F.H., Kubes P. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.*, 2007, vol. 13, no. 4, pp. 463–469. doi: 10.1038/nm1565
45. Daviet F., Guervilly C., Baldesi O., Bernard-Guervilly F., Pilarczyk E., Genin A., Lefebvre L., Forel J.M., Papazian L., Camoin-Jau L. Heparin-induced thrombocytopenia in severe COVID-19. *Circulation*, 2020, vol. 142, pp. 1875–1877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015

46. Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2019, vol. 15, no. 10, pp. 612–632. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
47. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A., da Silva L.F.F., de Oliveira E.P., Saldiva P.H.N., Mauad T., Negri E.M. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1517–1519. doi: 10.1111/jth.14844
48. Dwyer M., Shan Q., D’Ortona S., Maurer R., Mitchell R., Olesen H., Thiel S., Huebner J., Gadjeva M. Cystic fibrosis sputum DNA has NETosis characteristics and neutrophil extracellular trap release is regulated by macrophage migration-inhibitory factor. *J. Innate Immun.*, 2014, vol. 6, no. 6, pp. 765–779. doi: 10.1159/000363242
49. Ely E.W., Ramanan A.V., Kartman C.E., de Bono S., Liao R., Piruzeli M.L.B., Goldman J.D., Saraiva J.F.K., Chakladar S., Marconi V.C.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.*, 2022, vol. 10, no. 4, pp. 327–336. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6
50. García-Prieto J., Villena-Gutiérrez R., Gómez M., Bernardo E., Pun-García A., García-Lunar I., Crainiciuc G., Fernández-Jiménez R., Sreeramkumar V., Bourio-Martínez R., García-Ruiz J.M., Del Valle A.S., Sanz-Rosa D., Pizarro G., Fernández-Ortiz A., Hidalgo A., Fuster V., Ibanez B. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat. Commun.*, 2017, vol. 8: 14780. doi: 10.1038/ncomms14780
51. Ginsburg I., Fibach E. Polycations and polyanions in SARS-CoV-2 infection. *Med. Hypotheses*, 2021, vol. 146: 110470. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110470
52. Giorgi M., Cardarelli S., Ragusa F., Saliola M., Biagioni S., Poiana G., Naro F., Massimi M. Phosphodiesterase inhibitors: could they be beneficial for the treatment of COVID-19? *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 15: 5338. doi: 10.3390/ijms21155338
53. Godement M., Zhu J., Cerf C., Vieillard-Baron A., Maillon A., Zuber B., Bardet V., Geri G. Neutrophil extracellular traps in SARS-CoV-2 related pneumonia in ICU patients: the NETCOV2 Study. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, vol. 8: 615984. doi: 10.3389/fmed.2021.615984
54. Gould T.J., Vu T.T., Swystun L.L., Dwivedi D.J., Mai S.H., Weitz J.I., Liaw P.C. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.*, 2014, vol. 34, no. 9, pp. 1977–84. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304114
55. Gozzo L., Viale P., Longo L., Vitale D.C., Drago F. The potential role of heparin in patients with COVID-19: beyond the anticoagulant effect. A review. *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11: 1307. doi: 10.3389/fphar.2020.01307
56. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
57. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., Milic J., Tonelli R., Menozzi M., Franceschini E., Cuomo G., Orlando G., Borghi V., Santoro A., Di Gaetano M., Puzzolante C., Carli F., Bedini A., Corradi L., Fantini R., Castaniere I., Tabbì L., Girardis M., Tedeschi S., Giannella M., Bartoletti M., Pascale R., Dolci G., Brugioni L., Pietrangelo A., Cossarizza A., Pea F., Clini E., Salvarani C., Massari M., Viale P.L., Mussini C. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.*, 2020, vol. 2, no. 8: e474–e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
58. Guimarães P.O., Quirk D., Furtado R.H., Maia L.N., Saraiva J.F., Antunes M.O., Kalil Filho R., Junior V.M., Soeiro A.M., Tognon A.P., Veiga V.C., Martins P.A., Moia D.D.F., Sampaio B.S., Assis S.R.L., Soares R.V.P., Piano L.P.A., Castilho K., Momesso R.G.R.A.P., Monfardini F., Guimarães H.P., Ponce de Leon D., Dulcine M., Pinheiro M.R.T., Gunay L.M., Deuring J.J., Rizzo L.V., Koncz T., Berwanger O.; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 385, no. 5, pp. 406–415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643
59. Guimarães-Costa A.B., Nascimento M.T., Froment G.S., Soares R.P., Morgado F.N., Conceição-Silva F., Saraiva E.M. Leishmania amazonensis promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 16, pp. 6748–6753. doi: 10.1073/pnas.0900226106
60. Guo D.W., Wang C.Y., Shih H.C. N-acetylcysteine and atorvastatin alleviates lung injury due to ischemia-reperfusion injury in rats. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2019, vol. 82, no. 12, pp. 909–914. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000193
61. Gupta A.K., Hasler P., Holzgreve W., Gebhardt S., Hahn S. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia. *Hum. Immunol.*, 2005, vol. 66, no. 11, pp. 1146–1154. doi: 10.1016/j.humimm.2005.11.003
62. Heller A.R., Groth G., Heller S.C., Breikreutz R., Nebe T., Quintel M., Koch T. N-acetylcysteine reduces respiratory burst but augments neutrophil phagocytosis in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.*, 2001, vol. 29, no. 2, pp. 272–276. doi: 10.1097/00003246-200102000-00009
63. Hogwood J., Pitchford S., Mulloy B., Page C., Gray E. Heparin and non-anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 5: e0233644. doi: 10.1371/journal.pone.0233644
64. Holz O., Khalilieh S., Ludwig-Sengpiel A., Watz H., Stryszak P., Soni P., Tsai M., Sadeh J., Magnussen H. SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects. *Eur. Respir. J.*, 2010, vol. 35, no. 3, pp. 564–570. doi: 10.1183/09031936.00048509
65. Horowitz R.I., Freeman P.R. Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 143: 109851. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109851



66. Huckriede J., de Vries F., Hultström M., Wichapong K., Reutelingsperger C., Lipcsey M., Garcia de Frutos P., Frithiof R., Nicolaes G.A.F. Histone H3 cleavage in severe COVID-19 ICU patients. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, vol. 11: 694186. doi: 10.3389/fcimb.2021.694186
67. Huet T., Beaussier H., Voisin O., Jouveshomme S., Dauriat G., Lazareth I., Sacco E., Naccache J.M., Bézie Y., Laplanche S., Le Berre A., Le Pavec J., Salmeron S., Emmerich J., Mourad J.J., Chatellier G., Hayem G. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.*, 2020, vol. 2, no. 7: e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
68. Hussien N.R., Al-Niemi M.S., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. Statins and Covid-19: the neglected front of bidirectional effects. *J. Pak. Med. Assoc.*, 2021, vol. 71, no. 12, pp. S133–S136. doi: 10.1007/s10787-022-00988-y
69. Iba T., Hashiguchi N., Nagaoka I., Tabe Y., Kadota K., Sato K. Heparins attenuated histone-mediated cytotoxicity in vitro and improved the survival in a rat model of histone-induced organ dysfunction. *Intensive Care Med. Exp.*, 2015, vol. 3, no. 1: 36. doi: 10.1186/s40635-015-0072-z
70. Jamil Z., Khan A.A., Khalid S., Asghar M., Muhammad K., Waheed Y. Beneficial Effects of anticoagulants on the clinical outcomes of COVID-19 patients. *Antibiotics*, 2021, vol. 10, no. 11: 1394. doi: 10.3390/antibiotics10111394
71. Jenne C.N., Wong C.H., Zemp F.J., McDonald B., Rahman M.M., Forsyth P.A., McFadden G., Kubes P. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell. Host Microbe*, 2013, vol. 13, no. 2, pp. 169–180. doi: 10.1016/j.chom.2013.01.005
72. Jimeno S., Ventura P.S., Castellano J.M., García-Adasme S.I., Miranda M., Touza P., Lllana I., López-Escobar A. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2021, vol. 51, no. 1: e13404. doi: 10.1111/eci.13404
73. Jorch S.K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat. Med.*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 279–287. doi: 10.1038/nm.4294
74. Jorgensen S.C.J., Tse C.L.Y., Burry L., Dresser L.D. Baricitinib: a review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*, 2020, vol. 40, no. 8, pp. 843–856. doi: 10.1002/phar.2438
75. Joshi M.B., Lad A., Bharath Prasad A.S., Balakrishnan A., Ramachandra L., Satyamoorthy K. High glucose modulates IL-6 mediated immune homeostasis through impeding neutrophil extracellular trap formation. *FEBS Lett.*, 2013, vol. 587, no. 14, pp. 2241–2246. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.053
76. Khandpur R., Carmona-Rivera C., Vivekanandan-Giri A., Gizinski A., Yalavarthi S., Knight J.S., Friday S., Li S., Patel R.M., Subramanian V., Thompson P., Chen P., Fox D.A., Pennathur S., Kaplan M.J. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, no. 178: 178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
77. Kim D.H., Chung J.H., Son B.S., Kim Y.J., Lee S.G. Effect of a neutrophil elastase inhibitor on ventilator-induced lung injury in rats. *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6, no. 12, pp. 1681–1689. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.10
78. Korkmaz B., Lesner A., Marchand-Adam S., Moss C., Jenne D.E. Lung protection by cathepsin C inhibition: a new hope for COVID-19 and ARDS? *J. Med. Chem.*, 2020, vol. 63, no. 22, pp. 13258–13265. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00776
79. Kraakman M.J., Lee M.K., Al-Sharea A., Dragoljevic D., Barrett T.J., Montenont E., Basu D., Heywood S., Kammoun H.L., Flynn M., Whillans A., Hanssen N.M., Febbraio M.A., Westein E., Fisher E.A., Chin-Dusting J., Cooper M.E., Berger J.S., Goldberg I.J., Nagareddy P.R., Murphy A.J. Neutrophil-derived S100 calcium-binding proteins A8/A9 promote reticulated thrombocytosis and atherogenesis in diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2017, vol. 127, no. 6, pp. 2133–2147. doi: 10.1172/JCI92450
80. Kulshrestha R., Pandey A., Jaggi A., Bansal S. Beneficial effects of N-acetylcysteine on protease-antiprotease balance in attenuating bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Iran J. Basic Med. Sci.*, 2020, vol. 23, no. 3, pp. 396–405. doi: 10.22038/IJBMS.2020.39031.9261
81. Lai J.J., Cruz F.M., Rock K.L. Immune sensing of cell death through recognition of histone sequences by C-type lectin-receptor-2d causes inflammation and tissue injury. *Immunity*, 2020, vol. 52, no. 1, pp. 123–135.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.11.013
82. Lande R., Ganguly D., Facchinetti V., Frasca L., Conrad C., Gregorio J., Meller S., Chamilos G., Sebasigari R., Ricciari V., Bassett R., Amuro H., Fukuhara S., Ito T., Liu Y.J., Gilliet M. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2011, vol. 3, no. 73: 73ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3001180
83. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C., Vander K., Bargfrieder U., Trauner M. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 173, no. 5, pp. 350–361. doi: 10.7326/M20-2566
84. Lazaar A.L., Miller B.E., Donald A.C., Keeley T., Ambery C., Russell J., Watz H., Tal-Singer R.; for 205724 Investigators. CXCR2 antagonist for patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic mucus hypersecretion: a phase 2b trial. *Respir. Res.*, 2020, vol. 21, no. 1: 149. doi: 10.1186/s12931-020-01401-4
85. Lefrançois E., Mallavia B., Zhuo H., Calfee C.S., Looney M.R. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight.*, 2018, vol. 3, no. 3: e98178. doi: 10.1172/jci.insight.98178
86. Li Y., Wan D., Luo X., Song T., Wang Y., Yu Q., Jiang L., Liao R., Zhao W., Su B. Circulating histones in sepsis: potential outcome predictors and therapeutic targets. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 650184. doi: 10.3389/fimmu.2021.650184
87. Ligi D., Maniscalco R., Plebani M., Lippi G., Mannello F. Do circulating histones represent the missing link among COVID-19 infection and multiorgan injuries, microvascular coagulopathy and systemic hyperinflammation? *J. Clin. Med.*, 2022, vol. 11, no. 7: 1800. doi: 10.3390/jcm1107180
88. Lippi G., Henry B.M., Favaloro E.J. The benefits of heparin use in COVID-19: pleiotropic antiviral activity beyond anticoagulant and anti-inflammatory properties. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2022. doi: 10.1055/s-0042-1742740
89. Liu X., Li Z., Liu S., Sun J., Chen Z., Jiang M., Zhang Q., Wei Y., Wang X., Huang Y.Y., Shi Y., Xu Y., Xian H., Bai F., Ou C., Xiong B., Lew A.M., Cui J., Fang R., Huang H., Zhao J., Hong X., Zhang Y., Zhou F., Luo H.B. Potential therapeutic effects



- of dipyrindamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm. Sin. B*, 2020, vol. 10, no. 7, pp. 1205–1215. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008
90. Lobo-Galo N., Terrazas-López M., Martínez-Martínez A., Díaz-Sánchez Á.G. FDA-approved thiol-reacting drugs that potentially bind into the SARS-CoV-2 main protease, essential for viral replication. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2021, vol. 39, no. 9, pp. 3419–3427. doi: 10.1080/07391102.2020.1764393
  91. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., Mazurov V.I., Musaev G.H., Moiseeva O.M., Pasechnik E.S., Popov V.V., Smolyarchuk E.A., Gordeev I.G., Gilyarov M.Y., Fomina D.S., Seleznev A.I., Linkova Y.N., Dokukina E.A., Ereemeeva A.V., Pukhtinskaia P.S., Morozova M.A., Zinkina-Orikhan A.V., Lutckii A.A. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res.*, 2021, vol. 70, no. 10–12, pp. 1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5
  92. Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., Chang Y.L. Potential therapeutic agents against COVID-19: what we know so far. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2020, vol. 83, no. 6, pp. 534–536. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318
  93. Madan A., Chen S., Yates P., Washburn M.L., Roberts G., Peat A.J., Tao Y., Parry M.F., Barnum O., McClain M.T., Roy-Ghanta S. Efficacy and safety of danirixin (GSK1325756) co-administered with standard-of-care antiviral (oseltamivir): a phase 2b, global, randomized study of adults hospitalized with influenza. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, vol. 6, no. 4: ofz163. doi: 10.1093/ofid/ofz163
  94. Maeshima K., Yamaoka K., Kubo S., Nakano K., Iwata S., Saito K., Ohishi M., Miyahara H., Tanaka S., Ishii K., Yoshimatsu H., Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon- $\gamma$  and interleukin-17 production by human CD4<sup>+</sup> T cells. *Arthritis Rheum.*, 2012, vol. 64, no. 6, pp. 1790–1798. doi: 10.1002/art.34329
  95. Magnani H.N. Rationale for the role of heparin and related GAG antithrombotics in COVID-19 infection. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2021, vol. 27: 1076029620977702. doi: 10.1177/1076029620977702
  96. Maki C., Inoue Y., Ishihara T., Hirano Y., Kondo Y., Sueyoshi K., Okamoto K., Tanaka H. Evaluation of appropriate indications for the use of sivelestat sodium in acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Acute Med. Surg.*, 2019, vol. 7, no. 1: e471. doi: 10.1002/ams2.471
  97. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., Brinkmann V., Lorenz M., Bidzhekov K., Khandagale A.B., Konrad I., Kennerknecht E., Reges K., Holdenrieder S., Braun S., Reinhardt C., Spannagl M., Preissner K.T., Engelmann B. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, no. 8, pp. 887–896. doi: 10.1038/nm.2184
  98. Mastaglio S., Ruggeri A., Risitano A.M., Angelillo P., Yancopoulou D., Mastellos D.C., Huber-Lang M., Piemontese S., Assanelli A., Garlanda C., Lambris J.D., Ciceri F. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin. Immunol.*, 2020, vol. 215: 108450. doi: 10.1016/j.clim.2020.108450
  99. McCormick A., Heesemann L., Wagener J., Marcos V., Hartl D., Loeffler J., Heesemann J., Ebel F. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect.*, 2010, vol. 12, no. 12–13, pp. 928–936. doi: 10.1016/j.micinf.2010.06.009
  100. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F., Campbell R.A., Ng D., Salvatore S.P., Mostyka M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A.C., Loda M., Cody M.J., Manne B.K., Portier I., Harris E.S., Petrey A.C., Beswick E.J., Caulin A.F., Iovino A., Abegglen L.M., Weyrich A.S., Rondina M.T., Egeblad M., Schiffman J.D., Yost C.C. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*, 2020, vol. 136, no. 10, pp. 1169–1179. doi: 10.1182/blood.202007008
  101. Mohamed M.M.A., El-Shimy I.A., Hadi M.A. Neutrophil elastase inhibitors: a potential prophylactic treatment option for SARS-CoV-2-induced respiratory complications? *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1: 311. doi: 10.1186/s13054-020-03023-0
  102. Moiana M., Aranda F., de Larrañaga G. A focus on the roles of histones in health and diseases. *Clin. Biochem.*, 2021, vol. 94, pp. 12–19. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.04.019
  103. Mokhtari V., Afsharian P., Shahhoseini M., Kalantar S.M., Moini A. A review on various uses of N-acetyl cysteine. *Cell J.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 11–17. doi: 10.22074/cellj.2016.4872
  104. Narasaraju T., Tang B.M., Herrmann M., Muller S., Chow V.T.K., Radic M. Neutrophilia and NETopathy as key pathologic drivers of progressive lung impairment in patients with COVID-19. *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11: 870. doi: 10.3389/fphar.2020.00870
  105. Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R., Joppich M., Hoffknecht M.L., Gold C., Engel A., Polewka V., Muenchhoff M., Hellmuth J.C., Rühle A., Ledderose S., Weinberger T., Schulz H., Scherer C., Rudelius M., Zoller M., Keppler O.T., Zwißler B., von Bergwelt-Baildon M., Kääb S., Zimmer R., Bülow R.D., von Stillfried S., Boor P., Massberg S., Pekayvaz K., Stark K. Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2021, vol. 19, no. 2, pp. 574–581. doi: 10.1111/jth.15179
  106. Oehmcke S., Mörgelin M., Herwald H. Activation of the human contact system on neutrophil extracellular traps. *J. Innate Immun.*, 2009, vol. 1, no. 3, pp. 225–30. doi: 10.1159/000203700
  107. Ouwendijk W.J.D., Raadsen M.P., van Kampen J.J.A., Verdijk R.M., von der Thusen J.H., Guo L., Hoek R.A.S., van den Akker J.P.C., Endeman H., Langerak T., Molenkamp R., Gommers D., Koopmans M.P.G., van Gorp E.C.M., Verjans G.M.G.M., Haagmans B.L. High levels of neutrophil extracellular traps persist in the lower respiratory tract of critically ill patients with coronavirus disease 2019. *J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 223, no. 9, pp. 1512–1521. doi: 10.1093/infdis/jiab050
  108. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 345–346. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z
  109. Palmér R., Mäenpää J., Jauhiainen A., Larsson B., Mo J., Russell M., Root J., Prothon S., Chialda L., Forte P., Egelrud T., Stenvall K., Gardiner P. Dipeptidyl peptidase 1 inhibitor AZD7986 induces a sustained, exposure-dependent reduction in neutrophil elastase activity in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2018, vol. 104, no. 6, pp. 1155–1164. doi: 10.1002/cpt.1053

110. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 134–147. doi: 10.1038/nri.2017.105
111. Pérez-Sánchez C., Ruiz-Limón P., Aguirre M.A., Jiménez-Gómez Y., Arias-de la Rosa I., Abalos-Aguilera M.C., Rodríguez-Ariza A., Castro-Villegas M.C., Ortega-Castro R., Seguí P., Martínez C., González-Conejero R., Rodríguez-López S., González-Reyes J.A., Villalba J.M., Collantes-Estévez E., Escudero A., Barbarroja N., López-Pedraza C. Diagnostic potential of NETosis-derived products for disease activity, atherosclerosis and therapeutic effectiveness in rheumatoid arthritis patients. *J. Autoimmun.*, 2017, vol. 82, pp. 31–40. doi: 10.1016/j.jaut.2017.04.007
112. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol.*, 2019, vol. 247, no. 5, pp. 672–685. doi: 10.1002/path.5221
113. Qi H., Yang S., Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8: 928. doi: 10.3389/fimmu.2017.00928
114. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., Yancopoulos D., Garlanda C., Cicciocioppo R., Lambris J.D. Complement as a target in COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 343–344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7
115. Ruiz-Limón P., Ortega R., Arias de la Rosa I., Abalos-Aguilera M.D.C., Perez-Sanchez C., Jimenez-Gomez Y., Peralbo-Santaella E., Font P., Ruiz-Vilches D., Ferrin G., Collantes-Estévez E., Escudero-Contreras A., López-Pedraza C., Barbarroja N. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl. Res.*, 2017, vol. 183, pp. 87–103. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.003
116. Saitoh T., Komano J., Saitoh Y., Misawa T., Takahama M., Kozaki T., Uehata T., Iwasaki H., Omori H., Yamaoka S., Yamamoto N., Akira S. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell. Host Microbe*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 109–116. doi: 10.1016/j.chom.2012.05.015
117. Schönrich G., Raftery M.J. Neutrophil extracellular traps go viral. *Front. Immunol.*, 2016, vol. 19, pp. 7: 366. doi: 10.3389/fimmu.2016.00366
118. Schreiber A., Rousselle A., Becker J.U., von Mässenhausen A., Linkermann A., Kettritz R. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 45, pp. E9618–E9625. doi: 10.1073/pnas.1708247114
119. Schulman S., Harenberg J. Anticoagulant treatment of COVID-19 as early as possible-sulodexide and perspectives. *Thromb. Haemost.*, 2021, vol. 121, no. 7, pp. 849–853. doi: 10.1055/a-1477-3569
120. Shaw R.J., Abrams S.T., Austin J., Taylor J.M., Lane S., Dutt T., Downey C., Du M., Turtle L., Baillie J.K., Openshaw P.J.M., Wang G., Semple M.G., Toh C.H. Circulating histones play a central role in COVID-19-associated coagulopathy and mortality. *Haematologica*, 2021, vol. 106, no. 9, pp. 2493–2498. doi: 10.3324/haematol.2021.278492
121. Shaw S., Bourne T., Meier C., Carrington B., Gelinas R., Henry A., Popplewell A., Adams R., Baker T., Rapecki S., Marshall D., Moore A., Neale H., Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 774–782. doi: 10.4161/mabs.28612
122. Shi H., Gandhi A.A., Smith S.A., Wang Q., Chiang D., Yalavarthi S., Ali R.A., Liu C., Sule G., Tsou P.S., Zuo Y., Kanthi Y., Farkash E.A., Lin J.D., Morrissey J.H., Knight J.S. Endothelium-protective, histone-neutralizing properties of polyanionic agent defibrotide. *JCI Insight*, 2021, vol. 6, no. 17: e149149. doi: 10.1172/jci.insight.149149
123. Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell. Death Differ.*, 2020, vol. 27, no. 5, pp. 1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
124. Silk E., Zhao H., Weng H., Ma D. The role of extracellular histone in organ injury. *Cell. Death Dis.*, 2017, vol. 8, no. 5: e2812. doi: 10.1038/cddis.2017.52
125. Silvestre-Roig C., Braster Q., Wichapong K., Lee E.Y., Teulon J.M., Berrebeh N., Winter J., Adrover J.M., Santos G.S., Froese A., Lemnitzer P., Ortega-Gómez A., Chevre R., Marschner J., Schumski A., Winter C., Perez-Olivares L., Pan C., Paulin N., Schoufour T., Hartwig H., González-Ramos S., Kamp F., Megens R.T.A., Mowen K.A., Gunzer M., Maegdefessel L., Hackeng T., Lutgens E., Daemen M., von Blume J., Anders H.J., Nikolaev V.O., Pellequer J.L., Weber C., Hidalgo A., Nicolaes G.A.F., Wong G.C.L., Soehnlein O. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. *Nature*, 2019, vol. 569, no. 7755, pp. 236–240. doi: 10.1038/s41586-019-1167-6
126. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastellos D.C., Metallidis S., Rafailidis P., Ntinopoulou M., Sertaridou E., Tsironidou V., Tsigalou C., Tektonidou M., Konstantinidis T., Papagoras C., Mitroulis I., Germanidis G., Lambris J.D., Ritis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 11, pp. 6151–6157. doi: 10.1172/JCI141374
127. Sollberger G., Choidas A., Burn G.L., Habenberger P., Di Lucrezia R., Kordes S., Menninger S., Eickhoff J., Nussbaumer P., Klebl B., Krüger R., Herzig A., Zychlinsky A. Gasdermin D plays a vital role in the generation of neutrophil extracellular traps. *Sci. Immunol.*, 2018, vol. 3, no. 26: eaar6689. doi: 10.1126/sciimmunol.aar6689
128. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin. Rheumatol.*, 2020, vol. 39, no. 7, pp. 2085–2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
129. Spyropoulos A.C., Bonaca M.P. Studying the coagulopathy of COVID-19. *Lancet*, 2022, vol. 399, no. 10320, pp. 118–119. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01906-1
130. Stark J.M., Colasurdo G.N. Lung defences: intrinsic, innate and adaptive. In: Chernick V., Boat T.F., Wilmott R.W., Bush A., editors. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*, vol. 7, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006, pp. 205–223. doi: 10.1016/B978-1-4377-1984-0.00007-3
131. Stebbing J., Phelan A., Griffin I., Tucker C., Oechsle O., Smith D., Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 400–402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8

132. Tan M.K.X., Heng T.Y.J., Mak A. The potential use of metformin, dipyridamole, N-acetylcysteine and statins as adjunctive therapy for systemic lupus erythematosus. *Cells*, 2019, vol. 8, no. 4: 323. doi: 10.3390/cells8040323
133. Teijeira Á., Garasa S., Gato M., Alfaro C., Migueliz I., Cirella A., de Andrea C., Ochoa M.C., Otano I., Etxeberria I., Andueza M.P., Nieto C.P., Resano L., Azpilikueta A., Allegritti M., de Pizzol M., Ponz-Sarvisé M., Rouzaut A., Sanmamed M.F., Schalper K., Carleton M., Mellado M., Rodriguez-Ruiz M.E., Berraondo P., Perez-Gracia J.L., Melero I. CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity. *Immunity*, 2020, vol. 52, no. 5, pp. 856–871.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.001
134. Thålin C., Hisada Y., Lundström S., Mackman N., Wallén H. Neutrophil extracellular traps: villains and targets in arterial, venous, and cancer-associated thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019, vol. 39, no. 9, pp. 1724–1738. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312463
135. Thierry A.R., Roch B. Neutrophil extracellular traps and by-products play a key role in COVID-19: pathogenesis, risk factors, and therapy. *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 9: 2942. doi: 10.3390/jcm9092942
136. Thierry A.R. Anti-protease treatments targeting plasmin(ogen) and neutrophil elastase may be beneficial in fighting COVID-19. *Physiol. Rev.*, 2020, vol. 100, no. 4, pp. 1597–1598. doi: 10.1152/physrev.00019.2020
137. Thierry A.R. Does the newly observed inflammatory syndrome in children demonstrate a link between uncontrolled neutrophil extracellular traps formation and COVID-19. *Pediatr. Res.*, 2021, vol. 89, no. 4, pp. 716–717. doi: 10.1038/s41390-020-0996-1
138. Todd C.M., Salter B.M., Murphy D.M., Watson R.M., Howie K.J., Milot J., Sadeh J., Boulet L.P., O’Byrne P.M., Gauvreau G.M. The effects of a CXCR1/CXCR2 antagonist on neutrophil migration in mild atopic asthmatic subjects. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2016, vol. 41, pp. 34–39. doi: 10.1016/j.pupt.2016.09.005
139. Twaddell S.H., Baines K.J., Grainge C., Gibson P.G. The emerging role of neutrophil extracellular traps in respiratory disease. *Chest*, 2019, vol. 156, no. 4, pp. 774–782. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.012
140. Urban C.F., Nett J.E. Neutrophil extracellular traps in fungal infection. In: Seminars in cell & developmental biology. *Academic Press*, 2019, vol. 89, pp. 47–57. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.03.020
141. Urban C.F., Reichard U., Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell. Microbiol.*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 668–676. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00659.x
142. Vorobjeva N., Galkin I., Pletjushkina O., Golyshev S., Zinovkin R., Prikhodko A., Pinegin V., Kondratenko I., Pinegin B., Chernyak B. Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2020, vol. 1866, no. 5: 165664. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165664
143. Wang J., Li Q., Yin Y., Zhang Y., Cao Y., Lin X., Huang L., Hoffmann D., Lu M., Qiu Y. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 2063. doi: 10.3389/fimmu.2020.02063
144. Wang Y., Luo L., Braun O.Ö., Westman J., Madhi R., Herwald H., Mörgelin M., Thorlacius H. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1: 4020. doi: 10.1038/s41598-018-22156-5
145. Warnatsch A., Ioannou M., Wang Q., Papayannopoulos V. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*, 2015, vol. 349, no. 6245, pp. 316–320. doi: 10.1126/science.aaa8064
146. Weber A.G., Chau A.S., Egeblad M., Barnes B.J., Janowitz T. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. *medRxiv [Preprint]*, 2020: 2020.05.13.20087734. doi: 10.1101/2020.05.13.20087734
147. Winnersbach P., Rossaint J., Buhl E.M., Singh S., Lölsberg J., Wessling M., Rossaint R., Bleilevens C. Platelet count reduction during in vitro membrane oxygenation affects platelet activation, neutrophil extracellular trap formation and clot stability, but does not prevent clotting. *Perfusion*, 2022, vol. 37, no. 2, pp. 134–143. doi: 10.1177/0267659121989231
148. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.*, 2020, vol. 180, no. 7, pp. 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
149. Xu J., Zhang X., Pelayo R., Monestier M., Ammollo C.T., Semeraro F., Taylor F.B., Esmon N.L., Lupu F., Esmon C.T. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, no. 11, pp. 1318–1321. doi: 10.1038/nm.2053
150. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 20, pp. 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117
151. Yang S.C., Tsai Y.F., Pan Y.L., Hwang T.L. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome. *Biomed J.*, 2021, vol. 44, no. 4, pp. 439–446. doi: 10.1016/j.bj.2020.09.001
152. Yaqinuddin A., Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: targeting a potential IL-1 $\beta$ /neutrophil extracellular traps feedback loop. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 143: 109906. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109906
153. Yu S., Liu J., Yan N. Endothelial dysfunction induced by extracellular neutrophil traps plays important role in the occurrence and treatment of extracellular neutrophil traps-related disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 10: 5626. doi: 10.3390/ijms23105626
154. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M., Zhang S., Cao T., Yang C., Li M., Guo G., Chen X., Chen Y., Lei M., Liu H., Zhao J., Peng P., Wang C.Y., Du R. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 172, no. 9, pp. 629–632. doi: 10.7326/M20-0533
155. Zhang Y., Ding S., Li C., Wang Y., Chen Z., Wang Z. Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Exp. Ther. Med.*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 2863–2868. doi: 10.3892/etm.2017.4891

156. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.*, 2020, vol. 14, no. 2, pp. 185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
157. Zou Y., Chen X., Xiao J., Bo Zhou D., Xiao Lu X., Li W., Xie B., Kuang X., Chen Q. Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice. *Oncotarget*, 2018, vol. 9, no. 17, pp. 13276–13286. doi: 10.18632/oncotarget.24022
158. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S., Gockman K., Madison J.A., Shi H., Woodard W., Lezak S.P., Lugogo N.L., Knight J.S., Kanthi Y. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2021, vol. 51, no. 2, pp. 446–453. doi: 10.1007/s11239-020-02324-z

**Авторы:**

**Нестерова И.В.**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия; профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов МЗ РФ, Москва, Россия;

**Атажахова М.Г.**, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

**Тетерин Ю.В.**, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

**Матушкина В.А.**, соискатель кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, Россия;

**Чудилова Г.А.**, д.б.н., доцент, зав. отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия;

**Митропанова М.Н.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, Россия.

**Authors:**

**Nesterova I.V.**, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation; Department of Allergology and Immunology, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;

**Atazhakhova M.G.**, PhD Candidate, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation;

**Teterin Yu.V.**, PhD Candidate, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation;

**Matushkina V.A.**, PhD Candidate, Department of Infectious Diseases and Epidemiology of FAT and PRS, Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation;

**Chudilova G.A.**, DSc (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Scientific Research Laboratory, Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of FAT and PRS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation;

**Mitropanova M.N.**, DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Orthodontics and Dentofacial Surgery, Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation.