



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-230-240

РОЛЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ

Д.Л. Шукевич, Т.А. Баев, В.А. Бабков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Нейтрофильные внеклеточные ловушки – неотъемлемая часть реакции макроорганизма на повреждение любой этиологии, значительно влияющая на течение патологического процесса. Несмотря на преимущественно положительное влияние, в ряде случаев при хронических заболеваниях и неотложных состояниях нейтрофильные внеклеточные ловушки и нетоз могут негативно воздействовать на состояние больного, ухудшая прогноз.
- Разработка и применение экстракорпоральных методов лечения гиперактивного нетоза способно стабилизировать общее состояние критического больного.

Резюме

Вклад нейтрофилов в иммунный ответ хорошо изучен. Однако существуют механизмы нейтрофильного ответа, которые в ряде ситуаций способны значительно ухудшать состояние пациента, вследствие чего требуют дополнительного исследования. К таким механизмам относятся образуемые нейтрофилами внеклеточные ловушки (НВЛ), физиологическая и патофизиологическая роль которых последнее время вызывает значительный интерес. В частности, применение искусственного кровообращения может быть одним из триггеров активации нейтрофилов и чрезмерного образования НВЛ – нетоза. Нетоз негативно влияет на исход заболевания за счет усугубления синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса. Методы диагностики и коррекции дезадапционного нетоза у больных в критических состояниях изучены недостаточно. За последние годы разработаны и клинически апробируются устройства для экстракорпорального удаления НВЛ, эффективность которых еще предстоит изучить. **Цель исследования** – систематизация данных о роли НВЛ у пациентов кардиохирургического профиля в критических состояниях, выявление корреляции ухудшения динамики заболевания с проявлениями нетоза и определение возможности коррекции заявленных системных нарушений. Данный анализ представляет собой несистематический обзор литературных источников, представленных в зарубежных и российских научных базах данных.

Ключевые слова

Нейтрофилы • Внеклеточные нейтрофильные ловушки • Критические состояния • Кардиохирургия • Сердечно-сосудистые заболевания • Экстракорпоральные методы терапии

Поступила в редакцию: 28.10.2024; поступила после доработки: 24.11.2024; принята к печати: 20.12.2024

THE ROLE OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL CONDITIONS IN CARDIAC SURGERY PATIENTS: DIAGNOSTIC AND CORRECTION METHODS

D.L. Shukevich, T.A. Baev, V.A. Babkov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Neutrophil extracellular traps (NETs) take a predominant part in the reaction of the macroorganism to damage of any etiology and make a significant contribution during the pathological process.

Для корреспонденции: Дмитрий Леонидович Шукевич, 746701@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Dmitry L. Shukevich, 746701@mail.ru; address: 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002

However, in many chronic diseases and urgent conditions, NETs and NETosis negatively affect the patient's condition, worsening the prognosis of the outcome.

- The development and application of extracorporeal therapies can help break the vicious circle of NETosis and stabilize the general condition of a critical patient.

Abstract

The role of neutrophils in the immune response has been studied quite well. However, there are mechanisms of neutrophil response that can significantly worsen the patient's condition, thus requiring additional study. Such mechanisms include neutrophil extracellular traps (NETs), the physiological and pathophysiological role of which has recently been of great interest. In particular, the use of cardiopulmonary bypass (CPB) may be one of the mechanisms of neutrophil activation and excessive NETs–NETosis formation. NETosis negatively affects the outcome of the disease due to the aggravation of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and sepsis. The methods of diagnosis and treatment for NETosis in patients in critical condition have not been sufficiently studied. Nevertheless, recently scientists developed and clinically tested devices for extracorporeal removal of NETs, which are of great scientific and practical interest, since the effectiveness of NETs sorption has not been studied yet.

Keywords

Neutrophils • Neutrophil extracellular traps • Critical condition • Cardiac surgery • Cardiovascular diseases • Extracorporeal therapies

Received: 28.10.2024; received in revised form: 24.11.2024; accepted: 20.12.2024

Список сокращений

АФК – активные формы кислорода	TRALI – острое повреждение легких, связанное с трансфузией
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	
НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки	

Общая информация о нейтрофилах

Нейтрофилы являются неотъемлемой частью иммунной системы и выполняют важную роль в защите организма. Они относятся к группе лейкоцитов и активно участвуют в формировании иммунного ответа. Главной функцией нейтрофилов является обнаружение и уничтожение патогенных микроорганизмов, включая бактерии, грибы и вирусы. Этот важный процесс называется фагоцитозом. Нейтрофилы также способны вырабатывать различные химические вещества, такие как цитокины, – они привлекают другие клетки иммунной системы и усиливают иммунный ответ на инфекцию. Одна из особенностей нейтрофилов заключается в их высокой подвижности, благодаря которой они могут проникать в ткани, недоступные для других лейкоцитов.

Нейтрофилы делятся на два типа в зависимости от морфологии ядра – палочкоядерные (незрелые) и сегментоядерные (зрелые). Развитие нейтрофилов контролируется различными цитокинами, особенно G-CSF, GM-CSF, IL-3 и IL-6. В случае воспалительного ответа количество нейтрофилов увеличивается под воздействием цитокинов IL-17 и IL-23. Данный механизм позволяет организму эффективно бороться с инфекцией и обеспечива-

ет его оптимальную защиту [1–3]. Их нормальное содержание в литре крови колеблется от 2–2,5 до 7,5 млрд. В тканях находится основная масса нейтрофилов, лишь 1–2% присутствует в кровотоке. Также в крови здорового человека присутствуют незрелые палочкоядерные нейтрофилы, их количество составляет $0,04–0,3 \times 10^9$ на литр, что соответствует 1–6% общего числа нейтрофилов [3, 4].

Нейтрофилы обладают способностью выживать в анаэробных условиях, что очень важно для их функционирования. Они используют гликолиз в качестве основного источника энергии, а цикл Кребса и окислительное фосфорилирование – в меньшей степени. Это объясняется наличием небольшого количества митохондрий в данных клетках. Такая особенность позволяет нейтрофилам уничтожать и поглощать бактерии даже в поврежденных тканях [5].

Положительные и негативные свойства НВЛ

Нейтрофилы также обладают другой важной функцией – формирование сети внеклеточных нитей, или экстрацеллюлярных капсул, также известных как нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ).

НВЛ были открыты в 1996 г. в ходе эксперимен-

та по оценке воздействия РМА (форбол 12-мири-
стат 13-ацетат) на нейтрофилы [6]. Нетоз, наряду с
фагоцитозом, является еще одним антимикробным
механизмом первичного иммунитета. Нетоз заклю-
чается в высвобождении НВЛ, которые состоят из
модифицированного хроматина ядерной ДНК, ин-
крустированного бактерицидными белками/фер-
ментами нейтрофильных гранул.

После образования НВЛ возбудители инфекций
попадают в ловушку, где подвергаются разруше-
нию. НВЛ играют значимую роль в патогенезе вос-
палительных процессов многих заболеваний.

НВЛ состоят из хроматина и сериновых протеаз
и способны обездвиживать инфекционные агенты,
препятствуя распространению патогенных клеток в
тканях. Механизм формирования НВЛ удалось рас-
шифровать только в результате длительной работы
по визуализации клеток. Взаимодействие с бакте-
риями особым образом активизирует нейтрофил:
меняется структура ядра и цитоплазматических
гранул клетки. Ядерная мембрана разрушается,
гранулы растворяются, компоненты будущей ло-
вушки распределяются по объему клетки. Далее
клетка сокращается до тех пор, пока ее мембрана
не лопнет, и быстро выбрасывает высокоактивную
смесь наружу. Попадая во внеклеточное простран-
ство, содержимое клетки формирует своеобразную
сеть, в которую попадают бактерии [7]. Различают
«суицидальный» нетоз, ассоциированный с высво-
бодением НВЛ и гибелью клетки, и «витальный»,
в котором после выброса НВЛ клетка сохраняет
способность к миграции и фагоцитозу.

Однако роль НВЛ не является исключительно
положительной. НВЛ иммобилизируют возбудите-
лей, также НВЛ участвуют в выработке интерферо-
на с образованием аутоантител к тканям, что может
включать механизм аутоиммунного повреждения.
Формирование НВЛ может способствовать ухуд-
шению развития ряда заболеваний (например, пре-
эклампсии), а образование НВЛ в кровеносных со-
судах может приводить к формированию тромбов,
в том числе в коронарных артериях [8].

Для хронических заболеваний характерно ор-
ганное повреждение активными формами кисло-
рода (АФК), вследствие чего развивается патоло-
гический цикл: чрезмерный апоптоз и повышение
циркулирующей митохондриальной ДНК – ре-
крутмент нейтрофилов – активация и выброс НВЛ
– повреждение тканей АФК [9]. Такой механизм
характерен для хронической сердечной, почечной
и печеночной недостаточности, но пусковым ме-
ханизмом является широкий спектр инфекционных и
неинфекционных агентов, приводящих к альтерна-
ции ткани [10]. Для сахарного диабета же характер-
на немного иная роль НВЛ и внеклеточной ДНК.
НВЛ участвует в прогрессировании диабетических
осложнений. Так, увеличение количества внутри-

клеточных ионов кальция активирует НАДФН-ок-
сидазу, которая стимулирует выработку АФК. За-
тем происходит катализация трансляции гистонов
и индуцируется деконденсация хроматина с обра-
зованием НВЛ. Образование сетей ловушек в ко-
нечном итоге приводит к осложнениям, связанным
с диабетом, таким как замедленное заживление ди-
абетических ран, диабетическая ретинопатия, диа-
бетическая стопа и атеросклероз [11].

Аналогично в аутоиммунных заболеваниях, та-
ких как ревматоидный артрит и системная красная
волчанка, НВЛ играет скорее негативную роль,
чем положительную. Поскольку основой пато-
генеза у этих заболеваний является образование
аутоантител на аутоантигены, которыми могут
быть как белки различных органов тканей, так и
гистоны и внеклеточная ДНК. Следует отметить,
что в некоторых лабораторных исследованиях
определена взаимосвязь интенсивности почечно-
го повреждения при системной красной волчанке
у больных с высокими уровнями НВЛ и понижен-
ными концентрациями ферментов (ДНКазы, элас-
тазы и др.) [10, 12, 13].

Роль НВЛ в развитии острой и хронической сердечной недостаточности

На данный момент заболевания сердечно-сосу-
дистой системы являются лидирующей причиной
смертности населения РФ [14].

Широко распространенные среди больных но-
зологии, считающиеся предвестниками развития
хронической сердечной недостаточности, такие
как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция
предсердий и гипертоническая болезнь, имеют тес-
ную связь с нетозом [15–17].

В активации нетоза при поражениях сердеч-
но-сосудистой системы важная роль принадлежит
клеточным рецепторам. В инициации апоптоза
нейтрофилов принимают участие рецепторы се-
мейства TLR. Активация этих рецепторов позво-
ляет нейтрофилам инициировать процесс синтеза
цитокинов, генерации АФК, формирования НВЛ
и дегрануляции. Обнаружено, что несколько TLR
играют роль в развитии НВЛ, в частности TLR2,
TLR3, TLR4 и TLR 9. Помимо TLR в активации
нетоза участвуют NOD-подобные рецепторы, ко-
торые регулируют высвобождение МРО и NE при
нетозе с участием PAD4 [18].

Так, в различных исследованиях патологиче-
ских механизмов развития нетоза определено зна-
чительное влияние элементов НВЛ на поврежде-
ние эндотелия сосудов, что способствует развитию
атеросклероза в коронарных и мозговых артериях,
приводя к ишемическому повреждению кардиоми-
оцитов. Важно отметить, что уровень дисрегуля-
ции нетоза соответствует тяжести течения инфар-
кта миокарда, ишемии головного мозга [19].

DAMP, наряду с провоспалительными цитокинами, приводят к развитию острой сердечной недостаточности и ее переходу в хроническую форму даже у лиц с отсутствующими органическими повреждениями сердечно-сосудистой системы в анамнезе [20], а персистенция стерильной полиорганной недостаточности различной этиологии и сепсиса с прогрессирующей запрограммированной гибелью нейтрофилов, активацией НВЛ свидетельствует о высоких рисках летального исхода [21].

Нетоз как пусковой механизм развития критического состояния

Если влияние нетоза на хронические заболевания незначительное и опосредованное, то в ситуации с реанимационной патологией НВЛ вносят весомый вклад в реализацию системного воспаления (рисунок).

Как отмечено выше, факт выброса обширного числа гистонов в кровотоки может быть связан и со стерильным воспалением, обусловленным обширными операциями на органах брюшной полости [22], сердце с использованием искусственного кровообращения, ишемией/реперфузией [23], поли- и кататравмами, травматологическими вмешательствами [24]. Зачастую гистоны потенцируют развитие ранней послеоперационной полиорганной недостаточности, а при отсутствии должных методов контроля и специфической терапии могут приводить к ее персистенции и трансформации стерильного системного воспаления в сепсис.

Так, у пациентов с полиорганной недостаточностью уровень циркулирующих в кровотоке НВЛ и внеклеточной ДНК заметно повышался в группах лиц с тяжелой персистирующей полиорганной недостаточностью и более высокой частотой летальных исходов [25]. Бесконтрольное повышение внеклеточной ДНК и чрезмерное образование НВЛ приводят к более интенсивному апоптозу и выбросу фактора некроза опухоли, который является одним из провоспалительных маркеров, индуцирующих персистенцию полиорганной недостаточности. Также авторы ряда исследований по патофизиологической роли НВЛ указывают на возможность составляющих НВЛ элементов, например гистонов, распознаваться иммунной системой как DAMP, провоцируя релизинг цитокинов, что

вызывает эндотелиальное повреждение, синдром капиллярной утечки, высвобождение АФК, потенцирует полиорганную недостаточность и ухудшает прогноз больного [26].

НВЛ у пациентов кардиохирургического профиля

Как упомянуто ранее, нетоз возникает и в условиях вмешательств на работающем сердце. Операции с применением искусственного кровообращения помимо травматичности характеризуются негативным влиянием перфузии из-за отсутствия пульсовой волны, гемодилюции, повреждения форменных элементов роликowymi насосами и за счет их контакта с поверхностью экстракорпорального контура. Гипоперфузия и, как следствие, ишемия в тандеме с нарушением целостности тканей и разрушением клеток приводят к выбросу DAMP, активирующих НВЛ [27]. Повышение уровней маркеров нетоза напрямую связано с развитием ранних послеоперационных осложнений, таких как острая дыхательная и острая почечная недостаточность, системный воспалительный ответ с переходом в сепсис.

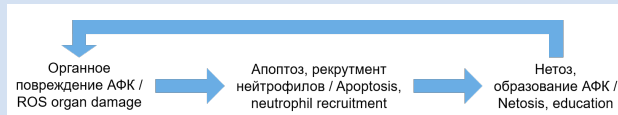
В исследовании W. Maisat и соавт. выявлена корреляция между уровнями внеклеточной ДНК и гистонов с частотой развития послеоперационных осложнений, разница в маркерах нетоза между вмешательствами off-pump и on-pump также подтверждает вклад искусственного кровообращения в формирование системного воспалительного ответа в интраоперационном и его усугубление в послеоперационном периодах [28].

Острое почечное повреждение

Ишемическое повреждение почек вследствие ишемии-реперфузии провоцирует выработку НВЛ, образование аутоантител [29] и выброс PAD4 [30], ухудшающих течение острого почечного повреждения, агрегируя НВЛ и АФК в почечных капиллярах, интерстициальном пространстве и почечных канальцах [31]. НВЛ вызывают гибель эпителиальных клеток канальцев, способствуют свертыванию крови в перитубулярных капиллярах посредством взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов и стимулируют другие нейтрофилы к нетозу. Все эти события поддерживают гипоксию и усиливают повреждение тканей. Тубулярный некроз и образование НВЛ также усиливают дисфункцию отдаленных органов, что является общим признаком тяжелого острого почечного повреждения за счет высвобождения циркулирующих гистонов и провоспалительных цитокинов [32].

Ассоциация НВЛ с различной этиологией острого респираторного дистресс-синдрома

В гомеостатических условиях азурофильные



Патологический круг нетоза в развитии критического состояния

Примечание: АФК – активные формы кислорода.

The pathological circle of NETosis in the development of a critical condition

Note: ROS – reactive oxygen species.

гранулы клеток содержат различные сериновые протеазы, включая эластазу нейтрофильных клеток (NE), катепсин G (CatG), протеиназу 3 (PR3) и сериновую протеазу нейтрофильных клеток 4 (NSP4). Благодаря антимикробной и иммуномодулирующей функциям эти предварительно сохраненные каталитически активные медиаторы играют важную роль в физиологическом ответе на инфекцию [33]. Однако их неконтролируемое высвобождение может привести к повреждению здоровых тканей. Протеомный анализ показывает, что NE является наиболее распространенным белком, ответственным за протеолитическую активность нейтрофильных внеклеточных ловушек [34]. Эластаза нейтрофильных клеток играет важную роль в альвеолокапиллярной проницаемости и может вызывать повреждение микрососудов, в первую очередь, катализируя протеолиз кадгерина эндотелиальных клеток [35]. На мышинной модели эндотоксемии, индуцированной липополисахаридом, лечение селективным ингибитором NE сивелестатом ослабляло повреждение эндотелия легких, уменьшая повреждение эндотелиального гликокаликса и сохраняя экспрессию тромбомодулина и синдекана 1 [36]. Также на мышинной модели и в исследованиях на человеческих эндотелиальных клетках было показано, что ингибирование NE с помощью сивелестата уменьшает повреждение эндотелия и регулирует воспалительную реакцию [37].

Результаты недавних исследований подтверждают теорию о корреляции тяжести состояния пациента при пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме с активностью НВЛ [38, 39]. Однако, несмотря на задокументированную протеолитическую активность, точный вклад НВЛ в развитие острого респираторного дистресс-синдрома в настоящее время не до конца ясен.

Острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (TRALI)

TRALI – форма острой легочной патологии, которая возникает в течение шести часов после переливания крови и не может быть объяснена другими факторами риска [40]. Считается, что основным механизмом развития TRALI являются активация и накопление нейтрофилов в легочных капиллярах в ответ на переливаемые компоненты крови [41]. Так, показано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов играют роль в патогенезе этого заболевания [42]. На мышинной модели TRALI определено, что аспирин снижает образование НВЛ и уменьшает количество тромбоцитов, связанных с НВЛ. Также обнаружено, что активация тромбоцитов человека с помощью агониста PAR-1 и пептида, активирующего рецептор тромбина, стимулирует устойчивое выделение НВЛ через

тромбоксан A2 [42]. Дальнейшее изучение механизмов стимуляции нетоза тромбоцитами позволило выявить зависимость от канонического сигнального пути Raf/MEK/ERK, который также имеет решающее значение для индуцированного РМА НАДФН-зависимого нетоза. Несмотря на сообщения о связи НВЛ с TRALI, в другом исследовании продемонстрировано, что истощение тромбоцитов не устраняет нетоз полностью и что вовлечение FcγR антинейтрофильными антителами было достаточно для стимулирования высвобождения НВЛ. Более того, введение ДНКазы эффективно предотвращало НВЛ-опосредованную острую дыхательную недостаточность только при ингаляционном введении, вероятно, из-за преимущественного накопления НВЛ в альвеолярных пространствах [43].

НВЛ, по-видимому, могут играть патогенную роль при TRALI – данные предварительных исследований показывают, что ингибирование НВЛ или их удаление могут улучшить результаты TRALI. Однако наличие противоречивых сообщений о конкретном вкладе активации тромбоцитов в НВЛ-опосредованное повреждение тканей при TRALI еще раз подчеркивает необходимость изучения молекулярных механизмов нетоза *in vivo*.

Сепсис

Основная цель выработки НВЛ – поиск и нейтрализация инфекционных агентов, инициировавших воспалительный процесс. Однако при сепсисе и септическом шоке высокая активность НВЛ помимо благотворного воздействия представляет собой ряд других проблем, связанных с развитием персистирующей органной и эндотелиальной недостаточностей, которые являются неотъемлемыми звеньями порочного круга нарушений регуляции иммунитета. При циркуляции антигенов в крови НВЛ и АФК поражают не только свою цель – опасный инфекционный агент, но и клетки, выстилающие эндотелий, повреждая гликокаликс и повышая сосудистую проницаемость [44].

В исследованиях по оценке роли НВЛ при сепсисе и септическом шоке экспериментальным животным вводили смертельные дозы липополисахарида, а затем оценивали динамику маркеров повреждения паренхиматозных органов (печеночные ферменты, креатинин), концентрацию точечных маркеров системного воспалительного ответа (интерлейкины, PAD4), активность нетоза. Также животные были поделены на две группы. Первой группе проводилась терапия, направленная на устранения признаков системного воспалительного ответа (санация очагов инфекции, введение антагонистов провоспалительных рецепторов), вторая группа была контрольной, таргетная терапия не проводилась. Отмечено, что в группах животных,

у которых полиорганное повреждение стремительно увеличивалось, концентрация маркеров нетоза в эпителиальных клетках кишечника также росла, приводя к накоплению АФК, отеку клеток и, как следствие, их апоптозу. В целом исследователи указали на прямую корреляцию тяжести течения заболелания и концентрации НВЛ [45, 46].

Все вышеперечисленное подтверждает многонаправленность нетоза в патогенезе сепсиса, септического шока, а также подчеркивает необходимость поиска целенаправленных способов коррекции этого процесса.

Методы диагностики активности нетоза

Так как явление нетоза относительно новое, общедоступных лабораторных тестов по его количественному определению в настоящее время практически нет. Выполнение необходимых исследований пока возможно только в специализированных лабораториях, поэтому разработка широкодоступных методов оценки крайне актуальна и активно ведется.

Так, наиболее доступным методом оценки нетоза представляется метод, предложенный Н.В. Гусаковой и коллегами. Суть метода заключается в стимуляции нейтрофильных гранулоцитов ферментами *S. aureus* с последующей оценкой количественного и качественного нейтрофильного ответа [47].

Существует и иной метод, без стимуляции гранулоцитов. В своей работе по оценке нетоза в неонатальном сепсисе Х.С. Хаертынов с коллегами прибегли к выделению непосредственно нейтрофилов из периферической крови. Выделенные структуры окрашивали раствором акридинового оранжевого и после проводили люминесцентную микроскопию с подсчетом НВЛ [48].

Преимуществами второго метода можно считать относительную простоту и доступность. Кроме того, данный способ позволяет проводить оценку нетоза в лабораториях, оснащенных для работы с ферментами патогенных микроорганизмов.

Разработка более доступных и совершенных методов оценки нетоза, наряду со способами его коррекции, является предстоящей задачей для научного сообщества и производителей.

Методы воздействия на активность НВЛ

Существует вариативность регуляции программы реакции нейтрофилов на воспаление:

- использование фармакологических препаратов, препятствующих запрограммированному апоптозу нейтрофилов с образованием НВЛ, но не снижающих возможность нейтрофилов к фагоцитозу, корригирование степени дисрегуляции нетоза;
- трансмиграция нейтрофилов с высвобождением НВЛ, способствующая высвобождению цито-

токсического содержимого из секреторных везикул и снижению порога активации нейтрофилов при их адгезии [48].

В терапии коморбидных пациентов со множественными органными повреждениями эти препараты используются не всегда ввиду их точечности. В ситуациях, когда нетоз начинает активно препятствовать терапии, внедряются в патофизиологические механизмы, возникает необходимость разрешать возникшую ситуацию здесь и сейчас, поскольку нет времени ждать отдаленного и косвенного эффекта фармакологических препаратов, чтобы не допустить ухудшения состояния пациента.

Перспективными представляются экстракорпоральные методы прямого удаления свободной внеклеточной ДНК из плазмы. Одним из таких методов является селективная плазмосорбция, которая представляет собой способ сорбционного удаления опасных веществ из крови и может быть направлена на свободную ДНК. Гистоны Н1.3, адсорбированные на поверхности сорбента, взаимодействуют только с внеклеточной ДНК, поэтому они идеально подходят для использования в качестве связующего звена на матриксе сорбента, добавляя высокую селективность адсорбции и не нанося вреда организму и поддерживающими нормальные иммунные процессы.

В ходе процедуры кровь пациента разделяется на плазму и форменные элементы. Насос прокачивает плазму через сорбционную колонку с молекулами гистона Н1.3 в составе сорбента. Сорбент связывает нейтрофильные ловушки, и очищенная плазма вместе с форменными элементами возвращается в кровоток.

Среди отечественных разработок заслуживает внимание сорбционная колонка «НуклеоКор» (ООО НПФ «ПОКАРД»), которая уже применяется в нескольких клиниках. Безопасность и терапевтическая эффективность была доказана в ряде доклинических испытаний. В ходе эксперимента из крови свиней с сепсисом за одну процедуру было удалено 98% нейтрофильных ловушек. Проявления септического шока были значительно менее выражены по сравнению с контрольными животными, кровь которых не подвергалась очистке. Также данная сорбционная колонка использовалась в пилотном клиническом исследовании, посвященном терапии системной красной волчанки у людей с положительным эффектом [49].

В отличие от фармакологических препаратов, которые воздействуют на концентрацию нейтрофилов, «НуклеоКор» удаляет НВЛ из кровотока, сохраняя при этом защитные функции организма. Проводимые в настоящее время и уже оконченные клинические исследования демонстрируют и продолжают демонстрировать эффективность «НуклеоКора» в снижении уровня внеклеточной ДНК

и улучшении функции почек у пациентов с острым почечным повреждением, вызванным различными заболеваниями, повышают выживаемость у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности, сепсисом и септическим шоком. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения эффективности и безопасности «НуклеоКора» в качестве метода лечения острого почечного повреждения, связанного с высоким уровнем внеклеточной ДНК [50].

Заключение

Изученные за последние десятилетия механизмы нейтрофильного ответа, которые в ряде клинических случаев способны значимо ухудшать состояние больного в критическом состоянии любой этиологии, требуют дальнейшего исследования. Поскольку использование искусственного кровообращения может быть одним из триггеров нетоза, исследование этого аспекта у больных кардиохирургического профиля видится целесообразным. Нетоз негативно влияет на исход заболевания за счет усугубления неотложных состояний, таких как острые органные повреждения, синдром полиорганной недостаточности и сепсис. Методы диагностики и терапии доступны только в опре-

деленных центрах. Активное внедрение способов выявления активности нейтрофилов и маркеров нетоза позволят таргетированно подходить к лечению таких пациентов. На данный момент фармакологические препараты, показавшие эффективность при проявлениях нетоза, играют лишь косвенную фармакинетическую роль, а препараты для изолированной коррекции нетоза не доступны во многих медицинских центрах. Тем не менее за последние годы разработаны и клинически апробируются устройства для экстракорпорального удаления НВЛ, что вызывает значительный научно-практический интерес, так как эффективность сорбции НВЛ в терапии нетоза является предметом будущих исследований.

Конфликт интересов

Д.Л. Шукевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Баев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Бабков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Шукевич Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук заведующий лабораторией анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Баев Тимофей Александрович, лаборант-исследователь лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

Бабков Владислав Анатольевич, врач-стажер отделения анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-9281-7730

Author Information Form

Shukevich Dmitry L., PhD, Head of the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Baev Timofey A., Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

Babkov Vladislav A., Trainee Physician at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-9281-7730

Вклад авторов в статью

ШДЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БТА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БВА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ShDL – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BTA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BVA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liew P.X., Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223-1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.
2. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(8):519-31. doi: 10.1038/nri3024.
3. Ярилин, А. А. Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
4. Chu H. T., Lin H., Tsao T. T., Chang C. F., Hsiao W. W., Yeh T. J., Chang C. M., Liu Y. W., Wang T. Y., Yang K. C., Chen T. J., Chen J. C., Chen K. C., Kao C. Y. Genotyping of human neutrophil antigens (HNA) from whole genome sequencing data. *BMC Med Genomics.* 2013;6:31. doi: 10.1186/1755-8794-6-31.
5. Mescher A.L. Junqueira's Basic Histology. Publisher: McGraw-Hill Medical, 2016.
6. Takei H., Araki A., Watanabe H., Ichinose A., Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol.* 1996;59(2):229-40. doi: 10.1002/jlb.59.2.229.
7. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. Москва : Изд-во РАМН, 2009. 203с.
8. Hoyer F.F., Nahrendorf M. Neutrophil contributions to ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 2017 Feb 14;38(7):465-472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx017.
9. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231-41. doi: 10.1083/jcb.200606027.
10. Sherer Y., Gorstein A., Fritzler M.J., Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(2):501-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002..
11. Zhu Y., Xia X., He Q., Xiao Q.A., Wang D., Huang M., Zhang X. Diabetes-associated neutrophil NETosis: pathogenesis and interventional target of diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1202463. doi: 10.3389/fendo.2023.1202463.
12. Pieterse E., Rother N., Yanginlar C., Gerretsen J., Boeltz S., Munoz LE, Herrmann M, Pickkers P, Hilbrands LB, van der Vlag J. Cleaved N-terminal histone tails distinguish between NADPH oxidase (NOX)-dependent and NOX-independent pathways of neutrophil extracellular trap formation. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1790-1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213223.
13. Villanueva E., Yalavarthi S., Berthier C.C., Hodgins J.B., Khandpur R., Lin A.M., Rubin C.J., Zhao W., Olsen S.H., Klinker M. et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011;187(1):538-552. doi: 10.4049/jimmunol.1100450.
14. Здравоохранение в России. 2023. М.:Стат.сб./Постат, 2023. 179 с.
15. Bahit M. C., Kochar A., Granger C. B. Post-myocardial infarction heart failure. *JACC. Heart Failure.* 2018;6(3):179-186. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.015
16. Packer M., Lam C. S. P., Lund L. H., Redfield M. M. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. *Circulation.* 2020;141(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996
17. Bonaventura A., Vecchié A., Abbate A., Montecucco F. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update. *Cells.* 2020;9:231. doi: 10.3390/cells9010231
18. Chen T., Li Y., Sun R., Hu H., Liu Y., Herrmann M., Zhao Y., Muñoz L.E. Receptor-Mediated NETosis on Neutrophils. *Front Immunol.* 2021;12:775267. doi: 10.3389/fimmu.2021.775267.
19. Bonaventura A., Liberale L., Carbone F., Vecchie A., Diaz-Canestro C., Camici G.G., Montecucco F., Dallegri F. The pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases. *Thromb Haemost.* 2018 Jan;118(1):6-27. doi: 10.1160/TH17-09-0630.
20. Su F., Moreau A., Savi M., Salvagno M., Annoni F., Zhao L., Xie K., Vincent J.L., Taccone F.S. Circulating Nucleosomes as a Novel Biomarker for Sepsis: A Scoping Review. *Biomedicines.* 2024;12(7):1385. doi: 10.3390/biomedicines12071385.
21. James P., Kaushal D., Beaumont Wilson R. NETosis in Surgery: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Ann Surg.* 2024;279(5):765-780. doi: 10.1097/SLA.0000000000006196.
22. Yang K., Gao R., Chen H., Hu J., Zhang P., Wei X., Shi J., Chen Y., Zhang L., Chen J. et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition. *Eur Heart J.* 2024;45(18):1662-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehae205.
23. Nunez J.H., Juan C., Sun Y., Hong J., Bancroft A.C., Hwang C., Medrano J.M., Huber A.K., Tower R.J., Levi B. Neutrophil and NETosis Modulation in Traumatic Heterotopic Ossification. *Ann Surg.* 2023;278(6):e1289-e1298. doi: 10.1097/SLA.0000000000005940.
24. Li R.H., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. *Front Vet Sci.* 2018; 5:291. doi: 10.3389/fvets.2018.00291.
25. Abrams S.T., Zhang N., Manson J., Liu T., Dart C., Baluwa F., Wang S.S., Brohi K., Kipar A., Yu W. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(2):160-169. doi: 10.1164/rccm.201206-1037OC.
26. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение. Аннaлы хирургии. 2013; 2:5-12.
27. Maisat W., Hou L., Sandhu S., Sin Y.C., Kim S., Pelt H.V., Chen Y., Emani S., Kong S.W., Emani S., Ibla J., Yuki K. Neutrophil extracellular traps formation is associated with postoperative complications in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery. *bioRxiv [Preprint].* 2023:2023.12.21.572768. doi: 10.1101/2023.12.21.572768.
28. Salazar-Gonzalez H., Zepeda-Hernandez A., Melo Z., Saavedra-Mayorga D.E., Echavarria R. Neutrophil Extracellular Traps in the Establishment and Progression of Renal Diseases. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):431. doi: 10.3390/medicina55080431.
29. Ham A., Rabadi M., Kim M., Brown K.M., Ma Z., D'Agati V., Lee H.T. Peptidyl arginine deiminase-4 activation exacerbates kidney ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(9):F1052-62. doi: 10.1152/ajprenal.00243.2014.
30. Raup-Konsavage W.M., Wang Y., Wang W.W., Feliars D., Ruan H., Reeves W.B. Neutrophil peptidyl arginine deiminase-4 has a pivotal role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int.* 2018;93(2):365-374. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.014.
31. Nakazawa D., Kumar S.V., Marschner J., Desai J., Holderied A., Rath L., Kraft F., Lei Y., Fukasawa Y., Moeckel G.W., Angelotti M.L., Liapis H., Anders H.J. Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1753-1768. doi: 10.1681/ASN.2016080925.
32. Stapels D.A., Geisbrecht B.V., Rooijackers S.H. Neutrophil serine proteases in antibacterial defense. *Curr Opin Microbiol.* 2015;23:42-8. doi: 10.1016/j.mib.2014.11.002.

33. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against candida albicans. *PloS Pathog* (2009) 5:e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639
34. Carden D, Xiao F, Moak C, Willis BH, Robinson-Jackson S, Alexander S. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins. *Am J Physiology-Heart Circulatory Physiol* (1998) 275:H385–92. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.2.H385
35. Suzuki K., Okada K., Takemura G., Takada C., Kuroda A., Yano H., Zaikokuji R., Morishita K., Tomita H., Oda K., et al. Neutrophil elastase damages the pulmonary endothelial glycocalyx in lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia. *Am J Pathol.* 2019;189(8):1526–35. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.05.002
36. Martinod K., Witsch T., Farley K., Gallant M., Remold-O'Donnell E., Wagner D.D. Neutrophil elastase-deficient mice form neutrophil extracellular traps in an experimental model of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemostasis.*(2016;14(3):551–8. doi: 10.1111/jth.13239
37. Ebrahimi F., Giaglis S., Hahn S., Blum C.A., Baumgartner C., Kutz A., van Breda S.V., Mueller B., Schuetz P., Christ-Crain M., Hasler P. Markers of neutrophil extracellular traps predict adverse outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2018;51(4):1701389. doi: 10.1183/13993003.01389-2017.
38. Vassallo A., Wood A.J., Subburayalu J., Summers C., Chilvers E.R. The counter-intuitive role of the neutrophil in the acute respiratory distress syndrome. *Br Med Bull.* 2019;131(1):43-55. doi: 10.1093/bmb/ldz024.
39. Clancy D.M., Sullivan G.P., Moran H.B.T., Henry C.M., Reeves E.P., McElvaney N.G., Lavelle E.C., Martin S.J. Extracellular Neutrophil Proteases Are Efficient Regulators of IL-1, IL-33, and IL-36 Cytokine Activity but Poor Effectors of Microbial Killing. *Cell Rep.* 2018;22(11):2937-2950. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.062.
40. Toy P., Lowell C. TRALI - definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21(2):183–93. doi: 10.1016/j.bpa.2007.01.003
41. Rebetz J., Semple J.W., Kapur R. The Pathogenic Involvement of Neutrophils in Acute Respiratory Distress Syndrome and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfus Med Hemother.* 2018;45(5):290-298. doi: 10.1159/000492950.
42. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., Nguyen J.X., Marques M.B., Monestier M., Toy P., Werb Z., Looney M.R. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2012;122(7):2661-71. doi: 10.1172/JCI61303.
43. Hakkim A., Fuchs T.A., Martinez N.E., Hess S., Prinz H., Zychlinsky A., Waldmann H. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. *Nat Chem Biol.* 2011;7(2):75-7. doi: 10.1038/nchembio.496.
44. Ma Y., Yang X., Chatterjee V., Meegan J.E., Beard R.S.Jr., Yuan S.Y. Role of Neutrophil Extracellular Traps and Vesicles in Regulating Vascular Endothelial Permeability. *Front Immunol.* 2019;10:1037. doi: 10.3389/fimmu.2019.01037.
45. Sun S., Duan Z., Wang X., Chu C., Yang C., Chen F., Wang D., Wang C., Li Q., Ding W. Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Death Dis.* 2021;12(6):606. doi: 10.1038/s41419-021-03896-1.
46. Гусакова Н., Ярец Ю., Гомоляко А NET: охота продолжается. *Наука и инновации.* 2017; 4(170): 68-72.
47. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Галина Г.В., Бойчук С.В., Донцова Н.В. Выраженность нетоза при неонатальном сепсисе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(5):164-168. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-164-168.
48. Ostafin M., Pruchniak M.P., Ciepiela O., Reznick A.Z., Demkow U. Different procedures of diphenyleneiodonium chloride addition affect neutrophil extracellular trap formation. *Anal Biochem.* 2016;509:60-66. doi: 10.1016/j.ab.2016.05.003.
49. Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК, Николаева ЕВ, Никишина НЮ, Абдуллин ЕТ, Решетняк ТМ, Зоткин ЕГ, Лила АМ. Первый клинический опыт применения селективной плазмасорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2024;18(2):75-80. doi:10.14412/1996-7012-2024-2-75-80
50. Асвани Э. Внеклеточные нейтрофильные ловушки – новая мишень для лечебного афереза: доклинические исследования, первые клинические данные и перспективы для использования. В *Лечебный гемферез и экстракорпоральная гемокоррекция: достижения и надежды: материалы VI конференции Национального общества специалистов в области гемфереза и экстракорпоральной гемокоррекции.* Санкт-Петербург, 2023

REFERENCES

1. Liew P.X., Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223-1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.
2. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(8):519-31. doi: 10.1038/nri3024.
3. Yarilin A. A. *Immunologiya.* Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russian)
4. Chu H. T., Lin H., Tsao T. T., Chang C. F., Hsiao W. W., Yeh T. J., Chang C. M., Liu Y. W., Wang T. Y., Yang K. C., Chen T. J., Chen J. C., Chen K. C., Kao C. Y. Genotyping of human neutrophil antigens (HNA) from whole genome sequencing data. *BMC Med Genomics.* 2013;6:31. doi: 10.1186/1755-8794-6-31.
5. Mescher A.L. *Junqueira's Basic Histology.* Publisher: McGraw-Hill Medical, 2016.
6. Takei H., Araki A., Watanabe H., Ichinose A., Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol.* 1996;59(2):229-40. doi: 10.1002/jlb.59.2.229.
7. Dolgushin I. I., Andreeva Yu. S., Savochkina A. Yu. *Neitrofil'nye vneketochnye lovushki i metody otsenki funktsional'nogo statusa neitrofilov.* Moscow: Izd-vo RAMN, 2009 (In Russian)
8. Hoyer F.F., Nahrendorf M. Neutrophil contributions to ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 2017 Feb 14;38(7):465-472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx017.
9. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231-41. doi: 10.1083/jcb.200606027.
10. Sherer Y., Gorstein A., Fritzler M.J., Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(2):501-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002.

11. Zhu Y., Xia X., He Q., Xiao Q.A., Wang D., Huang M., Zhang X. Diabetes-associated neutrophil NETosis: pathogenesis and interventional target of diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1202463. doi: 10.3389/fendo.2023.1202463.
12. Pieterse E, Rother N, Yanginlar C, Gerretsen J, Boeltz S, Munoz LE, Herrmann M, Pickkers P, Hilbrands LB, van der Vlag J. Cleaved N-terminal histone tails distinguish between NADPH oxidase (NOX)-dependent and NOX-independent pathways of neutrophil extracellular trap formation. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1790-1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213223.
13. Villanueva E., Yalavarthi S., Berthier C.C., Hodgins J.B., Khandpur R., Lin A.M., Rubin C.J., Zhao W., Olsen S.H., Klinker M. et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187(1):538–552. doi: 10.4049/jimmunol.1100450.
14. Zdravookhranenie v Rossii. 2023. Moscow: Stat.sb./Rosstat, 2023. (In Russian)
15. Bahit M. C., Kochar A., Granger C. B. Post-myocardial infarction heart failure. *JACC. Heart Failure*. 2018;6(3):179–186. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.015
16. Packer M., Lam C. S. P., Lund L. H., Redfield M. M. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. *Circulation*. 2020;141(1):4–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996
17. Bonaventura A., Vecchié A., Abbate A., Montecucco F. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update. *Cells*. 2020;9:231. doi: 10.3390/cells9010231
18. Chen T., Li Y., Sun R., Hu H., Liu Y., Herrmann M., Zhao Y., Muñoz L.E. Receptor-Mediated NETosis on Neutrophils. *Front Immunol*. 2021;12:775267. doi: 10.3389/fimmu.2021.775267.
19. Bonaventura A., Liberale L., Carbone F., Vecchie A., Diaz-Canestro C., Camici G.G., Montecucco F., Dallegri F. The pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases. *Thromb Haemost*. 2018 Jan;118(1):6–27. doi: 10.1160/TH17-09-0630.
20. Su F., Moreau A., Savi M., Salvagno M., Annoni F., Zhao L., Xie K., Vincent J.L., Taccone F.S. Circulating Nucleosomes as a Novel Biomarker for Sepsis: A Scoping Review. *Biomedicines*. 2024;12(7):1385. doi: 10.3390/biomedicines12071385.
21. James P., Kaushal D., Beaumont Wilson R. NETosis in Surgery: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Ann Surg*. 2024;279(5):765–780. doi: 10.1097/SLA.00000000000006196.
22. Yang K., Gao R., Chen H., Hu J., Zhang P., Wei X., Shi J., Chen Y., Zhang L., Chen J. et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition. *Eur Heart J*. 2024;45(18):1662–1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehae205.
23. Nunez J.H., Juan C., Sun Y., Hong J., Bancroft A.C., Hwang C., Medrano J.M., Huber A.K., Tower R.J., Levi B. Neutrophil and NETosis Modulation in Traumatic Heterotopic Ossification. *Ann Surg*. 2023;278(6):e1289–e1298. doi: 10.1097/SLA.00000000000005940.
24. Li R.H., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. *Front Vet Sci*. 2018; 5:291. doi: 10.3389/fvets.2018.00291.
25. Abrams S.T., Zhang N., Manson J., Liu T., Dart C., Baluwa F., Wang S.S., Brohi K., Kipar A., Yu W. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):160–169. doi: 10.1164/rccm.201206-1037OC.
26. Averina T.B. Extracorporeal circulation. *Annaly khirurgii*. 2013; 2: 5–12. (In Russian)
27. Maisat W., Hou L., Sandhu S., Sin Y.C., Kim S., Pelt H.V., Chen Y., Emani S., Kong S.W., Emani S., Ibla J., Yuki K. Neutrophil extracellular traps formation is associated with postoperative complications in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery. *bioRxiv [Preprint]*. 2023;2023.12.21.572768. doi: 10.1101/2023.12.21.572768.
28. Salazar-Gonzalez H., Zepeda-Hernandez A., Melo Z., Saavedra-Mayorga D.E., Echavarria R. Neutrophil Extracellular Traps in the Establishment and Progression of Renal Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):431. doi: 10.3390/medicina55080431.
29. Ham A., Rabadi M., Kim M., Brown K.M., Ma Z., D'Agati V., Lee H.T. Peptidyl arginine deiminase-4 activation exacerbates kidney ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(9):F1052–62. doi: 10.1152/ajprenal.00243.2014.
30. Raup-Konsavage W.M., Wang Y., Wang W.W., Feliers D., Ruan H., Reeves W.B. Neutrophil peptidyl arginine deiminase-4 has a pivotal role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int*. 2018;93(2):365–374. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.014.
31. Nakazawa D., Kumar S.V., Marschner J., Desai J., Holderied A., Rath L., Kraft F., Lei Y., Fukasawa Y., Moeckel G.W., Angelotti M.L., Liapis H., Anders H.J. Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1753–1768. doi: 10.1681/ASN.2016080925.
32. Stapels D.A., Geisbrecht B.V., Rooijackers S.H. Neutrophil serine proteases in antibacterial defense. *Curr Opin Microbiol*. 2015;23:42–8. doi: 10.1016/j.mib.2014.11.002.
33. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against candida albicans. *PLoS Pathog* (2009) 5:e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639
34. Carden D, Xiao F, Moak C, Willis BH, Robinson-Jackson S, Alexander S. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins. *Am J Physiology-Heart Circulatory Physiol* (1998) 275:H385–92. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.2.H385
35. Suzuki K., Okada H., Takemura G., Takada C., Kuroda A., Yano H., Zaikokuji R., Morishita K., Tomita H., Oda K., et al. Neutrophil elastase damages the pulmonary endothelial glycocalyx in lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia. *Am J Pathol*. 2019;189(8):1526–35. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.05.002
36. Martinod K., Witsch T., Farley K., Gallant M., Remold-O'Donnell E., Wagner D.D. Neutrophil elastase-deficient mice form neutrophil extracellular traps in an experimental model of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemostasis*. (2016;14(3):551–8. doi: 10.1111/jth.13239
37. Ebrahimi F., Giaglis S., Hahn S., Blum C.A., Baumgartner C., Kutz A., van Breda S.V., Mueller B., Schuetz P., Christ-Crain M., Hasler P. Markers of neutrophil extracellular traps predict adverse outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1701389. doi: 10.1183/13993003.01389-2017.
38. Vassallo A., Wood A.J., Subburayalu J., Summers C., Chilvers E.R. The counter-intuitive role of the neutrophil in the acute respiratory distress syndrome. *Br Med Bull*. 2019;131(1):43–55. doi: 10.1093/bmb/ldz024.
39. Clancy D.M., Sullivan G.P., Moran H.B.T., Henry C.M., Reeves E.P., McElvaney N.G., Lavelle E.C., Martin S.J. Extracellular Neutrophil Proteases Are Efficient Regulators of IL-1, IL-33, and IL-36 Cytokine Activity but Poor Effectors of Microbial Killing. *Cell Rep*. 2018;22(11):2937–2950. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.062.
40. Toy P., Lowell C. TRALI - definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best Pract Res Clin*

- Anaesthesiol. 2007; 21(2):183–93. doi: 10.1016/j.bpa.2007.01.003
41. Rebetz J., Semple J.W., Kapur R. The Pathogenic Involvement of Neutrophils in Acute Respiratory Distress Syndrome and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfus Med Hemother.* 2018;45(5):290–298. doi: 10.1159/000492950.
42. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., Nguyen J.X., Marques M.B., Monestier M., Toy P., Werb Z., Looney M.R. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2012;122(7):2661–71. doi: 10.1172/JCI61303.
43. Hakkim A., Fuchs T.A., Martinez N.E., Hess S., Prinz H., Zychlinsky A., Waldmann H. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. *Nat Chem Biol.* 2011;7(2):75–7. doi: 10.1038/nchembio.496.
44. Ma Y., Yang X., Chatterjee V., Meegan J.E., Beard R.S.Jr., Yuan S.Y. Role of Neutrophil Extracellular Traps and Vesicles in Regulating Vascular Endothelial Permeability. *Front Immunol.* 2019;10:1037. doi: 10.3389/fimmu.2019.01037.
45. Sun S., Duan Z., Wang X., Chu C., Yang C., Chen F., Wang D., Wang C., Li Q., Ding W. Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Death Dis.* 2021;12(6):606. doi: 10.1038/s41419-021-03896-1.
46. Husakova N., Yarets Yu., Hamaliaka A. Net: the hunt goes on. *Nauka i innovatsii.* 2017; 4(170): 68–72. (In Russian)
47. Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Galina G.V., Boychuk S.V., Dontsova N.V. The severity of netosis in patients with neonatal sepsis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(5):164–168. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-164-168. (In Russian)
48. Ostafin M., Pruchniak M.P., Ciepiela O., Reznick A.Z., Demkow U. Different procedures of diphenyleneiodonium chloride addition affect neutrophil extracellular trap formation. *Anal Biochem.* 2016;509:60–66. doi: 10.1016/j.ab.2016.05.003.
49. Aseeva E.A., Pokrovskii N.S., Soloviev S.K., Nikolaeva E.V., Nikishina N.Yu., Abdullin E.T., Reshetnyak T.M., Zotkin E.G., Lila A.M. The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2024; 18(2):75–80. doi:10.14412/1996-7012-2024-2-75-80 (In Russian)
50. Asvani Je. Vnekletochnye nejtrofil'nye lovushki – novaja mislen' dlja lechebnogo afereza: doklinicheskie issledovaniya, pervye klinicheskie dannye i perspektivy dlja ispol'zovaniya. V Lechebnyj gemaferez i jekstrakorporal'naja gemokorrekcija: dostizheniya i nadezhdy: materialy VI konferencii Nacional'nogo obshhestva specialistov v oblasti gemafereza i jekstrakorporal'noj gemokorrekcii. Sankt-Peterburg, 2023. (In Russian)

Для цитирования: Шукевич Д.Л., Баев Т.А., Бабков В.А. Роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в развитии патологических состояний у кардиохирургических больных: методы диагностики и коррекции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(4S): 230–240. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-230-240

To cite: Shukevich D.L., Baev T.A., Babkov V.A. The role of neutrophil extracellular traps in the development of pathological conditions in cardiac surgery patients: diagnostic and correction methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4S): 230–240. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-230-240
