

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

PHYSIOPATHOLOGY

УДК 616.155.34; 616.98 : 578.834.1

doi: 10.21685/2072-3032-2024-1-18

Роль нейтрофилов в патогенезе COVID-19 (обзор литературы)

Л. А. Ащина¹, Н. И. Баранова², Н. И. Микуляк³, Д. И. Журавлёв⁴

^{1,2}Пензенский институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия

^{3,4}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹pushino2008@yandex.ru, ²baranova.nadezhda.2014@mail.ru,

³normphys@mail.ru, ⁴denis9447@mail.ru

Аннотация. COVID-19 – это инфекционное заболевание, которое варьирует от обычной простуды до тяжелой интерстициальной пневмонии, дыхательной недостаточности и септического шока. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 характеризуются дисфункцией иммунного ответа, при этом нейтрофилы могут усиливать патологическое повреждение или контролировать другие подмножества клеток. Несмотря на стремительное изучение всех звеньев иммунной системы у больных COVID-19, остается много неизвестных критических особенностей нейтрофилов в борьбе с вирусными инфекциями. В данной статье проведен обзор роли нейтрофилов в патогенезе COVID-19 с акцентом на высвобождение нейтрофильных ловушек, гетерогенности нейтрофилов, а также механизмы участия в иммунотромбозе. Знания, обобщенные в данном исследовании, должны помочь в интеграции биологии нейтрофилов для разработки новых и более эффективных методов терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, нейтрофилы, нейтрофильные ловушки, гетерогенность нейтрофилов, тромбовоспаление

Финансирование: статья выполнена при финансовой поддержке государственного задания «Разработка персонализированных алгоритмов прогнозирования тяжелых форм COVID-19 на основе иммуногенетических биомаркеров с целью оптимизации патогенетической терапии и улучшения исходов заболевания» № 123021300244-8 от 13.02.2023.

Для цитирования: Ащина Л. А., Баранова Н. И., Микуляк Н. И., Журавлёв Д. И. Роль нейтрофилов в патогенезе COVID-19 (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 1. С. 178–193. doi: 10.21685/2072-3032-2024-1-18

The role of neutrophils in the pathogenesis of COVID-19 (literature review)

L.A. Ashchina¹, N.I. Baranova², N.I. Mikulyak³, D.I. Zhuravlev⁴

^{1,2}Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State
Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education

© Ащина Л. А., Баранова Н. И., Микуляк Н. И., Журавлёв Д. И., 2024. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

“Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russia

^{3,4}Penza State University, Penza, Russia

¹pushino2008@yandex.ru, ²baranova.nadezhda.2014@mail.ru,

³normphys@mail.ru, ⁴denis9447@mail.ru

Abstract. COVID-19 is an infectious disease that ranges from the common cold to severe interstitial pneumonia, respiratory failure and septic shock. Patients with severe COVID-19 are characterized by a dysfunctional immune response, whereby neutrophils may amplify pathological damage or control other cell subsets. Despite the rapid study of all parts of the immune system in COVID-19 patients, there remain many unknown critical features of neutrophils in the control of viral infections. This article reviews the role of neutrophils in the pathogenesis of COVID-19 with emphasis on the release of neutrophil traps, neutrophil heterogeneity, and mechanisms involved in immunothrombosis. The knowledge summarized in this study should help integrate neutrophil biology to develop new and more effective COVID-19 therapies.

Keywords: COVID-19, neutrophils, neutrophil traps, neutrophil heterogeneity, thrombosis

Financing: the article was financed by the state task “Development of personalized algorithms for predicting severe forms of COVID-19 based on immunogenetic biomarkers in order to optimize pathogenetic therapy and improve disease outcomes” No. 123021300244-8 dated 02/13/2023.

For citation: Ashchina L.A., Baranova N.I., Mikulyak N.I., Zhuravlev D.I. The role of neutrophils in the pathogenesis of COVID-19 (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2024;(1):178–193. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2024-1-18

Введение

В 2019 г. вирус SARS-CoV-2 вызвал респираторное заболевание – COVID-19, которое характеризовалось высокой контагиозностью и было объявлено пандемией [1]. Клинические симптомы заболевания, а также осложнения и исход варьировали от бессимптомного течения до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти [2]. Исследования доказали важную роль в патогенезе COVID-19 иммунных нарушений, в частности в системе врожденного иммунитета. Нейтрофилы являются одними из первых клеток, рекрутируемых во время инфекции, было доказано их значение при вирусных заболеваниях. За счет повышенного образования нейтрофилов низкой плотности, нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), а также процессов иммунотромбоза показана важная роль нейтрофильных гранулоцитов в патогенетических механизмах COVID-19 [3]. Кроме того, известно, что неконтролируемая активация врожденного иммунитета запускает цитокиновый шторм. Все указанные процессы тесно взаимосвязаны с тяжестью и неблагоприятным прогнозом у пациентов с COVID-19 [4]. Изучение механизмов повышения количества нейтрофилов, их аномальной активации, участия в процессах воспаления и тромбоза и инфильтрации легочной ткани у больных COVID-19 внесет ясность в понимание прогрессирования заболевания и его исхода, а также возможное применение таргетной терапии, направленной на образование нейтрофилов и НВЛ.

Нейтрофилы – первые клетки врожденного иммунитета в борьбе с инфекциями

Нейтрофилы – это клетки врожденного иммунитета, которые составляют до 70 % от числа всех лейкоцитов в кровотоке человека [5]. Играя ведущую роль во врожденном иммунитете, данные клетки одни из первых выступают в борьбе с инфекциями [6]. Ранее считалось, что нейтрофилы в первую очередь функционируют как непосредственные иммунные защитники от бактериальных и грибковых патогенов [7]. Однако в последние годы была доказана их важная роль при вирусных инфекциях – за счет высвобождения НВЛ и выработки цитокинов для ограничения репликации вирусов [6, 8]. Известно, что клеточная мембрана нейтрофила экспрессирует сложный набор рецепторов и молекул, включая иммуноглобулины, мембранные молекулы других клеток и цитокины [9]. Помимо перемещения к местам инфекции для фагоцитирования вирусов, нейтрофилы могут инициировать, увеличивать или подавлять эффекторные процессы адаптивного иммунитета, способствуя двунаправленному перекрестному взаимодействию с Т-клетками [10, 11]. После острого воспаления, возникающего в результате иммунологических процессов, таких как вирусные инфекции, нейтрофилы с пониженной экспрессией CD62L ослабляют миграцию Т-клеток через хемокиновый градиент CXCL11, высвобождая H_2O_2 в иммунологический синапс [12]. Таким образом, нейтрофилы, обнаружившие вирусные антигены, могут направляться в дренирующие лимфатические узлы, выступая в роли антигенпрезентирующих клеток [13]. Во время инфекции патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), такие как липополисахарид (ЛПС), липотейхоевая кислота, белки, рибонуклеиновая кислота (РНК) и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), высвобождаются и распознаются иммунной системой, которая затем связывается с различными рецепторами распознавания патогенов, чтобы инициировать рекрутирование нейтрофилов к месту повреждения тканей [14]. Активированные нейтрофилы могут высвобождать ряд провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерферон- γ (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [15, 16]. Эти медиаторы играют решающую роль в привлечении других иммунных клеток к месту инфекции. Однако чрезмерная активация нейтрофилов может приводить к окислительному стрессу, местному и системному воспалению и последующему повреждению эндотелия капилляров, способствуя увеличению частоты тромботических событий [17].

Нейтрофилы и COVID-19

Патофизиологические механизмы тяжелого течения COVID-19 характеризуются изменением численности, фенотипа и функциональности нейтрофилов. В исследованиях было показано, что у пациентов с данным заболеванием отмечается значительный рост количества нейтрофилов, особенно при тяжелом или крайне тяжелом течении, по сравнению с больными легкой и средней степени тяжести [18]. Далее в научных работах появились данные об использовании показателя соотношения нейтрофилы/лимфоциты в качестве независимого предиктора тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 [19, 20]. В исследованиях было доказано, что пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии, имели самое низкое количе-

ство лимфоцитов, самое высокое количество нейтрофилов и показатель соотношения нейтрофилы/лимфоциты по сравнению с негоспитализованными больными [19–21]. Кроме того, отмечается повышенное количество нейтрофилов не только в периферической крови, но и в поврежденных тканях, а именно в эпителии носоглотки и в более дистальных отделах легкого [22, 23]. Проведенный анализ связал изменение количества нейтрофилов с изменениями на уровне экспрессии генов и с увеличением количества предзрелых/незрелых нейтрофилов, повышенными у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [24]. Кроме того, было показано, что для тяжелой формы COVID-19 были характерны два зрелых кластера нейтрофилов, которые напоминали фенотипы гранулоцитарных миелоидных клеток-супрессоров (МДСК) и нейтрофилов PD-L1 [25, 26]. Было доказано, что МДСК-подобные нейтрофилы у пациентов с COVID-19 ингибировали пролиферацию Т-клеток и продукцию ИФН γ , что согласуется с данными о более низких уровнях продукции ИФН γ лимфоцитами у больных с тяжелой формой COVID-19 [27, 28]. Кластерный анализ данных проточной цитометрии образцов цельной крови пациентов с данным заболеванием подтвердил гетерогенность нейтрофилов и специфические изменения на уровне белка. Тяжелая форма COVID-19 связана с резким увеличением популяций незрелых нейтрофилов, определяемых экспрессией CD11b, CD16, CD24, CD34 и CD38 и проявляющих признаки недавней активации. Кроме того, выделенная фракция нейтрофилов низкой плотности (LDN) была характерна для пациентов с COVID-19 с тяжелым течением. Отмечается, что нейтрофилы данной фракции имеют более низкую гранулярность. При этом функциональный анализ не показал изменения фагоцитарной активности нейтрофилов из периферической крови у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19. Тем не менее продукция активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами при инкубации со стимулирующими агентами была значительно снижена у больных тяжелой формой, по сравнению с пациентами с легкой формой или контрольной группой [29]. Проведенные многочисленные исследования доказывают повышенную способность у больных с COVID-19 к формированию НВЛ, что положительно коррелировало с тяжестью заболевания [30]. Данный процесс может быть обусловлен различными субпопуляциями нейтрофилов или медиаторами воспаления в кровотоке. Возникающий при тяжелых формах COVID-19 иммунотромбоз может привести к окклюзии микрососудов в легких, вызывая гибель клеток на пораженных участках, способствуя ухудшению дыхательной функции органа. Вследствие этого гипоксия может способствовать активации нейтрофилов, способствуя возникновению порочного круга реактивности нейтрофилов в поврежденной легочной ткани.

Гетерогенность нейтрофилов

В последних исследованиях все чаще признается гетерогенность нейтрофилов, которые имеют различия по фенотипам, морфологии и функциям [31]. Так, были идентифицированы различные подгруппы, включающие стадии созревания и различные состояния клеточной активации. В частности, гранулоцитарно-моноцитарные клетки-предшественники были описаны как гетерогенная смесь, состоящая из популяции нейтрофилов-предшественников, называемых пронеитрофилами (pro-Neu)

(CD81CD43CD15CD63CD66b), которые последовательно дифференцируются в предшественников линии (pre-Neu) (CD11bCD66bCD101CD45d), незрелых нейтрофилов (CD11bCD66bCD101CD10CD16) и зрелых нейтрофилов (CD11bCD66bCD101CD10CD16) [29, 32]. Зрелые нейтрофилы, циркулирующие в рамках гомеостаза, подразделяются на три различные подгруппы: гомеостатические, которые образуют большинство, старые, и нейтрофилы, связанные с интерферон-стимулированными генами [33].

Кроме того, нейтрофилы можно разделить на два различных фенотипа в зависимости от их плотности: нейтрофилы нормальной плотности и низкой – LDN. В то время как нейтрофилы нормальной плотности, как правило, более зрелые с более высоким содержанием гранул и обнаруживаются во фракции гранулоцитов в градиенте плотности Фиколла, LDN более незрелые, содержат меньше предварительно сформированных гранул и обнаруживаются в моноклеарной фракции. Предполагают, что LDN возникают в результате активации и дегрануляции зрелых нейтрофилов или высвобождения незрелых нейтрофилов из костного мозга. Функционально их можно разделить на иммуносупрессивные, также известные как гранулоцитарные миелоидные клетки-супрессоры (Г-МДСК), и провоспалительные [34]. В работе L. E. Cabrera и соавторов было выявлено повышение количества фракции LDN в крови пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми, а также корреляция с тяжестью заболевания. В свою очередь в зависимости от экспрессии поверхностных маркеров фракцию LDN можно разделить на четыре отдельные подгруппы: CD33CD16CD11b, CD33CD16CD11b, CD33^{++/-}CD16CD11b^{+/+/-/низкий} и CD33CD16CD11b^{++/-/низкий}, которые представляют собой различные стадии созревания в развитии гранулоцитов, включая промиелоциты, миелоциты, полосы и зрелые гранулоциты. Кроме того, исследователи показали, что эти субпопуляции LDN обладают иммуносупрессивными способностями и могут способствовать нарушению лимфоцитарного ответа во время острой инфекции при COVID-19 [35]. Современные исследования подтверждают мнение о том, что LDN состоят из активированных зрелых нейтрофилов и многочисленных незрелых нейтрофилов [34, 36], которые могут быть обнаружены не только в циркулирующей крови, но и бронхоальвеолярном лаваже [37]. Важно отметить, что A. Obermayer и соавторы обнаружили, что LDN особенно склонны к спонтанному образованию НВЛ, в первую очередь способствуя повреждению легких, связанному с COVID-19, включая сосудистую обструкцию [38]. A. J. Wilk и соавторы обнаружили у пациентов с COVID-19 с ОРДС в крови популяцию нейтрофилов, которые экспрессировали гены, кодирующие белки гранул нейтрофилов, но не экспрессировали гены, кодирующие канонические маркеры нейтрофилов, такие как CXCR2, что согласуется с тем, что они являются незрелыми нейтрофилами, и означает появление новой популяции нейтрофилов у пациентов с SARS-CoV-2 [39]. J. Schulte-Schrepping и соавторы комбинировали секвенирование одноклеточной РНК и одноклеточную протеомику моноклеарных клеток цельной крови и периферической крови, идентифицируя отдельные популяции незрелых нейтрофилов низкой плотности у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Их анализ выявил восемь кластеров нейтрофилов, которые были разделены на незрелые (про- и пренеутрофилы) (CD81SPN, FUT4, CD63, CEACAM8, ITGAM, CD10) или зрелые нейтрофилы (CXCR2, FCGR2A-CD32, FCGR1A-CD64 или MME-CD10). В большинстве кластеров

экспрессировались высокие уровни генов, кодирующих алармины S100A8 и S100A9, гены, отвечающие за формирование внеклеточной ловушки нейтрофилов и гены, участвующие в ингибировании активации Т-клеток [29]. Несмотря на ограниченные знания о соответствующем вкладе зрелых и незрелых нейтрофилов в иммунный ответ и их отличительных особенностях, клинический интерес к этим клеткам растет из-за их все более очевидной корреляции с тяжестью заболевания и ответом на лечение при многих патологиях [40].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки

Нейтрофилы могут создавать сложную сеть ДНК, называемую НВЛ. Процесс нетоза – это высвобождение паутинообразных структур нуклеиновых кислот, обернутых гистонами, которые задерживают вирусные частицы [41]. Доказано, что процесс нетоза играет важную роль в ответе на вирусные заболевания, тем самым защищая хозяина во время вирусного ответа путем захвата и уничтожения отдельных патогенов [42]. Ряд стимулов, включая токсические факторы, вирусы и провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и IL-8, могут заставить нейтрофилы высвобождать НВЛ. Нетоз обусловлен производством АФК и включает высвобождение ядерного хроматина, высланного эффекторными белками, и активацию пептидил аргинин дейминазы IV типа (PAD4). После стимуляции ядерная оболочка нейтрофила распадается, чтобы обеспечить смешивание хроматина с гранулярными белками. Миелопероксидаза (МРО) и нейтрофильная эластаза (NE) стимулируют конденсацию хроматина и разрушают гистоны [43]. В присутствии гиперцитруллинирования гистонов PAD4 опосредует деконденсацию хроматина, и ДНК-белковые комплексы высвобождаются внеклеточно в виде НВЛ. Чрезмерная продукция НВЛ вызывает повреждение легочной ткани ферментами, такими как NE и МРО. Неконтролируемая продукция НВЛ коррелирует с тяжестью заболевания и распространением повреждения легких. Так, во время обострения хронической обструктивной болезни легких продукция НВЛ увеличивается у людей с острой дыхательной недостаточностью и у пациентов с ОРДС [44]. Кроме того, L. Zhu и соавторы отметили, что производство НВЛ положительно коррелирует с синдромами множественной органной дисфункции [45]. F. P. Veras и соавторы исследовали потенциально вредную функцию НВЛ в патофизиологии 32 госпитализированных тяжелых пациентов с COVID-19 и обнаружили, что уровни НВЛ увеличиваются в трахеальном аспирате и плазме пациентов с COVID-19, а их нейтрофилы естественным образом производят более значительные концентрации НВЛ [46]. Протеомный анализ выявил связь между содержанием гранул, способностью к образованию НВЛ и тяжестью и частотой встречаемости респираторной недостаточности у пациентов с пневмонией. Интересно, что повышенный уровень компонентов НВЛ, включая цитруллинированные гистоны, внеклеточную ДНК и комплексы миелопероксидазы, также наблюдались у пациентов с COVID-19 [47]. Также было сделано предположение, что NE, дезоксирибонуклеаза (ДНКаз) и НВЛ участвуют в раннем и позднем прогрессировании COVID-19 [48]. Значительное повышение NE и НВЛ при тяжелом течении COVID-19 может быть обусловлено активацией нейтрофилов через путь IL-8/CXCR2 и связано с системным полиорганным поражением, включая по-

вреждение легких, сердечно-сосудистую систему и почечную недостаточность у пациентов с COVID-19. Было отмечено, что уровни NE выше 593 нг/мл являлись независимым предиктором полиорганного поражения. Кроме того, повышенный уровень НВЛ связан с повышенной тяжестью COVID-19 и способствует повреждению легких и тромбозу микрососудов [49]. Так, L. Nicolai и соавторы отметили, что при COVID-19 в почках, легких и сердце обнаруживаются воспалительные микрососудистые тромбы, содержащие НВЛ, связанные с фибрином и тромбоцитами. В крови у пациентов с COVID-19 наблюдаются агрегаты нейтрофилов и тромбоцитов и различная картина активации тромбоцитов и нейтрофилов, которая изменяется с тяжестью заболевания [50]. В работе Д. В. Кассиной и соавторов было показано, что увеличение процента НВЛ в мазках цельной крови более 16 % может служить критерием негативного прогноза течения заболевания и риска летального исхода COVID-19 [51]. Поэтому процесс нетоза, индуцированный вирусом SARS-CoV-2, может работать, с одной стороны, как эффективный способ для захвата вируса, а с другой – вызывать воспалительные процессы, приводящие к повреждению жизненно важных органов.

Нейтрофилы и тромбоз

Важной характеристикой COVID-19 является повышенный риск тромбоза [52]. Хотя точные механизмы, лежащие в основе тромбоза при COVID-19, до сих пор до конца не изучены, подчеркивается участие нейтрофилов в тромбовоспалении [53]. Основываясь на роли НВЛ при других заболеваниях, ученые предположили, что образование НВЛ может быть связано с тромботическими событиями и у пациентов с COVID-19 [54]. Исследования показали, что НВЛ могут способствовать образованию тромбоза тромбозависимым образом через такие механизмы, как адгезия и активация тромбоцитов, связывание клеток с фибриногеном и фактором Виллебранда и прямая активация коагуляционного каскада. Помимо влияния на первичный гемостаз, НВЛ также способствуют локальной продукции тромбина, тем самым увеличивая вероятность образования тромбов [55, 56]. Кроме того, НВЛ могут инициировать тромбоз, активируя внешний путь через продукцию тканевого фактора (ТФ) и контактный путь через активацию фактора свертывания крови XII (FXII) [57]. С. Т. Ammollo и соавторы обнаружили, что избыточные внеклеточные гистоны, ассоциированные с НВЛ, обладают протромботической активностью, ингибируя тромбин-зависимую активацию белка C, что приводит к увеличению продукции тромбина [58]. Также НВЛ тесно связаны с тромботическими событиями, такими как тромбоз глубоких вен, инфаркт миокарда и тромботическая микроангиопатия. Было обнаружено, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 высокие уровни ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (tPA) в плазме тесно связаны с количеством и активацией нейтрофилов. Взаимодействие между активированными нейтрофилами, тромбоцитами и коагуляционным каскадом считается значимым фактором развития тромбоза. Исследования показали, что тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты связаны с тяжестью заболевания и гиперкоагуляцией. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты экспрессируют высокий уровень ТФ, что является основным триггером внутрисосудистого свертыва-

ния и тромбоза. Кроме того, было обнаружено, что нейтрофилы также могут продуцировать большое количество ТФ во время инфекции COVID-19 [55]. Было отмечено, что LDN также коррелирует с тяжестью заболевания и гиперкоагуляцией у пациентов с COVID-19, тем самым участвуют в механизме тромбоза. Впоследствии в работе Q. Yan и соавторов было проведено секвенирование транскриптома периферической крови и обнаружено, что повышенный уровень LDN может в значительной степени способствовать иммунотромбозу COVID-19 [59].

Таким образом, помимо легочной недостаточности, одним из осложнений, с которым сталкиваются пациенты с тяжелой формой COVID-19, является диссеминированное свертывание. В процессе, называемом тромбовоспалением, клетки врожденной иммунной системы способствуют активации коагуляционного каскада за счет высвобождения медиаторов воспаления. Анализ имеющихся в научной литературе данных показал, что нейтрофилы могут быть вовлечены в образование тромбозов как прямо, так и косвенно.

Заключение

Вспышка пандемии COVID-19 в начале 2020 г. подтолкнула научное сообщество к изучению иммунопатогенеза данного заболевания с целью создания и разработки эффективных терапевтических методов воздействия на данный вирус. Многочисленные исследования доказали важную роль в патогенезе COVID-19 клеток врожденного иммунитета – нейтрофилов. Значительное увеличение количества нейтрофилов и NLR связано с повышенной тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом, что делает их многообещающими биомаркерами для мониторинга тяжести и прогрессирования COVID-19. Также стало известно, что их активация может опосредовать развитие цитокинового шторма и усиление тромбоза при COVID-19. Была показана роль различных подтипов нейтрофилов при патологии COVID-19, в частности фракции нейтрофилов низкой плотности. Кроме того, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек является важным процессом при данном заболевании. Показано, что популяция нейтрофилов низкой плотности и НВЛ участвуют в процессе иммунотромбоза и коррелируют с тяжестью COVID-19. Воздействие на нейтрофилы и ингибирование их чрезмерного увеличения и образования НВЛ может облегчить воспалительный процесс и снизить смертность у пациентов с COVID-19. В целом понимание роли нейтрофилов в патогенезе COVID-19 и выявлении потенциальных новых терапевтических мишеней является перспективным подходом к эффективному лечению пациентов с данным заболеванием.

Список литературы

1. Баклаушев В. П., Кулемзин С. В., Горчаков А. А. [и др.]. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 1. С. 7–20. doi: 10.17816/clinpract26339
2. Клыпа Т. В., Бычинин М. В., Мандель И. А. [и др.]. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Препараты тяжелого течения // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 2. С. 6–20. doi: 10.17816/clinpract34182
3. Castanheira F., Kubes P. Neutrophils during SARS-CoV-2 infection: Friend or foe? // Immunological Reviews. 2023. Vol. 314. P. 399–412. doi: 10.1111/imr.13175

4. Смирнов В. С., Тотолян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. doi: 10.15789/2220-7619-III-1440
5. Reusch N., De Domenico E., Bonaguro L. [et al.]. Neutrophils in COVID-19 // *Front Immunol*. 2021. Vol. 2012. P. 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2021.652470
6. Lamichhane P. P., Samarasinghe A. E. The role of innate leukocytes during influenza virus infection // *Journal of Immunology Research*. 2019. Vol. 2019. P. 1–17. doi: 10.1155/2019/8028725
7. Ekstedt S., Piersiala K., Petro M. [et al.]. A prolonged innate systemic immune response in COVID-19 // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 1–10. doi: 10.1038/s41598-022-13986-5
8. Barr F. D., Ochsenbauer C., Wira C. R. [et al.]. Neutrophil extracellular traps prevent HIV infection in the female genital tract // *Mucosal Immunology*. 2018. Vol. 11, № 5. P. 1420–1428. doi: 10.1038/s41385-018-0045-0
9. Russell C. D., Unger S. A., Walton M. [et al.]. The human immune response to respiratory syncytial virus infection // *Clinical Microbiology Reviews*. 2017. Vol. 30, № 2. P. 481–502. doi: 10.1128/CMR.00090-16
10. Costa S., Bevilacqua D., Cassatella M. A. [et al.]. Recent advances on the crosstalk between neutrophils and B or T lymphocytes // *Immunology*. 2019. Vol. 156, № 1. P. 23–32. doi: 10.1111/imm.13005
11. Giacalone V. D., Margaroli C., Mall M. A. [et al.]. Neutrophil adaptations upon recruitment to the lung: new concepts and implications for homeostasis and disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 3. P. 851. doi: 10.3390/ijms21030851
12. Pillay J., Kamp V. M., Hoffen E. [et al.]. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1 // *The Journal of Clinical Investigation*. 2012. Vol. 122, № 1. P. 327–336. doi: 10.1172/JCI57990
13. Lukens M. V., Pol M. V., Coenjaerts F. E. J. [et al.]. A systemic neutrophil response precedes robust CD8+ T-cell activation during natural respiratory syncytial virus infection in infants // *Journal of Virology*. 2010. Vol. 84, № 5. P. 2374–2383. doi: 10.1128/JVI.01807-09
14. Zhao X., Zhou L., Kou Y. [et al.]. Activated neutrophils in the initiation and progression of COVID-19: hyperinflammation and immunothrombosis in COVID-19 // *Am J Transl Res*. 2022. Vol. 14, № 3. P. 1454–1468. AJTR0139616.
15. Block H., Zarbock A. A fragile balance: does Neutrophil Extracellular trap formation Drive Pulmonary Disease Progression? // *Cells*. 2021. Vol. 10, № 8. P. 1932. doi: 10.3390/cells10081932
16. Fouladseresht H., Doroudchi M., Rokhtabnak N. [et al.]. Predictive monitoring and therapeutic immune biomarkers in the management of clinical complications of COVID-19 // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021. Vol. 58. P. 32–48. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.10.002
17. Loyer C., Lapostolle A., Urbina T. [et al.]. Impairment of neutrophil functions and homeostasis in COVID-19 patients: association with disease severity // *Crit Care*. 2022. Vol. 26, № 1. P. 155. doi: 10.1186/s13054-022-04002-3
18. Sun S., Cai X., Wang H. [et al.]. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China // *Clinica Chimica Acta*. 2020. Vol. 507. P. 174–180. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.024
19. Wang D., Hu B., Hu C. [et al.]. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, № 11. P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
20. Wang S., Fu L., Huang K. [et al.]. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the severity and mortality in patients with coronavirus disease 2019 // *J Infect*. 2021. Vol. 82, № 2. P. 16–18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.022

21. Liu J., Liu Y., Xiang P. [et al.]. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage // *J Transl Med.* 2020. Vol. 18, № 1. P. 206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0
22. Chua R. L., Lukassen S., Trump S. [et al.]. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis // *Nat Biotechnol.* 2020. Vol. 38. P. 970–979. doi: 10.1038/s41587-020-0602-4
23. Liao M., Liu Y., Yuan J. [et al.]. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19 // *Nat Med.* 2020. Vol. 26. P. 842–844. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9
24. Aschenbrenner A. C., Mouktaroudi M., Krämer B. [et al.]. Disease severity-specific neutrophil signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients // *Genome Med.* 2021. Vol. 13. P. 7. doi: 10.1186/s13073-020-00823-5
25. Bayik D., Zhou Y., Park C. [et al.]. Myeloid-Derived Suppressor Cell Subsets Drive Glioblastoma Growth in a Sex-Specific Manner // *Cancer Discov.* 2020. Vol. 10. P. 1210–1225. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1355
26. Kleijn S., Langereis J. D., Leentjens J. [et al.]. IFN- γ -stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through expression of PD-L1 // *PloS One.* 2013. Vol. 8, № 8. P. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0072249
27. Sacchi A., Grassi G., Bordoni V. [et al.]. Early expansion of myeloid-derived suppressor cells inhibits SARS-CoV-2 specific T-cell response and may predict fatal COVID-19 outcome // *Cell Death Dis.* 2020. Vol. 11. P. 921. doi: 10.1038/s41419-020-03125-1
28. Chen G., Wu D., Guo W. [et al.]. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130. P. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
29. Schulte-Schrepping J., Reusch N., Paclik D. [et al.]. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment // *Cell.* 2020. Vol. 182. P. 1419–1440. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.001
30. Veras F. P., Pontelli M. C., Silva C. M. [et al.]. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology // *J Exp Med.* 2020. Vol. 217, № 12. P. 1–12. doi: 10.1084/jem.20201129
31. Manunta M. D. I., Lamorte G., Ferrari F. [et al.]. Impact of SARS-CoV-2 infection on the recovery of peripheral blood mononuclear cells by density gradient // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, № 1. P. 4904.
32. Kwok I., Becht E., Xia Y. [et al.]. Combinatorial Single-Cell Analyses of Granulocyte-Monocyte Progenitor Heterogeneity Reveals an Early Uni-potent Neutrophil Progenitor // *Immunity.* 2020. Vol. 53. P. 303–318. doi:10.1016/j.immuni.2020.06.005
33. Xie X., Shi Q., Wu P. [et al.]. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection // *Nat Immunol.* 2020. Vol. 21. P. 1119–1133. doi: 10.1038/s41590-020-0736-z
34. Scapini P., Marini O., Tecchio C. [et al.]. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions // *Immunol Rev.* 2016. Vol. 273, № 1. P. 48–60. doi: 10.1111/imr.12448
35. Cabrera L. E., Pekkarinen P. T., Alander M. [et al.]. Characterization of low-density granulocytes in COVID-19 // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17, № 7. P. 1–22. doi: 10.1371/journal.ppat.1009721
36. Sendo F., Yoshitake H., Araki Y. Targeting of neutrophil activation in the early phase of the disease for prevention of coronavirus disease-19 severity // *Microbiol Immunol.* 2022. Vol. 66, № 6. P. 264–276. doi: 10.1111/1348-0421.12978
37. Mcleish K. R., Shrestha R., Vashishta A. [et al.]. Differential functional responses of Neutrophil subsets in severe COVID-19 patients // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2022.879686
38. Obermayer A., Jakob L. M., Haslbauer J. D. [et al.]. Neutrophil Extracellular Traps in Fatal COVID-19-Associated Lung Injury // *Dis Markers.* 2021. Vol. 2021. P. 1–10. doi: 10.1155/2021/5566826

39. Wilk A. J., Rustagi A., Zhao N. Q. [et al.]. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19 // *Nat Med.* 2020. Vol. 26, № 7. P. 1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y
40. Burnett C. E., Okholm T. L. H., TenVooren I. [et al.]. Mass cytometry reveals a conserved immune trajectory of recovery in hospitalized COVID-19 patients // *Immunity.* 2022. Vol. 55, № 7. P. 1284–1298. doi: 10.1016/j.immuni.2022.06.004
41. Jenne C. N., Wong C. H. Y., Zemp F. J. [et al.]. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps // *Cell Host & Microbe.* 2013. Vol. 13, № 2. P. 169–180. doi: 10.1016/j.chom.2013.01.005
42. Saitoh T., Komano J., Saitoh Y. [et al.]. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1 // *Cell Host & Microbe.* 2012. Vol. 12, № 1. P. 109–116. doi: 10.1016/j.chom.2012.05.015
43. Yousefi S., Stojkov D., Germic N. [et al.]. Untangling “NETosis” from NETs // *European Journal of Immunology.* 2019. Vol. 49, № 2. P. 221–227. doi: 10.1002/eji.201747053
44. Bendib I., Chaisemartin L., Granger V. [et al.]. Neutrophil extracellular traps are elevated in patients with pneumonia related acute respiratory distress syndrome // *Anesthesiology.* 2019. Vol. 130, № 4. P. 581–591. doi: 10.1097/ALN.0000000000002619
45. Zhu L., Liu L., Zhang Y. [et al.]. High level of neutrophil extracellular traps correlates with poor prognosis of severe influenza A Infection // *The Journal of Infectious Diseases.* 2018. Vol. 217, № 3. P. 428–437. doi: 10.1093/infdis/jix475
46. Veras F. P., Pontelli M., Silva C. [et al.]. SARS-CoV-2–triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology // *The Journal of Experimental Medicine.* 2020. Vol. 217, № 12. P. 1–12. doi: 10.1084/jem.20201129
47. Joshi M. B., Kamath A., Nair A. S. [et al.]. Modulation of neutrophil (dys) function by ayurvedic herbs and its potential influence on SARS-CoV-2 infection // *J Ayurveda Integr Med.* 2022. Vol. 13, № 1. P. 100424. doi: 10.1016/j.jaim.2021.03.006
48. Guéant J. L., Guéant-Rodriguez R. M., Fromonot J. [et al.]. Elastase and xacerbation of neutrophil innate immunity are involved in multi-visceral manifestations of COVID-19 // *Allergy.* 2021. Vol. 76, № 6. P. 1846–1858. doi: 10.1111/all.14746
49. Cavalcante-Silva L. H. A., Carvalho D. C. M., Lima É. A. [et al.]. Neutrophils and COVID-19: the road so far // *Int Immunopharmacol.* 2021. Vol. 90. P. 1–7. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107233
50. Nicolai L., Leunig A., Brambs S. [et al.]. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy // *Circulation.* 2020. Vol. 142, № 12, P. 1176–1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488
51. Кассина Д. В., Василенко И. А., Гурьев А. С. [и др.]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19 // *Альманах клинической медицины.* 2020. Т. 48, № 1. С. 43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029
52. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: the role of hemodynamics // *Thromb Res.* 2022. Vol. 212. P. 51–57. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.016
53. Wagner D. D., Heger L. A. Thromboinflammation. From Atherosclerosis to COVID-19 // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2022. Vol. 42, № 9. P. 1103–1112. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317162
54. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. [et al.]. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 // *JCI insight.* 2020. Vol. 5, № 11. P. 1–12. doi: 10.1172/jci.insight.138999
55. Behzadifard M., Soleimani M. NETosis and SARS-COV-2 infection related thrombosis: a narrative review // *Thromb J.* 2022. Vol. 20. P. 1–6. doi: 10.1186/s12959-022-00375-1
56. Mckenna E., Wubben R., Isaza-Correa J. M. [et al.]. Neutrophils in COVID-19: not innocent bystanders // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2022.864387

57. Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms // *Vascular medicine* (London, England). 2020. Vol. 25, № 5. P. 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640
58. Ammollo C. T., Semeraro F., XU J. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation // *Thromb haemostasis: JTH*. 2011. Vol. 9, № 9. P. 1795–1803. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x
59. Yan Q., Li P., Ye X. [et al.]. Longitudinal peripheral blood transcriptional analysis reveals Molecular Signatures of Disease Progression in COVID-19 patients // *J Immunol*. 2021. Vol. 206, № 9. P. 2146–2159. doi: 10.4049/jimmunol.2001325

References

1. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A. et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice*. 2020;11(1):7–20. (In Russ.). doi: 10.17816/clinpract26339
2. Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel' I.A. et al. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. Predictors of severe course. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice*. 2020;11(2):6–20. (In Russ.). doi: 10.17816/clinpract34182
3. Castanheira F., Kubes R. Neutrophils during SARS-CoV-2 infection: Friend or foe? *Immunological Reviews*. 2023;314:399–412. doi: 10.1111/imr.13175
4. Smirnov V.S., Totolyan Areg A. Innate immunity during coronavirus infection. *In-fektsiya i immunitet = Infection and immunity*. 2020;10(2):259–268. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-III-1440
5. Reusch N., De Domenico E., Bonaguro L. et al. Neutrophils in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;2012:1–9. doi: 10.3389/fimmu.2021.652470
6. Lamichhane P.P., Samarasinghe A.E. The role of innate leukocytes during influenza virus infection. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019:1–17. doi: 10.1155/2019/8028725
7. Ekstedt S., Piersiala K., Petro M. et al. A prolonged innate systemic immune response in COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-022-13986-5
8. Barr F.D., Ochsenbauer C., Wira C.R. et al. Neutrophil extracellular traps prevent HIV infection in the female genital tract. *Mucosal Immunology*. 2018;11(5):1420–1428. doi: 10.1038/s41385-018-0045-0
9. Russell C.D., Unger S.A., Walton M. et al. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017;30(2):481–502. doi: 10.1128/CMR.00090-16
10. Costa S., Bevilacqua D., Cassatella M. A. et al. Recent advances on the crosstalk between neutrophils and B or T lymphocytes. *Immunology*. 2019;156(1):23–32. doi: 10.1111/imm.13005
11. Giacalone V.D., Margaroli C., Mall M.A. et al. Neutrophil adaptations upon recruitment to the lung: new concepts and implications for homeostasis and disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):851. doi: 10.3390/ijms21030851
12. Pillay J., Kamp V.M., Hoffen E. et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(1):327–336. doi: 10.1172/JCI57990
13. Lukens M.V., Pol M.V., Coenjaerts F.E.J. et al. A systemic neutrophil response precedes robust CD8+ T-cell activation during natural respiratory syncytial virus infection in infants. *Journal of Virology*. 2010;84(5):2374–2383. doi: 10.1128/JVI.01807-09
14. Zhao X., Zhou L., Kou Y. et al. Activated neutrophils in the initiation and progression of COVID-19: hyperinflammation and immunothrombosis in COVID-19. *Am J Transl Res*. 2022;14(3):1454–1468. AJTR0139616.

15. Block H., Zarbock A. A fragile balance: does Neutrophil Extracellular trap formation Drive Pulmonary Disease Progression? *Cells*. 2021;10(8):1932. doi: 10.3390/ells10081932
16. Fouladseresht H., Doroudchi M., Rokhtabnak N. et al. Predictive monitoring and therapeutic immune biomarkers in the management of clinical complications of COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;58:32–48. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.10.002
17. Loyer C., Lapostolle A., Urbina T. et al. Impairment of neutrophil functions and homeostasis in COVID-19 patients: association with disease severity. *Crit Care*. 2022;26(1):155. doi: 10.1186/s13054-022-04002-3
18. Sun S., Cai X., Wang H. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*. 2020;507:174–180. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.024
19. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
20. Wang S., Fu L., Huang K. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the severity and mortality in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect*. 2021;82(2):16–18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.022
21. Liu J., Liu Y., Xiang P. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0
22. Chua R.L., Lukassen S., Trump S. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol*. 2020;38:970–979. doi: 10.1038/s41587-020-0602-4
23. Liao M., Liu Y., Yuan J. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:842–844. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9
24. Aschenbrenner A.C., Mouktaroudi M., Krämer B. et al. Disease severity-specific neutrophil signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients. *Genome Med*. 2021;13:7. doi: 10.1186/s13073-020-00823-5
25. Bayik D., Zhou Y., Park C. et al. Myeloid-Derived Suppressor Cell Subsets Drive Glioblastoma Growth in a Sex-Specific Manner. *Cancer Discov*. 2020;10:1210–1225. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1355
26. Kleijn S., Langereis J.D., Leentjens J. et al. IFN- γ -stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through expression of PD-L1. *PloS One*. 2013;8(8):1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0072249
27. Sacchi A., Grassi G., Bordoni V. et al. Early expansion of myeloid-derived suppressor cells inhibits SARS-CoV-2 specific T-cell response and may predict fatal COVID-19 outcome. *Cell Death Dis*. 2020;11:921. doi: 10.1038/s41419-020-03125-1
28. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
29. Schulte-Schrepping J., Reusch N., Paclik D. et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*. 2020;182:1419–1440. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.001
30. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M. et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217(12):1–12. doi: 10.1084/jem.20201129
31. Manunta M.D.I., Lamorte G., Ferrari F. et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on the recovery of peripheral blood mononuclear cells by density gradient. *Sci Rep*. 2021;11(1):4904.
32. Kwok I., Becht E., Xia Y. et al. Combinatorial Single-Cell Analyses of Granulocyte-Monocyte Progenitor Heterogeneity Reveals an Early Uni-potent Neutrophil Progenitor. *Immunity*. 2020;53:303–318. doi:10.1016/j.immuni.2020.06.005

33. Xie X., Shi Q., Wu P. et al. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection. *Nat Immunol.* 2020;21:1119–1133. doi: 10.1038/s41590-020-0736-z
34. Scapini P., Marini O., Tecchio C. et al. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol Rev.* 2016;273(1):48–60. doi: 10.1111/imr.12448
35. Cabrera L.E., Pekkarinen P.T., Alander M. et al. Characterization of low-density granulocytes in COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(7):1–22. doi: 10.1371/journal.ppat.1009721
36. Sendo F., Yoshitake H., Araki Y. Targeting of neutrophil activation in the early phase of the disease for prevention of coronavirus disease-19 severity. *Microbiol Immunol.* 2022;66(6):264–276. doi: 10.1111/1348-0421.12978
37. Mcleish K.R., Shrestha R., Vashishta A. et al. Differential functional responses of Neutrophil subsets in severe COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2022;13:1–13. doi: 10.3389/fimmu.2022.879686
38. Obermayer A., Jakob L.M., Haslbauer J.D. et al. Neutrophil Extracellular Traps in Fatal COVID-19-Associated Lung Injury. *Dis Markers.* 2021;2021:1–10. doi: 10.1155/2021/5566826
39. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y
40. Burnett C.E., Okholm T.L.H., TenVooren I. et al. Mass cytometry reveals a conserved immune trajectory of recovery in hospitalized COVID-19 patients. *Immunity.* 2022;55(7):1284–1298. doi: 10.1016/j.immuni.2022.06.004
41. Jenne C.N., Wong C.H.Y., Zemp F.J. et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host & Microbe.* 2013;13(2):169–180. doi: 10.1016/j.chom.2013.01.005
42. Saitoh T., Komano J., Saitoh Y. et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host & Microbe.* 2012;12(1):109–116. doi: 10.1016/j.chom.2012.05.015
43. Yousefi S., Stojkov D., Germic N. et al. Untangling “NETosis” from NETs. *European Journal of Immunology.* 2019;49(2):221–227. doi: 10.1002/eji.201747053
44. Bendib I., Chaisemartin L., Granger V. et al. Neutrophil extracellular traps are elevated in patients with pneumonia related acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2019;130(4):581–591. doi: 10.1097/ALN.0000000000002619
45. Zhu L., Liu L., Zhang Y. et al. High level of neutrophil extracellular traps correlates with poor prognosis of severe influenza A Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 2018;217(3):428–437. doi: 10.1093/infdis/jix475
46. Veras F.P., Pontelli M., Silva C. et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *The Journal of Experimental Medicine.* 2020;217(12):1–12. doi: 10.1084/jem.20201129
47. Joshi M.B., Kamath A., Nair A.S. et al. Modulation of neutrophil (dys) function by ayurvedic herbs and its potential influence on SARS-CoV-2 infection. *J Ayurveda Integr Med.* 2022;13(1):100424. doi: 10.1016/j.jaim.2021.03.006
48. Guéant J.L., Guéant-Rodriguez R.M., Fromonot J. et al. Elastase and xacerbation of neutrophil innate immunity are involved in multi-visceral manifestations of COVID-19. *Allergy.* 2021;76(6):1846–1858. doi: 10.1111/all.14746
49. Cavalcante-Silva L.H.A., Carvalho D.C.M., Lima É.A. et al. Neutrophils and COVID-19: the road so far. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:1–7. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107233
50. Nicolai L., Leunig A., Brambs S. et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation.* 2020;142(12):1176–1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488

51. Kassina D.V., Vasilenko I.A., Gur'ev A.S. et al. Neutrophil extracellular traps: implications for diagnosis and prognosis of COVID-19. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):43–50. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029
52. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: the role of hemodynamics. *Thromb Res*. 2022;212:51–57. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.016
53. Wagner D.D., Heger L.A. Thromboinflammation. From Atherosclerosis to COVID-19. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2022;42(9):1103–1112. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317162
54. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*. 2020;5(11):1–12. doi: 10.1172/jci.insight.138999
55. Behzadifard M., Soleimani M. NETosis and SARS-COV-2 infection related thrombosis: a narrative review. *Thromb J*. 2022;20:1–6. doi: 10.1186/s12959-022-00375-1
56. McKenna E., Wubben R., Isaza-Correa J.M. et al. Neutrophils in COVID-19: not innocent bystanders. *Front Immunol*. 2022;13:1–12. doi: 10.3389/fimmu.2022.864387
57. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. *Vascular medicine (London, England)*. 2020;25(5):471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640
58. Ammollo C.T., Semeraro F., XU J. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *Thromb haemostasis: JTH*. 2011;9(9):1795–1803. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x
59. Yan Q., Li P., Ye X. et al. Longitudinal peripheral blood transcriptional analysis reveals Molecular Signatures of Disease Progression in COVID-19 patients. *J Immunol*. 2021;206(9):2146–2159. doi: 10.4049/jimmunol.2001325

Информация об авторах / Information about the authors

Людмила Андреевна Ащина

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

Lyudmila A. Aschina

Candidate of biological sciences, senior staff scientist, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8a Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: pushino2008@yandex.ru

Надежда Ивановна Баранова

доктор биологических наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8А)

Nadezhda I. Baranova

Doctor of biological sciences, professor, head of the Central Research Laboratory, Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (8a Stasova street, Penza, Russia)

E-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru

Надежда Ивановна Микуляк

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Nadezhda I. Mikulyak

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of human physiology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
Street, Penza, Russia)

Денис Игоревич Журавлёв

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: denis9447@mail.ru

Denis I. Zhuravlev

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya Street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 10.11.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 23.12.2023

Принята к публикации / Accepted 28.01.2024