

**РОЛЬ НЕТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ****<sup>1</sup>Юринская М.М., <sup>2</sup>Сусликов А.В., <sup>1</sup>Винокуров М.Г.**

<sup>1</sup>*Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пуцинский научный центр биологических исследований» Российской академии наук», Пуцзино, e-mail: mg-vinokurov@mail.ru;*

<sup>2</sup>*ФГАУЗ Больница Пуцинского научного центра Российской академии наук, Пуцзино*

Сердечная недостаточность (СН) сокращает продолжительность жизни пациентов. СН тесно связана с многочисленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Нейтрофилы (PMN) являются первой линией защиты организма человека от микробных патогенов, но могут активировать стерильное воспаление и вызывать повреждение тканей организма человека. Среди разнообразных средств защиты PMN от патогенов особое место занимает нетоз – вид программируемой клеточной гибели. В реализации нетоза принимают участие клеточные рецепторы, компоненты внутриклеточной сигнализации, ДНК, ядерные белки, различные внутриклеточные ферменты, но ключевую роль в нетозе играет окислительный стресс. Вызывают нетоз сами бактерии, вирусы и их компоненты, а также молекулы DAMP, выделяемые из поврежденных клеток и тканей. В обзоре рассмотрены патологии, приводящие к СН, и маркеры СН. Проанализированы особенности активации и ингибирования нетоза при разных патологиях, в том числе заболеваниях сердца, сосудов, некоторых аутоиммунных заболеваниях, сахарном диабете, ожирении, ухудшение которых может привести к СН. Это важно для выявления путей патогенеза нетоза как терапевтического фактора СН и связанных с ней новых методов лечения этой патологии.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, PMN, нетоз, NET, окислительный стресс, MPO, PAD4

*Работа выполнялась в рамках госзадания № 075-00609-24-01 на 2024–2026 гг. от 07.02.2024 г.*

**ROLE OF NETOSIS IN THE PATHOGENESIS OF HEART FAILURE****<sup>1</sup>Yurinskaya M.M., <sup>2</sup>Suslikov A.V., <sup>1</sup>Vinokurov M.G.**

<sup>1</sup>*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Puschino, e-mail: mg-vinokurov@mail.ru;*

<sup>2</sup>*Hospital of the Puschino Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Puschino*

Heart failure (HF) shortens the life expectancy of patients. HF is closely associated with numerous cardiovascular diseases. Neutrophils (PMN) are the human body's first line of defense against microbial pathogens, but can activate sterile inflammation and cause tissue damage in the human body. Among the various means of protecting PMN from pathogens, netosis, a type of programmed cell death, occupies a special place. Cellular receptors, components of intracellular signaling, DNA, nuclear proteins, and various intracellular enzymes take part in the implementation of NETosis, but oxidative stress plays a key role in NETosis. Netosis is caused by bacteria themselves, viruses and their components, as well as DAMP molecules released from damaged cells and tissues. The review examines pathologies leading to HF and markers of HF. The features of activation and inhibition of NETosis in various pathologies, including heart and vascular diseases, some autoimmune diseases, diabetes mellitus, obesity, the worsening of which can lead to HF, were analyzed. This is important for identifying the pathogenesis of NETosis as a therapeutic factor for HF and associated new methods for treating this pathology.

**Keywords:** heart failure, PMN, netosis, NET, oxidative stress, MPO, PAD4

*The work was carried out within the framework of state assignment No. 075-00609-24-01 for 2024–2026. from 02/07/2024*

Сердечная недостаточность (СН) – сложный клинический синдром с признаками и симптомами, возникающими в результате структурного или функционального нарушения наполнения или выброса желудочков. [1]. Более 64 млн чел. в мире страдают от СН, что составляет 1–2% среди взрослого населения развитых стран. Поэтому в настоящее время стремление уменьшить социальное и экономическое бремя СН стало основным глобальным приоритетом здравоохранения в различных странах [2]. В Российской Федерации (РФ) к 2017 г. распространенность ХСН составляла  $\approx 8,2\%$  [3]. В РФ основными причинами ХСН явля-

ются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [3, 4].

Нейтрофилы (PMN) являются первой линией защиты организма человека от микробных патогенов, но могут также вызывать повреждение тканей и стерильное воспаление. Среди разнообразного антимикробного оружия, которым вооружены PMN, особое место занимают веретенообразные структуры, называемые внеклеточными ловушками PMN (NET – Neutrophil extracellular traps). NET высвобождаются из PMN для уничтожения микробов. NET состоят из многочисленных нитей DNA с цитозольными, гранулярны-

ми и ядерными белками. Благодаря своей сетчатой структуре NET могут захватывать микроорганизмы, включая бактерии, вирусы или грибы [5]. При ряде патологий происходит нерегулируемое высвобождение NET, что вызывает обострение воспаления и повреждение тканей организма хозяина, выходящее за рамки антимикробных функций нетоза, и таким образом участвует в патогенезе различных заболеваний [6]. Многочисленные заболевания приводят к развитию синдрома СН [1]. Было обнаружено, что образование NET происходит на ранней или острой стадии неинфекционных заболеваний, например ревматоидного артрита [7] и инфаркта миокарда [8]. Это указывает на то, что нетоз может участвовать в патогенезе заболеваний, связанных с СН. В настоящее время недостаточно данных о роли нетоза нейтрофилов в патогенезе СН. Поэтому целью обзора является систематизация имеющихся данных о нетозе при СН, что в перспективе будет способствовать профилактике и лечению сердечной недостаточности и позволит улучшить выживаемость пациентов.

#### Результаты исследования и их обсуждение

*Нетоз при заболеваниях, приводящих к СН.* Установлено, что к СН приводят острые и хронические заболевания сердца и сосудов, заболевания легких, почек, сахарный диабет и др. [1]. Образование NET может быть инициировано различными стимулами, включая микроорганизмы, антитела, иммунные комплексы, микрокристаллы и некоторые другие соединения. И в ответ на сигналы опасности PMN могут генерировать NET [9].

На сегодняшний день подробно описаны два основных пути, в результате которых NET выходит из PMN. Первый – это суицидальный нетоз, который вызывает гибель PMN. При втором типе нетоза (витальный нетоз) из PMN выходят везикулы, включающие NET. При этом сами нетозные PMN сохраняют жизнеспособность. При суицидальном нетозе NET выходит из PMN в течение 3–4 ч после стимуляции [7]. Классическим активатором суицидального нетоза является форбол-12-миристан-13-ацетат (PMA). В механизме суицидального нетоза важная роль принадлежит НАДФН-оксидазе, генерирующей активные формы кислорода (АФК). Активация этого фермента происходит благодаря сигнальным путям с участием ионов  $Ca^{2+}$ , протеинкиназы C, митоген-активируемым и Src киназам, а также другим сигнальным молекулам [10]. После активации НАДФН-оксидазы в подго-

товку нетоза включается фермент протеин-аргинин деиминаза 4-го типа (PAD4). Этот фермент производит цитруллинирование специфических аминокислот ядерных белков – гистонов, контролирующих упаковку нитей DNA. Далее нейтрофильная эластаза транслоцируется в ядро для расщепления гистонов. Затем после разрушения цитоскелета клеток при действии PAD4 и НАДФН-оксидазы происходит выход из клеток NET [7]. Митохондриальные АФК также могут способствовать суицидальному нетозу, особенно в ответ на *S. aureus* [7].

Нетозные сети состоят из деконденсированного хроматина, который образует паутинные структуры DNA. Структура этих сетей содержит различные белки нейтрофильного происхождения, такие как MPO, PAD4, NE, гистоны, цепи DNA и цитозольные белки, такие как кальций-связывающие белки S100A8, A9 и A12, а также актин и  $\alpha$ -актинин [5]. В NET ферментативная активность MPO и NE может способствовать антибактериальной активности или повреждению тканей, а MPO регулирует высвобождение NET [6, 7]. Установлено, что PAD4-опосредованное гиперцитруллинирование гистонов способствует деконденсации гетерохроматина и разворачиванию хроматина в NET [7].

Полученные в результате цитруллинированные гистоны считаются относительно специфическими маркерами NET, как и комплексы двухцепочечной DNA и миелопероксидазы нейтрофильных гранул (комплексы MPO-DNA). Внеклеточная DNA также широко используется в качестве маркера NET. Выявлено, что циркулирующая MPO, выходящая из PMN, может приводить к хлорированию или нитрованию белков и впоследствии вызывает дисфункцию белка и повреждение эндотелия сосудов. Этому способствует образующийся комплекс MPO-DNA-NET в тканях [11]. Несмотря на то, что NET, по-видимому, обладают полезными антимикробными свойствами, также сообщалось, что они обладают протромботическим фенотипом NET, что было обнаружено в коронарных тромбах у пациентов с острым инфарктом миокарда [12]. Инфекция COVID-19 осложняет патогенез СН, на что указывает тот факт, что смертность пациентов с СН при COVID-19 составляет 15,3% (по сравнению с 5,6% среди лиц без сердечной недостаточности) [13]. При аутопсии легких у пациентов с COVID-19 обнаруживается нетоз. В кровяном русле был обнаружен повышенный уровень внеклеточного комплекса MPO-DNA и цитруллинированного гистона H3 (CitH3). Кроме того, плазма пациентов

с COVID-19 вызывает активацию нетоза. COVID-19 усугубляет воспаление и вызывает тромботическую микроангиопатию, тем самым увеличивая смертность при этом заболевании [7, 13, 14]. Обширные данные указывают на образование NET и увеличение уровня циркулирующих маркеров NET, включая внеклеточную DNA, комплексы MPO-DNA, IL-6, TNF- $\alpha$ , гистон H4, протеазы PMN, CitH3 и увеличение экспрессии PAD4 в PMN при сахарном диабете II типа [15]. В патогенезе СН наряду с сахарным диабетом важную роль играет ожирение, при котором увеличиваются уровни NET и комплекса MPO-DNA в плазме. У этих пациентов также наблюдается увеличение тромбоземболических событий [15]. Нетоз является важным патогенетическим фактором аутоиммунных заболеваний. NET, воздействуя на инфламмосомы, стимулирует воспалительные реакции и запускает синтез и высвобождение IL-18 и IL-1 $\beta$ , которые, в свою очередь, вызывают формирование NET. При аутоиммунных заболеваниях с NET связаны различные белки (внеклеточная DNA, CitH3, матриксная металлопептидаза 9, MPO, протеиназа-3, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), энолаза, виментин и другие молекулы), которые распознаются как основные аутоантигенные мишени [7, 16].

*Молекулярные механизмы нетоза при СН.* В активации нетоза важная роль принадлежит клеточным рецепторам. В инициации респираторного взрыва PMN принимают участие рецепторы семейства TLR. Активация этих рецепторов позволяет PMN инициировать процесс синтеза цитокинов, генерации АФК, формирование NET и дегрануляции. Было обнаружено, что несколько TLR играют роль в развитии NET, в частности такие, как TLR2, TLR3, TLR4 и TLR9. Помимо TLR в активации нетоза участвуют NOD-подобные рецепторы, которые регулируют высвобождение MPO и NE при нетозе с участием PAD4. Установлено, что блокада NOD-рецептора NLRP3 может уменьшить негативные эффекты NET. Ожидается, что NLRP3 станет новой мишенью для лечения ряда заболеваний, в том числе острого подагрического артрита, тромбоза и диабета второго типа [17]. Лектиновые рецепторы С-типа (CLR) составляют семейство трансмембранных белков, члены которого распознают гликаны микробных мембран и активируют врожденный иммунитет путем запуска секреции провоспалительных цитокинов и образования NET. Кроме того, рецепторы CLR при действии больших (по размеру) патогенов могут ингибировать нетоз, предотвращая поступление

эластазы в ядро PMN. Другой тип рецепторов – рецепторы комплемента – участвуют в NET-опосредованных аутоиммунных заболеваниях и ишемической болезни сердца. Эти рецепторы распознают бактерии и некоторые вирусы. Показано, что комплемент и NET при COVID-19 участвуют в иммунотромбозе [17, 18]. В регуляции нетоза участвуют также Fc-рецепторы и рецепторы хемокинов. Последние участвуют в появлении NET в ответ на действие кристаллов холестерина при атеросклерозе, а также принимают участие в регуляции времени жизни циркулирующих PMN [19]. В механизмах нетоза участвуют различные киназы. Ключевую роль в активации нетоза выполняет протеинкиназа С. После притока  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума, активируется нетоз, вызванный PMA, иономицином, IL-8, фактором активации тромбоцитов и стрептококком группы В [5]. Циклин-зависимая киназа 6, которая регулирует переход G1/S клеточного цикла и киназный путь Raf-MEK-ERK-MAP, имеют решающее значение для PMA-индуцированного нетоза [20]. При действии *S. aureus* в нетозе работает путь SYK-PI3K-mTORc2 [21]. Какой из тирозинкиназных сигнальных путей будет активирован, зависит от конкретного стимулятора нетоза [21]. Между тем все больше исследований сосредоточено на роли MPO и хлорноватистой кислоты (HOCl) – специфическом продукте катализа миелопероксидазы и участвующей в механизмах нетоза. Исследователи обнаружили, что полная нейтрализация внеклеточных АФК недостаточна для блокирования PMA-индуцированного нетоза. Для предотвращения суицидального нетоза необходимо удалить АФК, связанные с работой MPO во внутриклеточных гранулах [22]. В настоящее время известно, что HOCl может окислять фосфолипиды плазмалогенов до 2-хлоржирного альдегида (2-ClFALD), что вызывает активацию и дисфункцию эндотелия [23]. Важную роль в нетозе играет митохондриальная DNA (mtDNA). При системной красной волчанке регистрируют гетероплазмические нарушения mtDNA. Повышенный окислительный стресс вызывает посттрансляционные изменения в различных молекулах (белках, нуклеиновых кислотах и липидах), способствует высвобождению окисленной mtDNA через поры потенциал-зависимых анионных каналов и спонтанной олигомеризации митохондриальных противовирусных сигнальных белков. Большинство из этих событий приводит к постоянному воздействию окисленной mtDNA, которая может стимулировать плазмоцитоидные дендрит-

ные клетки, усиливать активацию аутореактивных лимфоцитов и высвобождать повышенное количество интерферонов за счет стимуляции толл-подобных рецепторов [24]. MtDNA, высвобождаемая из поврежденных тканей, также может вызывать нетоз (посредством передачи сигналов через TLR9-зависимый путь), что может привести к воспалению тканей и тромбоэмболии [25]. При ишемическом/реперфузионном повреждении легких высвобождение из клеток mtDNA запускает нетоз через сигнальный путь с участием TLR-9. При дефиците TLR9 в PMN mtDNA не способна вызвать нетоз [26]. При СН mtDNA, выходящая из клеток при аутофагии, может вызывать миокардит и дилатационную кардиомиопатию посредством передачи сигналов от TLR-9 [27]. Исследования показали, что воспалительные цитокины и клеточные компоненты DAMP (кальпротектин S100A8/A9, HMGB1 (белок амфотерин), белок галектин-3) способствуют инфаркту миокарда и смерти от СН. Формирование NET считается очень важным событием при асептическом воспалении [9] и важным участником тромбообразования в сосудах при атеросклерозе [28]. Установлено, что S100A8/S100A9 можно использовать в качестве биомаркера, так как его уровень повышается при миокардите [29], ишемии/реперфузии [30], фибрилляции предсердий [31] или хронической СН [32]. При тяжелых формах COVID-19 наблюдается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) с преобладающим фенотипом тромботической/полиорганной недостаточности. При полиорганной недостаточности часто развивается и СН [33]. Лечение пациентов с ДВС синдромом требует достоверного прогноза выживаемости у больных в критическом состоянии. Регистрация изменения уровней внеклеточной DNA, MPO, комплекса MPO-DNA не позволила получить достоверный прогноз для этих пациентов. Авторами исследования [34] было обнаружено, что концентрация IL-8 сильно коррелирует с образованием NET. При этом ингибирование IL-8 уменьшало и нетоз. Показано, что основной путь образования NET у пациентов с полиорганной недостаточностью происходит при активации митоген-активируемой протеинкиназы. В последние годы показано, что NET и NET-опосредованный микротромбоз могут индуцироваться во время ишемии-реперфузии миокарда, что приводит к повреждению и инфаркту миокарда [35]. При нетозе хроматин, выделяемый из PMN, создает внеклеточную сеть DNA. Эта сеть образует каркасы в вос-

паленных сосудах; способствует адгезии, активации и агрегации тромбоцитов; поглощает эритроциты; приводит к отложению фибрина и индуцирует тромбоз [36]. В настоящее время в мире ведутся активные поиски специфических соединений для профилактики и лечения СН. Ключевую роль в формировании сетей NET имеют MPO, PAD4 и NE.

*Кардиопротекторные свойства ингибиторов нетоза.* MPO экспрессируется главным образом в PMN (есть небольшое количество в моноцитах) и катализирует образование пероксида водорода, HOCl ионов хлора. Экспериментальные и клинические данные показали, что миелопероксидаза PMN участвует в патогенезе фибрилляции предсердий. У мышей с дефицитом MPO не происходило фибрилляции предсердий. Однако при восстановлении уровня MPO фибрилляция возобновлялась. Это указывает на то, что MPO является ключевым условием ремоделирования миокарда, что приводит к фибрилляции предсердий [37].

Ингибитор MPO KYS при действии PMA ингибирует образование HOCl, но не влияет на образование супероксида при действии PMA [38]. Ингибитор MPO PF-06282999 не изменяет площадь атеросклеротических бляшек, но способствует стабилизации атеросклеротического поражения и предотвращению разрыва атеросклеротических бляшек [39]. Другой ингибитор MPO INV-315 снижает экспрессию гена iNOS, продукцию супероксида и содержание нитротирозина в аорте, IL-6 блокирует TNF $\alpha$ -опосредованную адгезию лейкоцитов и активность MPO. Ингибитор MPO PF-1355 успешно снижает активность MPO на моделях инфаркта миокарда у мышей, уменьшает количество воспалительных клеток и ослабляет дилатацию левого желудочка. Эти исследования показали, что лечение PF-1355 защищает сердце мышей от острых и хронических последствий инфаркта миокарда [40]. Ингибитор PAD4 GSK484 в модели ишемии миокарда уменьшал размер инфаркта [41]. Ингибитор PAD4 Cl-amidine показал терапевтическую эффективность при аутоиммунных заболеваниях, связанных с СН, таких как ревматоидный артрит и красная волчанка [42, 43]. Еще одним ключевым ферментом, участвующим в формировании сетей NET, является NE. Исследования показали, что ингибитор NE-SSR69071 может улучшить состояние миокарда, вызванное ишемией-реперфузией, а также уменьшать область инфаркта миокарда [44]. Таким образом, видно, что протестированные ингибиторы могут быть использованы для лечения СН.

### Заключение

Различные патофизиологические процессы и соединения могут вызывать формирование NET. В процессах активации нетоза участвуют клеточные рецепторы, компоненты внутриклеточной сигнализации и клеточный стресс. Продукты клеточного стресса (супероксид, НОС1 и другие соединения) вызывают или усугубляют воспаление и фиброз сердца. Сети NET вызывают тромбоз коронарных микрососудов и влияют на функцию сердца. Использование специфических ингибиторов МРО и PAD4 позволяет уменьшить прогрессирование СН и свидетельствует о том, что нетоз является важным патогенным фактором СН. Полученные результаты важны для понимания патофизиологии СН и будут способствовать развитию новых подходов к терапии этого заболевания.

### Список литературы

1. Triposkiadis F., Xanthopoulos A., Parisis J., Butler J., Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers // *Heart Fail Rev.* 2022. Vol. 27, Is. 1. P. 337–344. DOI: 10.1007/s10741-020-09987-z.
2. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P., Rosano G.M.C., Coats A.J.S. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology // *Cardiovasc Res.* 2023. Vol. 118, Is. 17. P. 3272–3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.
3. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет // *Терапевтический архив.* 2022. Т. 94, № 1. С. 5–8.
4. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трушкина М.А., Либис Р.А., Кондратенко В.Ю., Дуляков Д.В., Хохлунов С.М., Шляхто Е.В. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации // *Кардиология.* 2015. Т. 55, № 10. С. 5–13. DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13.
5. Thiam H.R., Wong S.L., Wagner D.D., Waterman C.M. Cellular Mechanisms of NETosis // *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020. Is. 36. P. 191–218. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
6. Hidalgo A., Libby P., Soehnlein O., Aramburu I.V., Papanicolaou V., Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology // *Cardiovasc Res.* 2022. Vol. 118, Is. 13. P. 2737–2753. DOI: 10.1093/cvr/cvab329.
7. Huang J., Hong W., Wan M., Zheng L. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases // *MedComm (2020).* 2022. Vol. 19, Is. 3. P. e162. DOI: 10.1002/mco.2162.
8. Zhou Z., Zhang S., Ding S., Abudupataer M., Zhang Z., Zhu X., Zhang W., Zou Y., Yang X., Ge J., Hong T. Excessive neutrophil extracellular trap formation aggravates acute myocardial infarction injury in apolipoprotein E deficiency mice via the ROS-dependent pathway // *Oxid Med Cell Longev.* 2019. Vol. 21. P. 1209307. DOI: 10.1155/2019/1209307.
9. 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. Is. 118. P. 6–27.
10. Castanheira F.V.S., Kubers P. Neutrophils and NETs in Modulating Acute and Chronic Inflammation // *Blood.* 2019. Vol. 133, Is. 20. P. 2178–2185. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844530.
11. Wong C.N., Gui X.Y., Rabkin S.W. Myeloperoxidase, carnitine, and derivatives of reactive oxidative metabolites in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: A meta-analysis // *Int J Cardiol.* 2024. Is. 399. P. 131657. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131657.
12. Novotny J., Chandraratne S., Weinberger T., Philippi V., Stark K., Ehrlich A., Pircher J., Konrad I., Oberdieck P., Titova A., Hoti Q., Schubert I., Legate K.R., Urtz N., Lorenz M., Pelisek J., Massberg S., von Brühl M.-L., Schulz C. Histological comparison of arterial thrombi in mice and men and the influence of Cl-amidine on thrombus formation // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, Is. 1. P. e0190728. DOI: 10.1371/journal.pone.0190728.
13. Bader F., Manla Y., Atallah B., Starling R.C. Heart failure and COVID-19 // *Heart Fail Rev.* 2021. Vol. 26, Is. 1. P. 1–10. DOI: 10.1007/s10741-020-10008-2.
14. Islam M.M., Takeyama N. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Health and Disease Pathophysiology: Recent Insights and Advances // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, Is. 21. P. 15805. DOI: 10.3390/ijms242115805.
15. Li J., Yin L., Chen S., Li Z., Ding J., Wu J., Yang K., Xu J. The perspectives of NETosis on the progression of obesity and obesity-related diseases: mechanisms and applications // *Front Cell Dev Biol.* 2023, Is. 11. P. 1221361. DOI: 10.3389/fcell.2023.1221361.
16. Bonaventura A., Montecucco F., Dallegri F., Carbone F., Lüscher T.F., Camici G.G., Liberale L. Is. vel findings in neutrophil biology and their impact on cardiovascular disease // *Cardiovasc Res.* 2019. Vol. 115, Is. 8. P. 1266–1285. DOI: 10.1093/cvr/cvz084.
17. 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. Is. 12. P. 775267. DOI: 10.3389/fimmu.2021.775267.
18. Holers V.M. Complement and Its Receptors: New Insights Into Human Disease // *Annu Rev Immunol.* 2014. Is. 32. P. 433–459. DOI: 10.1146/annurevimmunol-032713-120154.
19. Capucetti A., Albano F., Bonocchi R. Multiple Roles for Chemokines in Neutrophil Biology // *Front Immunol.* 2020. Is. 11. P. 1259. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01259.
20. Amulic B., Knackstedt S.L., Abu Abed U., Deigendesch N., Harbort C.J., Caffrey B.E., Brinkmann V., Heppner F.L., Hinds P.W., Zychlinsky A. Cell-Cycle Proteins Control Production of Neutrophil Extracellular Traps // *Dev Cell.* 2017. Vol. 43, Is. 4. P. 449–462. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.10.013.
21. Van der Linden M., Westerlaken G., van der Vlist M., van Montfrans J., Meeyaard L. Differential signalling and kinetics of neutrophil extracellular trap release revealed by quantitative live imaging // *Sci Rep.* 2017. Is. 1. P. 6529. DOI: 10.1038/s41598-017-06901-w.
22. Björnsdóttir H., Welin A., Michaëlsson E., Osla V., Berg S., Christenson K., Sundqvist M., Dahlgren C., Karlsson A., Bylund J. Neutrophil NET formation is regulated from the inside by myeloperoxidase-processed reactive oxygen species // *Free Radical Biology and Medicine.* 2015. Vol. 89. P. 1024–1035.
23. McHowat J., Shakya S., Ford D.A. 2-Chlorofatty Aldehyde Elicits Endothelial Cell Activation // *Front Physiol.* 2020. Is. 11. P. 460. DOI: 10.3389/fphys.2020.00460.
24. Quintero-González D.C., Muñoz-Urbano M., Vásquez G. Mitochondria as a key player in systemic lupus erythematosus // *Autoimmunity.* 2022. Vol. 55, Is. 8. P. 497–505. DOI: 10.1080/08916934.2022.2112181.
25. Liu L., Mao Y., Xu B., Zhang X., Fang C., Ma Y., Men K., Qi X., Yi T., Wei Y., Wei X. Induction of neutrophil extracellular traps during tissue injury: involvement of STING and Toll-like receptor 9 pathways // *Cell Proliferation.* 2019. Vol. 52, Is. 3. P. e12579.
26. Krychtiuk K.A., Wurm R., Ruhittel S., Lenz M., Huber K., Wojta J., Heinz G., Hülsmann M., Speidl W.S. Release of mitochondrial DNA is associated with mortality in severe acute heart failure // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.* 2020. Vol. 9, Is. 5. P. 419–428.

27. Oka T., Hikoso S., Yamaguchi O., Taneike M., Takeda T., Tamai T., Oyabu J., Murakawa T., Nakayama H., Nishida K., Akira S., Yamamoto A., Komuro I., Otsu K. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure // *Nature*. 2012. Vol. 485, Is. 7397. P. 251–255. DOI: 10.1038/nature10992.
28. Pertiwi K.R., van der Wal A.C., Pabittei D.R., Mackaaij C., van Leeuwen M.B., Li X., de Boer O.J. Neutrophil Extracellular Traps Participate in All Different Types of Thrombotic and Haemorrhagic Complications of Coronary Atherosclerosis // *Thromb Haemost*. 2018. Vol. 118, Is. 6. P. 1078–1087. DOI: 10.1055/s-0038-1641749.
29. Müller I., Vogl T., Kühl U., Krannich A., Banks A., Trippel T., Noutsias M., Maisel A.S., van Linthout S., Tschöpe C. Serum alarmin S100A8/S100A9 levels and its potential role as biomarker in myocarditis // *ESC Heart Fail*. 2020, Is. 4. P. 1442–1451. DOI: 10.1002/ehf2.12760.
30. Li Y., Chen B., Yang X., Zhang C., Jiao Y., Li P., Liu Y., Li Z., Qiao B., Lau W.B., Ma X-L, Du J. S100a8/a9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/reperfusion injury // *Circulation*. 2019. Vol. 140, Is. 9. P. 751–764. DOI: 10.1161/circulationaha.118.039262.
31. Bruhn L.V., Lauridsen K.G., Schmidt A.S., Rickers H., Bach L.F., Løfgren B., Hornung N. Elevated calprotectin in patients with atrial fibrillation with and without heart failure // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2017. Vol. 77, Is. 3. P. 210–215. DOI: 10.1080/00365513.2017.1292364.
32. Jensen L.J.N., Kistorp C., Bjerre M., Raymond I., Flyvbjerg A. Plasma calprotectin levels reflect disease severity in patients with chronic heart failure // *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012. Vol. 19, Is. 5. P. 999–1004.
33. Fei Y., Tang N., Liu H., Cao W. Coagulation Dysfunction // *Arch Pathol Lab Med*. 2020. Vol. 144, Is. 10. P. 1223–1229. DOI: 10.5858/arpa.2020-0324-SA.
34. Abrams S.T., Morton B., Alhamdi Y., Alsabani M., Lane S., Welters I.D., Wang G., Toh C.H. A Novel Assay for Neutrophil Extracellular Trap Formation Independently Predicts Disseminated Intravascular Coagulation and Mortality in Critically Ill Patients // *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 200, Is. 7. P. 869–880. DOI: 10.1164/rccm.201811-2111OC.
35. Ge L., Zhou X., Ji W.J., Lu R.Y., Zhang Y., Zhang Y.D., Ma Y.Q., Zhao J.H., Li Y.M. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015. Vol. 308, Is. 5. H500-9. DOI: 10.1152/ajpheart.00381.2014.
36. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D.Jr., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA traps promote thrombosis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol. 107, Is. 36. P. 15880–15885. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.
37. Rudolph V., Andrié R.P., Rudolph T.K., Friedrichs K., Klinke A., Hirsch-Hoffmann B., Schwoerer A.P., Lau D., Fu X., Klingel K., Sydow K., Didié M., Seniuk A., von Leitner E.C., Szoecs K., Schrickel J.W., Treede H., Wenzel U., Lewalter T., Nickenig G., Zimmermann W.H., Meinertz T., Böger R.H., Reichenspurner H., Freeman B.A., Eschenhagen T., Ehmke H., Hazen S.L., Willems S., Baldus S. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation // *Nat Med*. 2010. Vol. 16, Is. 4. P. 470–474. DOI: 10.1038/nm.2124.
38. Zhang H., Jing X., Shi Y., Xu H., Du J., Guan T., Wei-hrauch D., Jones D.W., Wang W., Gourlay D., Oldham K.T., Hillery C.A., Pritchard K.A.Jr. N-acetyl lysyltyrosylcysteine amide inhibits myeloperoxidase, a novel tripeptide inhibitor // *J Lipid Res*. 2013. Vol. 54, Is. 11. P. 3016–29. DOI: 10.1194/jlr.M038273.
39. Flach R.J.R., Su C., Bollinger E., Cortes C., Robertson A.W., Opsahl A.C., Coskran T.M., Maresca K.P., Keliher E.J., Yates P.D., Kim A.M., Kalgutkar A.S., Buckbinder L. Myeloperoxidase inhibition in mice alters atherosclerotic lesion composition // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, Is. 3. e0214150. DOI: 10.1371/journal.pone.0214150.
40. Ali M., Pulli B., Courties G., Tricot B., Sebas M., Iwamoto Y., Hilgendorf I., Schob S., Anping D., Zheng W., Skoura A., Kalgutkar A., Cortes C., Ruggeri R., Swirski F.K., Nahrendorf M., Buckbinder L., Chen J.W. Myeloperoxidase inhibition improves ventricular function and remodeling after experimental myocardial infarction // *JACC Basic to Translational Science*. 2016. Vol. 1, Is. 7. P. 633–643. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.09.004.
41. Du M., Yang W., Schmall S., Gu J., Xue S. Inhibition of peptidyl arginine deiminase-4 protects against myocardial infarction induced cardiac dysfunction // *International Immunopharmacology*. 2020. Vol. 78. P. 106055. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106055.
42. Kawaguchi H., Matsumoto I., Osada A., Kurata I., Ebe H., Tanaka Y., Inoue A., Umeda N., Kondo Y., Tsuboi H., Ishigami A., Sumida T. Peptidyl arginine deiminase inhibition suppresses arthritis via decreased protein citrullination in joints and serum with the downregulation of interleukin-6 // *Modern Rheumatology*. 2019. Vol. 29, Is. 6. P. 964–969. DOI: 10.1080/14397595.2018.1532545.
43. Knight J.S., Subramanian V., O'Dell A.A., Yalavarthi S., Zhao W., Smith C.K., Jeffrey Hodgins B., Thompson P.R., Kaplan M. J. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupusprone MRL/lpr mice // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. Vol. 74, Is. 12. P. 2199–2206. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205365.
44. Bidouard J.P., Duval N., Kapui Z., Herbert J.M., O'Connor S.E., Janiak P. SSR69071, an elastase inhibitor, reduces myocardial infarct size following ischemia-reperfusion injury // *European Journal of Pharmacology*. 2003. Vol. 461, Is. 1. P. 49–52. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01298-6.