

ПАРАМЕТРЫ НЕТОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Железко В.В., Новикова И.А.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. Произведена оценка параметров нетоза в комплексе с другими проявлениями функциональной активности нейтрофилов крови у 34 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Оценивали образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) в культурах клеток, инкубированных в течение 30 и 150 минут в среде (спонтанный уровень; NET_{СП30} и NET_{СП150} соответственно) и в присутствии инактивированного нагреванием *S. aureus* (штамм ATCC 25923, количество микробных тел – 10⁸ КОЕ/мл) (стимулированный уровень; NET_{СТ30} и NET_{СТ150} соответственно). При этом за нейтрофильные внеклеточные ловушки принимали тонкие свободнолежащие внеклеточно расположенные фибриллярные структуры, в 2-3 раза превосходящие размер неизменного гранулоцита. Результат выражали в процентах, как относительное количество внеклеточных ловушек на 100 сосчитанных лейкоцитов. Поглотительную активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали в реакции фагоцитоза *S. aureus* с подсчетом процента нейтрофилов, поглотивших микробные частицы – фагоцитарный индекс (ФИ); среднего числа фагоцитированных объектов на один нейтрофил – фагоцитарное число (ФЧ). АФК-продуцирующую активность определяли в реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном и стимулированном *S. aureus* вариантах (НСТ_{СП} и НСТ_{СТ} соответственно), результат выражали как процент содержания формазан-положительных клеток на 100 сосчитанных лейкоцитов. Нитроксид-продуцирующие свойства определяли по методу Stow (1999) в спонтанных и стимулированных пробах по накоплению нитрированной аминокислоты тирозина (3-нитротирозина, 3-NT_{СП} и 3-NT_{СТ} соответственно).

Выявлены более низкие показатели АФК-продуцирующей, поглотительной и NO-образующей активности нейтрофилов на фоне повышенной способности к нетозу у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Активация нетоза отмечена в культурах клеток без стимуляции, что указывает на образование сетей *in vivo* при СКВ. Уровень NETs максимально выражен при наличии у пациентов люпус-нефрита ($p < 0,05$) и в период ремиссии заболевания ($p < 0,05$). Установлена зависимость параметров NET-образования от длительности и степени активности СКВ ($r_s = -0,6$; $p = 0,001$ и $r_s = 0,39$; $p = 0,02$ соответственно); титра аутоантител (anti-dsDNA и ANA; $r_s = 0,67$; $p = 0,047$ и $r_s = 0,59$; $p = 0,034$ соответственно), активности протромбинового комплекса ($r_s = 0,6$; $p = 0,036$) и уровней мочевины и креатинина ($r_s = 0,47$; $p = 0,037$ и $r_s = 0,39$; $p = 0,048$ соответственно).

Полученные данные свидетельствуют о том, что параметры NET-образования можно рассматривать как перспективный биомаркер для верификации диагноза СКВ, оценки клинической активности, тяжести заболевания и прогноза развития осложнений.

Ключевые слова: системная красная волчанка, нейтрофильные внеклеточные ловушки

Адрес для переписки:

Железко Вероника Владимировна
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, 5.
Тел./факс: +375 (232) 35-98-38.
E-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Address for correspondence:

Zhelezko Veronika V.
Gomel State Medical University
246000, Republic of Belarus, Gomel, Lange str., 5.
Phone/fax: +375 (232) 35-98-38.
E-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Образец цитирования:

В.В. Железко, И.А. Новикова «Параметры нетоза у пациентов с системной красной волчанкой» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 987-992. doi: 10.15789/1563-0625-NIP-1978
© Железко В.В., Новикова И.А., 2020

For citation:

V.V. Zhelezko, I.A. Novikova "Netosis in patients with systemic lupus erythematosus", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 987-992. doi: 10.15789/1563-0625-NIP-1978
DOI: 10.15789/1563-0625-NIP-1978

NETOSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Zhelezko V.V., Novikova I.A.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Abstract. The article presents the data on assessment of functional features of neutrophils in 34 patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Development of neutrophil extracellular traps (NETs) was evaluated in cell cultures incubated *in vitro* for 30 and 150 minutes (basal levels, NET_{BAS30} and NET_{BAS150}, respectively), and in the presence of heat-inactivated *S. aureus* (strain ATCC 25923, 10⁸ CFU/ml) (stimulated levels, NET_{ST30} and NET_{ST150}, respectively). NET looks like thin free-lying extracellular fibrillar structures, 2-3 times exceeding the size of unchanged granulocyte. The result was expressed as percentage and relative amount of extracellular traps per 100 counted leukocytes. Phagocytic activity of neutrophils was evaluated as phagocytosis of *S. aureus* by counting the percentage of neutrophils that engulfed phagocytic index of microbial particles (PI); the average number of phagocytosed objects per neutrophil phagocytic number (PC). ROS-producing activity was determined in the reduction of Nitroblue Tetrazolium tested in spontaneous and stimulated *S. aureus* variants (NBT_{BAS} and NBT_{ST}, respectively). The result was expressed as the percentage of formazan-positive cells per 100 white blood cells. Nitroxide-producing properties were determined using the Crow (1999) method in spontaneous and stimulated samples for the accumulation of the nitrated amino acid tyrosine (3-nitrotyrosine, 3-NT_{BAS}, and 3-NT_{ST}, respectively).

We revealed a decrease in ROS production, phagocytosis and NO-forming activity of neutrophils associated with increased netosis. Activation of the netosis was observed in cell cultures without stimulation, indicating the *in vivo* formation of networks in SLE. The NET increase is most pronounced in the patients with lupus nephritis ($p < 0.05$), and in remission of the disease ($p < 0.05$). We have revealed a correlation of NET formation parameters with duration and degree of SLE activity ($r_s = -0.6$; $p = 0.001$, and $r_s = 0.39$; $p = 0.02$, respectively); autoantibody titers (anti-dsDNA and ANA) ($r_s = 0.67$; $p = 0.047$ and $r_s = 0.59$; $p = 0.034$, respectively); prothrombin complex activity ($r_s = 0.6$; $p = 0.036$), as well and urea and creatinine levels ($r_s = 0.47$; $p = 0.037$ and $r_s = 0.39$; $p = 0.048$, respectively).

The parameters of NETs can be considered a promising biomarker for verifying the diagnosis of SLE, evaluation of clinical activity, disease severity, and predicting the development of complications.

Keywords: systemic lupus erythematosus, neutrophilic extracellular traps

Исследование было выполнено на следующих базах: кафедра клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» (ректор – д.м.н., профессор А.Н. Лызиков); лаборатория клеточных технологий (зав. лабораторией – Н.И. Шевченко) и отделение иммунопатологии и аллергологии (зав. отделением – к.б.н. А.П. Саливончик) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (директор – д.м.н., доцент А.В. Рожко); ревматологическое отделение (заведующая – Г.Г. Дундарова) Гомельской областной клинической больницы (главный врач – В.А. Бугаков).

The study was performed on the following bases: Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University (Rector, PhD, MD, Professor A.N. Lyzиков); Laboratory of Cell Technologies (Head, N.I. Shevchenko); Department of Immunology

and Allergology (Head, A.P. Salivonchic, PhD) at the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Director, A.V. Rozhko, PhD, MD, Associate Professor); Rheumatology Department (Head, G.G. Dundarava) at the Gomel Regional Clinical Hospital (Head Physician, V.A. Bugakov).

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) отличается большим разнообразием клинических форм и проявлений, что относит ее к одному из наиболее трудных в диагностике, мониторинге и прогнозировании течения заболеванию современной медицины. Исследования последних лет показывают важную роль нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в развитии и прогрессировании патологического процесса при СКВ [5]. Продемонстрировано, что нарушения в функциональной активности нейтрофилов носят разнонаправленный характер, выражающийся в повышении способ-

ности НГ к продукции активных форм кислорода (АФК) и угнетении поглотительной активности [3]. Одной из наименее изученных функций НГ является способность к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). Предполагается, что компоненты NETs (белки-гистоны, нуклеиновые кислоты, ферменты) могут выступать факторами аутоагрессии и способствовать формированию аутоиммунного воспаления [7]. Более того, рядом авторов NETs рассматриваются как один из предикторов неблагоприятного течения аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, микроскопический полиангиит) и развития осложнений [6]. Открытым также остается вопрос соотношения NET-образующих свойств нейтрофилов с другими проявлениями их функциональной активности и связи с клиническими особенностями заболевания.

Цель и задачи – оценить параметры нетоза в комплексе с другими проявлениями функциональной активности нейтрофилов крови у пациентов с СКВ.

Материалы и методы

Обследовано 34 пациента (33 женщины и 1 мужчина; возраст 17–53 лет) с диагнозом «СКВ». Диагноз верифицирован на основании клиники, лабораторных и инструментальных методов исследования и классификационных диагностических критериев (ACR, 1997). Оценка клинической активности проводилась согласно классификации В.А. Насоновой, а также в баллах согласно индексам SLEDAI2K, тяжесть необратимых повреждений внутренних органов – по индексу SLICC. Хронический тип течения СКВ был у 24 пациентов (70,6%), подострый у 5 (14,7%), острый у 5 (14,7%). Минимальная степень активности определена у 17 (50%), умеренная у 9 (26%) и высокая у 8 (24%) обследуемых. У 22 пациентов анализ изменений показателей проводился в динамике заболевания (обострение/ремиссия). Развитие заболевания сопровождалось возникновением поражения сердца – в 5 (15%), сосудов – в 7 (21%), легких – в 3 (9%), почек – в 18 (53%), кожи – в 7 (21%), ЖКТ – в 1 (3%), костно-мышечной системы – в 18 (53%), нервной системы – в 2 (6%) случаях.

Все пациенты принимали глюкокортикостероиды перорально в дозах от 2,5 до 15 мг/сут (Ме 5 мг/сут) в пересчете на преднизолон.

Материалом для исследования служила взвесь лейкоцитов, полученных путем отстаивания гепаринизированной крови (10 Ед/мл) и разведенных необходимым количеством фосфатно-солевого буфера (рН = 7,4) до концентрации НГ 5×10^6 клеток/мл. Жизнеспособность нейтрофи-

лов в тесте исключения трипанового синего составляла не менее 95%.

Образование внеклеточных ловушек НГ оценивали по методу И.И. Долгушина и соавт. (2010) в нашей модификации. Лейкоциты инкубировали в течение 30 и 150 минут при 37 °С в питательной среде RPMI-1640 (оценка спонтанного уровня, NET_{СП30}, NET_{СП150}) или в присутствии инактивированного нагреванием *S. aureus* в качестве стимулятора (оценка стимулированного уровня NET_{СТ30}, NET_{СТ150}). Подсчитывали не менее 200 НГ в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе под иммерсионным увеличением ($\times 1000$). При этом нейтрофильные внеклеточные ловушки представляли собой тонкие свободнолежащие, расположенные внеклеточно сетеподобные структуры. Результат подсчета выражали в процентах.

Поглотительную активность исследовали в реакции фагоцитоза (фагоцитарный индекс – ФИ, фагоцитарное число – ФЧ), АФК-продуцирующую активность определяли в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) по общепринятым методикам с микроскопической оценкой результата.

Нитроксид-продуцирующие свойства определяли по методу Crow (1999) в спонтанном и стимулированном тесте по накоплению 3-нитротирозина в плазме (3-NT_{СП} и 3-NT_{СТ} соответственно).

Контрольную группу составили 30 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых лиц. Группы сформированы на основании информированного согласия пациентов и здоровых лиц в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 2013 года.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, производилось вычисление медиан и интерквартильных интервалов – Ме Q_{0,25}–Q_{0,75}). Для оценки двух независимых групп по одному признаку применяли U-критерий Манна–Уитни. Сравнение двух зависимых выборок проводилось с использованием W-критерия Вилкоксона. Для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену (r_s). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из таблицы 1 видно, что снижение резерва образования супероксидных радикалов и поглотительной активности, а также NO-продуцирующая способность НГ в ответ на стимуляцию у пациентов с СКВ была снижена относительно кон-

трольной группы ($p = 0,02$; $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Количество внеклеточных сетей у обследованных пациентов превышало значения здоровых лиц как при культивировании клеток в течение 30 минут, так и при 150-минутной инкубации ($p < 0,05$).

Известно, что формирование NETs может происходить с участием различных механизмов. «Суицидальный» путь образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, осуществляющийся через активацию NADPH-оксидазы (кислород-зависимый путь), занимает от 2 до 4 часов, заключается в деконденсации хроматина, растворении цитоплазматических гранул с последующим распадом ядерной оболочки и специфическом лизисе НГ [8]. Другой путь, обозначаемый как «витальный» тип образования NETs, занимает от 5 до 60 минут, не сопровождается разрушением ядерной оболочки и растворением клетки и является кислород-независимым. Реализуется через упаковку фрагментов ДНК в везикулы, с последующей их транспортировкой через цитоплазму и выбросом хроматина в межклеточное пространство. НГ при этом становится безъядерной клеткой, способной к передвижению и захвату микроорганизмов [8]. С учетом имеющихся

сведений, полученный нами результат может свидетельствовать о повышении активности как витального, так и суицидального нетоза у пациентов с СКВ. Следует также подчеркнуть, что активация нетоза отмечена нами не только в ответ на стимуляцию (NET_{CT}), но и в культурах клеток без стимуляции (NET_{CTP}) (табл. 1), что указывает на образование сетей *in vivo* при СКВ. Триггером данного процесса может быть присутствующий в крови больных СКВ высокий уровень IFN α , который повышает чувствительность НГ к экстружии NETs в организме [3, 5] и вырабатывается патологической субпопуляцией нейтрофилов – гранулоцитами низкой плотности (low-density neutrophils, LDGs) [7]. Такая функциональная неоднородность, возможно, обуславливает обратную взаимосвязь между параметрами NET-образования с другими изученными нами проявлениями функциональной активности НГ в группе пациентов (поглотительной, NO- и АФК-продуцирующей активностью): $r_s = -0,38$; $p = 0,002$; $r_s = -0,41$ $p < 0,005$ и $r_s = -0,22$; $p = 0,048$ соответственно. Кроме того, одним из индукторов нетоза могут выступать аутоантитела [4], что в нашем исследовании нашло отражение в установленных взаимосвязях между показателями

ТАБЛИЦА 1. ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НГ У ПАЦИЕНТОВ С СКВ, Me Q_{0,25}-Q_{0,75}

TABLE 1. PARAMETERS OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF NG IN PATIENTS WITH SLE, Me Q_{0,25}-Q_{0,75}

Параметр, единицы измерения Parameter, units of measurement	Доноры Donors (n = 30)	Пациенты с СКВ Patients with SLE (n = 34)
NET _{CT30} , % NET _{BAS30} , %	2,5 (2,0-3,0)	5,0 (4,0-7,0)*
NET _{CT30} , % NET _{ST30} , %	5,0 (3,0-6,0)	10,5 (7,0-13,0)*
NET _{CT150} , % NET _{BAS150} , %	5,0 (3,0-6,0)	9,0 (7,0-11,0)*
NET _{CT150} , % NET _{ST150} , %	7,0 (5,0-8,0)	13,0 (10,0-15,0)*
НСТ _{CT} , % NBT _{BAS} , %	11,5 (10,0 14,0)	12,0 (8,0-17,0)
НСТ _{CT} , % NBT _{ST} , %	48,5 (46,0-54,0)	42,5 (39,0-55,0)*
ФИ, % PI, %	72,5 (68,0-76,0)	57,0 (52,0-66,0)*
ФЧ PC	7,0 (7,0-8,0)	5,5 (5,0-7,0)*
3-NT _{CT} , (мМ/л) ⁻¹ 3-NT _{BAS} , (мМ/л) ⁻¹	17,0 (14,6-19,1)	16,9 (13,0-21,4)
3-NT _{CT} , (мМ/л) ⁻¹ 3-NT _{ST} , (мМ/л) ⁻¹	22,9 (21,4-25,2)	16,8 (11,3-22,0)*

Примечание. * – различия значимы в сравнении с группой доноров ($p < 0,050$; U-критерий Манна-Уитни).

Note. * – the differences are significant in comparison with the donor group ($p < 0.050$; Mann–Whitney U test).

NETs, титром антиядерных АТ (ANA) и антител к двуспиральной ДНК (anti-dsDNA) ($r_s = 0,67$; $p = 0,047$ и $r_s = 0,59$; $p = 0,034$ соответственно).

Имеются сообщения, что нейтрофильные внеклеточные ловушки являются факторами активации свертывающей системы крови [3], тогда как оксид азота обуславливает вазодилатацию и торможение процессов агрегации и адгезии тромбоцитов [1]. Выявленная нами обратная взаимосвязь между показателями нетоза и NO-продуцирующей активностью лейкоцитов указывает на то, что в условиях активации нетоза создаются предпосылки для усугубления патологических процессов в сосудистом русле, что подтверждается наличием прямой взаимосвязи между количеством NETs у пациентов с СКВ и активностью протромбинового комплекса ($r_s = 0,6$; $p = 0,036$).

Снижение резерва образования супероксидных радикалов и поглотительной активности нейтрофилов у пациентов с СКВ (табл. 1) может быть обусловлено эффектом ГКС, длительно принимаемых пациентами [2]. Сопоставление групп пациентов, принимающих ГКС в низких (< 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон, $n = 7$) и средних дозах (от 7,5 до 30 мг/сут в пересчете на преднизолон, $n = 5$) продемонстрировали отсутствие различий по количеству нейтрофильных внеклеточных сетей ($p > 0,05$). Не обнаружено также различий показателей нетоза у пациентов, получающих лечение ГКС в течение года ($n = 6$, $p > 0,05$) и более одного года ($n = 5$, $p > 0,05$).

У 22 пациентов с СКВ мы провели анализ изменений функциональных параметров нейтрофилов в динамике воспалительного процесса (обострение/ремиссия) (рис. 1). При этом четко видно, что при переходе в период ремиссии происходит дальнейшее повышение показателей нетоза ($p = 0,01$; $p = 0,03$) относительно периода обострения, но только в спонтанном тесте, что служит дополнительным подтверждением активации процессов образования NETs непосредственно в организме пациентов.

Учитывая, что компоненты нейтрофильных внеклеточных ловушек (гистоны, содержимое гранул, нити ядерной ДНК и пр.) являются факторами аутоагрессии и провоцируют образование аутоантител [7], данный факт следует рассматривать как фактор дальнейшего прогрессирования заболевания. Так, рядом авторов показано, что повышенное образование экстрацеллюлярных сетей на фоне нарушенной их деградации у пациентов с СКВ является предиктором развития волчаночного нефрита [4]. Проведенный нами анализ характера изменений параметров NET-образования у пациентов с нефритом ($n = 18$) и без него ($n = 16$) позволил установить более высокие значения NETs ($p < 0,05$) при люпус-нефрите, причем различия выявлялись только при инкубации лейкоцитов в среде без стимулятора (NET_{СП30}, NET_{СП150}). На момент включения в исследование у обследованных пациентов уровень поражения почек соответствовал 1-2-й стадии хронической почечной болезни (KDIGO 2012);

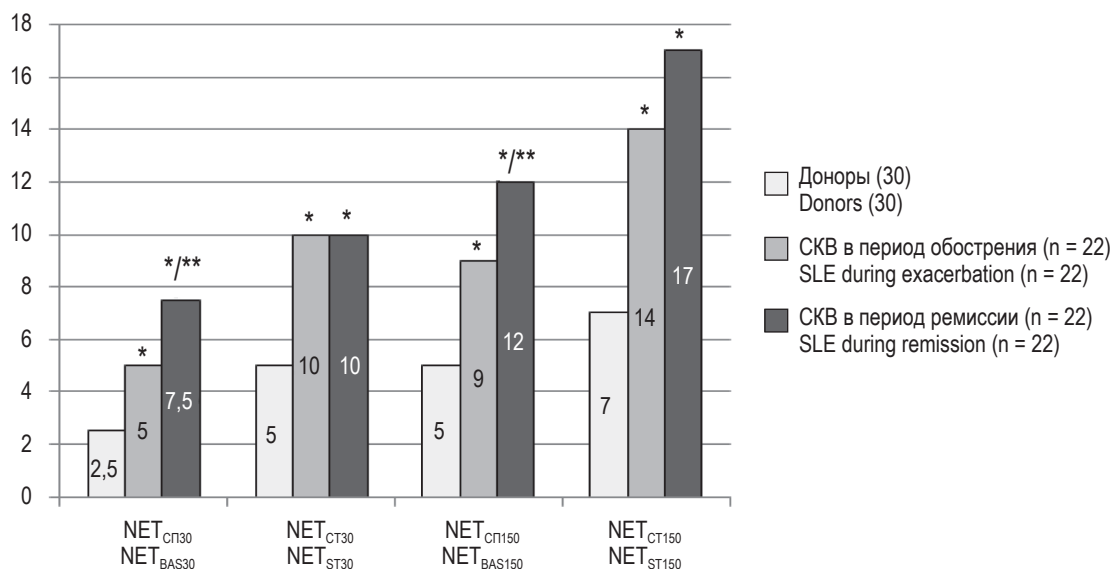


Рисунок 1. Нетоз у пациентов СКВ в динамике воспалительного процесса

Примечание. * – различия значимы в сравнении с группой доноров; ** – различия значимы при сравнении групп пациентов ($p < 0,05$; W-критерий Вилкоксона).

Figure 1. Netosis in SLE patients in the dynamics of the inflammatory process

Note. *, differences are significant in comparison with the group of donors; **, differences are significant when comparing groups of patients ($p < 0,05$; Wilcoxon W criterion).

нами выявлена взаимосвязь между способностью к образованию нейтрофильных ловушек с одной стороны и содержанием мочевины и креатинина с другой ($r_s = 0,47$; $p = 0,037$ и $r_s = 0,39$; $p = 0,048$ соответственно).

Нами также проведен анализ особенностей нетотической активности нейтрофилов и клинических особенностей заболевания, который установил, что степень повышения параметров NET-образования зависит от длительности и степени активности СКВ ($r_s = -0,6$; $p = 0,001$ и $r_s = 0,39$; $p = 0,02$ соответственно).

Выводы

1. У пациентов с СКВ повышена спонтанная и стимулированная способность нейтрофилов крови к образованию внеклеточных сетей NADPH-зависимым и NADPH-независимым

способами ($p < 0,05$). Параметры нетоза были обратно взаимосвязаны с поглотительной, NO- и АФК-продуцирующей активности НГ ($r_s = -0,38$; $p = 0,002$, $r_s = -0,41$; $p < 0,005$ и $r_s = -0,22$; $p = 0,048$ соответственно).

2. Степень повышения параметров NET-образования зависела от периода заболевания (в ремиссии выше NET_{СП30} $p = 0,01$ и NET_{СП150} $p = 0,03$ соответственно), длительности и степени активности СКВ ($r_s = -0,6$; $p = 0,001$ и $r_s = 0,39$; $p = 0,02$ соответственно), наличия люпус-нефрита ($p < 0,05$).

3. Установлена зависимость параметров нетоза от титра аутоантител (anti-dsDNA и ANA) ($r_s = 0,67$; $p = 0,047$ и $r_s = 0,59$; $p = 0,034$ соответственно), активности протромбинового комплекса ($r_s = 0,6$; $p = 0,036$) и уровней мочевины и креатинина ($r_s = 0,47$; $p = 0,037$ и $r_s = 0,39$; $p = 0,048$ соответственно).

Список литературы / References

1. Осякова А.О., Тихомирова И.А. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови // Ярославский педагогический вестник, 2010. № 4. С. 89-92. [Oslyakova A.O., Tikhomirova I.A. Vascular regulation factors and their effect on the rheological properties of blood. *Yaroslavskiy pedagogicheskii vestnik = Yaroslavl Pedagogical Bulletin*, 2010, no. 4, pp. 89-92. (In Russ.)]
2. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л. Глюкокортикоиды в терапии системной красной волчанки // Клиницист, 2013. Т. 3, № 4. С. 14-26. [Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Dudykina I.S., Nasonov E.L. Glucocorticoids in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Klinicist = Clinician*, 2013, Vol. 3, no. 4, pp. 14-26. (In Russ.)]
3. Смирнова Е.В., Краснова Т.Н., Проскурнина Е.В., Мухин Н.А. Роль дисфункции нейтрофилов в патогенезе системной красной волчанки // Терапевтический архив, 2017. № 12. С. 110-113. [Smirnova E.V., Krasnova T.N., Proskurnina E.V., Mukhin N.A. The role of neutrophil dysfunction in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*, 2017, Vol. 12, pp. 110-113. (In Russ.)]
4. Hakkim A., Fürnrohr B.G., Amann K., Laube B., Abed U.A., Brinkmann V., Herrmann M., Voll R.E., Zychlinsky A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, pp. 9813-9818.
5. Kaplan M.J. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2011, Vol. 7, pp. 691-699.
6. Knight J.S., Carmona-Rivera C., Kaplan M.S. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 380. doi: 10.3389/fimmu.2012.00380.
7. Kusworini H., Benny A.P., Radhitio A.N. 1,25(OH)₂D₃ inhibits endothelial apoptosis by neutrophil extracellular traps externalization in systemic lupus erythematosus patients. *Turk. J. Immunol.*, 2017, Vol. 5, no. 3, pp. 89-95.
8. Yipp B.G., Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 16, pp. 2784-294.

Авторы:

Железко В.В. — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Новикова И.А. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Authors:

Zhelezko V.V., Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Novikova I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Поступила 22.03.2020

Отправлена на доработку 06.05.2020

Принята к печати 11.05.2020

Received 22.03.2020

Revision received 06.05.2020

Accepted 11.05.2020