

УДК 618.2-06:616-092.18:612-017:611.018.1]"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-143-150

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ COVID-19 (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.В. Жуковская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. В патогенезе новой коронавирусной инфекции (COVID-19) важное значение имеют врожденные клеточные элементы иммунной системы, среди которых особое внимание уделяется нейтрофилам и механизмам их гибели – нетозу, что приводит к образованию внеклеточных ДНК-ловушек. Нейтрофильные внеклеточные ловушки играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и тромботических нарушений, что не только осложняет течение COVID-19 инфекции, но и является причиной тяжелых акушерских осложнений, увеличивающих риск материнской и младенческой смертности. В настоящем обзоре описываются возможные механизмы образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, а также их роль в патогенезе COVID-19. **Материалы и методы.** Проведен анализ российской (eLibrary) и зарубежной (PubMed) литературы с глубиной поиска 2010-2021 гг. **Результаты.** Патогенез COVID-19 непосредственно связан с неконтролируемым прогрессированием системного воспаления, изменяющим врожденный иммунный ответ в виде функциональной дезадаптации и преждевременной гибели нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек. Нетозно трансформированные нейтрофилы играют ключевую роль в развитии тромботических нарушений микроциркуляторного русла, что приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности, повышающей летальность пациентов с COVID-19 инфекцией. При беременности усиленное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек является причиной нарушения гемодинамики фетоплацентарного комплекса, плацентарных нарушений и эндотелиальной дисфункции, сопутствующей развитию преждевременных родов и преэклампсии, увеличивающей риск послеродовых кровотечений, материнской заболеваемости и смертности. Следовательно, новые данные о нейтрофильных внеклеточных ловушках и механизмах образования могут привести к пересмотру патогенеза тромботических нарушений у беременных женщин с COVID-19 инфекцией, что имеет значение для дальнейшей тактики ведения беременности..

Ключевые слова: COVID-19, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, беременность, акушерские осложнения.

NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN THE PATHOGENESIS OF OBSTETRIC COMPLICATIONS IN COVID-19 (BRIEF REVIEW)

O.V. Zhukovskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. In the pathogenesis of the new coronavirus infection (COVID-19), innate cellular elements of the immune system are of great importance, among which special attention is paid to neutrophils and the mechanisms of their death – netosis, which leads to the formation of extracellular DNA traps. Neutrophil extracellular traps play an important role in the development of endothelial dysfunction and thrombotic disorders, which not only complicates the course of COVID-19 infection, but also causes severe obstetric complications that increase the risk of maternal and infant mortality. This review describes possible mechanisms for the formation of neutrophil extracellular traps, as well as their

Контактная информация

Ольга Валерьевна Жуковская, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: zhuchka.85@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olga V. Zhukovskaya, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: zhuchka.85@mail.ru

Для цитирования:

Жуковская О.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе акушерских осложнений при COVID-19 (краткий обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.143–150. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-143-150

For citation:

Zhukovskaya O.V. Neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of obstetric complications in COVID-19 (brief review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):143–150 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-143-150

role in the pathogenesis of COVID-19. **Materials and methods.** An analysis of Russian (eLibrary) and foreign (PubMed) literature was carried out with a search depth of 2010-2021. **Results.** The pathogenesis of COVID-19 is directly related to the uncontrolled progression of systemic inflammation, which changes the innate immune response in the form of functional maladaptation and premature death of neutrophils with the formation of neutrophil extracellular traps. The neutrophils that were transformed by netosis play a key role in the development of thrombotic disorders of the microvasculature, which leads to the development of life-threatening complications such as acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure, which increases the mortality of patients with COVID-19 infection. During pregnancy, increased formation of neutrophilic extracellular traps is the cause of hemodynamic disturbances of the fetoplacental complex, placental disorders and endothelial dysfunction, concomitant with the development of preterm labor and preeclampsia, which increases the risk of postpartum hemorrhage, maternal morbidity and mortality. Therefore, new data on neutrophil extracellular traps and mechanisms of formation may lead to a reconsideration of the pathogenesis of thrombotic disorders in pregnant women with COVID-19 infection, which is important for further management of pregnancy.

Key words: COVID-19, neutrophil extracellular traps, netosis, pregnancy, obstetric complications.

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) был впервые идентифицирован как новый человеческий патоген в декабре 2019 года и с тех пор вызвал всемирную пандемию. По состоянию на 4 мая 2022 года согласно данным Всемирной организации здравоохранения выявлено более 105 млн случаев COVID-19, включая 6,2 миллионов смертей во всем мире. По данным Росстата смертность беременных и родивших женщин с COVID-19 в 2021 году выросла в три раза по сравнению с 2020 годом. Одной из основных причин высокой летальности при тяжелом течении COVID-19, связанным с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности, является высокий уровень цитокинемии, пролонгирующей системное и локальное воспаление, что лежит в основе тромботических нарушений микроциркуляторного русла [1].

Среди клеток врожденного иммунного ответа нейтрофилы обладают иммуногенными, тромбогенными и токсическими свойствами, что связано с их эффекторными функциями и способностью образовывать внеклеточные ДНК-ловушки при нетотической трансформации клеток. Активированные нейтрофилы участвуют в регуляции активации и созревания макрофагов и дендритных клеток, Т-лимфоцитов, что также поддерживает воспалительные реакции при инфекции [2].

Нейтрофилы обычно дифференцируются в костном мозге и на протяжении всего этого процесса начинают экспрессировать эффекторные молекулы, которые хранятся в гранулах, что позволяет им усиливать воспаление и «убивать» микроорганизмы [3]. Отличительной особенностью зрелых нейтрофилов является то, что они не могут пролиферировать и, таким образом, остаются в кровотоке только на короткое время [4]. Зрелые нейтрофилы переходят из костного мозга в кровоток и из кровотока в ткани [5]. Приток нейтрофилов из кровотока в ткани происходит в большинстве органов, но, в большей степени в органах с высокой васкуляризацией, таких как легкие и почки, которые представляют собой главные мишени при COVID-19 [6]. Примечательно, что хотя нейтрофилы, направляю-

щиеся в ткани, частично теряют свои предварительно сохраненные молекулы, они остаются активными и могут повреждать сосуды и паренхиму [7]. По данным некоторых авторов [8] повышенное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов может быть маркером тяжелого течения на ранних стадиях COVID-19, тогда как нейтрофилия, повышение уровня IL-1 β , IL-6 и D-димера часто развивается у пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии [9]. Согласно другим исследованиям [10] у подавляющего большинства пациентов с COVID-19 диагностирована лимфоцитопения (83,2%), тогда как 36,2% имели тромбоцитопению, а 33,7% – лейкопению. Эти гематологические нарушения были более заметными среди больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания (96,1% против 80,4% для лимфоцитопении, 57,7% против 31,6% для тромбоцитопении и 61,1% против 28,1% для лейкопении). Подобные результаты были характерны и для других исследований с подтвержденными случаями COVID-19, которые были проведены в течение того же периода в Китае [11]. Повышенный риск ОРДС во время заболевания был достоверно связан с увеличением содержания нейтрофилов и снижением числа лимфоцитов. Увеличение количества нейтрофилов было связано с повышенным риском смерти [12]. При исследовании образцов плазмы крови у пациентов с COVID-19, выявлено существенное повышение уровня компонентов внеклеточных ДНК-ловушек, комплексов ДНК-миелопероксидаза, цитруллинированного гистона H3. Уровни как цитруллинированного гистона H3, так и циркулирующей свободной ДНК положительно коррелировали с количеством лейкоцитов и нейтрофилов, при этом циркулирующая свободная ДНК положительно коррелировала с С-реактивным белком и лактатдегидрогеназой. Активность нейтрофильной эластазы в крови была в 30-60 раз выше у пациентов с прогрессирующей формой COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми [13].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) представляют собой внеклеточные сети ДНК, гистонов, микробицидных белков и окислительных ферментов, которые высвобождаются в результате нетоза. Было высказано предположение, что окислительный

стресс и активированные тромбоциты у больных COVID-19 вызывают нетоз [14]. Нетоз также может быть спровоцирован эпителиальными и эндотелиальными клетками, пораженными вирусом и воспалительными цитокинами. Активация нейтрофилов через Toll-подобные рецепторы, рецепторы, связанные с G-белком, Fc-рецепторы, хемокиновые и цитокиновые рецепторы приводит к стимуляции образования НВЛ через механизмы, связанные с респираторным взрывом через образование активных форм кислорода НАДФН-оксидазой [15]. По другим данным в образовании НВЛ участвуют нейтрофильная эластаза, инициируемая катепсином С [16], и миелопероксидаза, что в сочетании с активными формами кислорода приводит к деконденсации хроматина [17]. Пептидиларгининдезимидаза (PAD) также может вызывать деконденсацию хроматина за счет гиперцитруллинирования гистонов, однако механизм полностью не изучен [18]. Кроме того, могут активироваться некроптотические и пироптотические пути [19]. Нейтрофильная эластаза расщепляет гасдермин D (GSDMD), молекулу, участвующую в пироптозе и образующую петлю прямой связи, что облегчает пермеабиллизацию гранул и плазматической мембраны при образовании НВЛ. Дисульфид взаимодействует с папаиноподобными протеазами инфекционного цикла COVID-19 и, модифицирует Cys¹⁹¹–Cys¹⁹² в GSDMD для уменьшения пор и высвобождения НВЛ [20]. Постоянная инфильтрация нейтрофилов в очаге инфекции, их дегрануляция и высвобождение НВЛ в ответ на микробные стимулы приводят к системному воспалению, прогрессирование которого сопровождается развитием жизнеугрожающих состояний у больных COVID-19 – ОРДС и полиорганной недостаточности [21].

Всплеск клинических проявлений при COVID-19 с выраженным системным течением ассоциируют с гиперэкспрессией цитокинов, высвобождаемых активированными макрофагами, Т-клетками, естественными киллерами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [22]. Среди них особое значение отводится таким провоспалительным цитокинам и хемокинам, как интерлейкин (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, гамма-интерферон (IFN)- γ , гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (G-CSF), фактор некроза опухоли (TNF)- α , CCL2 и CCL5. Было высказано предположение, что избыточное образование НВЛ, тесно связанное с высоким уровнем цитокинемии и ОРДС с преобладанием эндотелиальной дисфункции и тромбозом, является центральным фактором, влияющим на патогенез и клиническую картину тяжелого течения COVID-19 [23].

По данным ряда авторов, среди больных COVID-19, страдающих ОРДС и нуждающихся в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких, смертность составляет от 24 до 53%. Тяжесть состояния усугубляется наличием обильного количества дистального слизисто-гнояного секрета, препятствующего свобод-

ной вентиляции легких. Исследования сыворотки крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у таких больных выявили высокое содержание НВЛ, которые по принципу обратной связи через специфические сигнальные пути увеличивают вязкостные свойства мокроты [24].

Считается, что чрезмерная воспалительная реакция при COVID-19 и развитие ОРДС связаны с высоким уровнем цитокинемии, лимфопенией и значительной инфильтрацией лейкоцитами тканей легких, сердца, селезенки, почек и других органов, что наблюдается при посмертном анализе [25]. Высокий уровень НВЛ, зарегистрированный у таких пациентов, рассматривают как критерий высокого риска летального исхода.

Согласно исследованиям, появление НВЛ в образцах легочной ткани при исследовании биопсийного материала от умерших пациентов с COVID-19, связано с активацией PAD-4 зависимого пути, вызывающего деконденсацию хроматина и образование ДНК-ловушек [26]. Согласно другим исследованиям, на повреждение тканей легких при COVID-19 оказывает влияние высокое содержание внеклеточной ДНК, миелопероксидазы и цитруллинированного гистона H3, образующегося при нетозном изменении нейтрофилов [14].

Активация комплемента также может повышать циркуляцию нейтрофилов и их рекрутирование в ткани легких при COVID-19, что вызывает острое воспаление капилляров с отложением фибрина, а также нейтрофильный мукозит [27]. Обнаружение НВЛ в тромбах может указывать на их тромбогенные свойства, что было подтверждено в исследовании [28].

Следовательно, нетозно трансформированные нейтрофилы, являясь источником НВЛ, выполняют важную роль в развитии тромботических осложнений, способствующих развитию острой дыхательной недостаточности, ОРДС и полиорганной недостаточности, что увеличивает риск летальности у больных с тяжелым течением COVID-19. Однако сведений о характере нейтрофильного воспаления у беременных женщин с COVID-19 недостаточно, а связь между инфекцией и развитием преэклампсии еще предстоит изучить [29].

Считается, что беременные женщины по сравнению с небеременным контингентом более восприимчивы к COVID-19 и развитию тяжелой пневмонии в связи с физиологическими адаптивными изменениями и развитием иммуносупрессивного состояния. У 90% беременных женщин с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией развивается среднетяжелая анемия, у 68% – лейкоцитоз, у 32% – лейкопения [30]. Распространенность преэклампсии у беременных с COVID-19 по данным зарубежных авторов составляет 8,2% [31].

Как показывают исследования, COVID-19 и преэклампсия имеют общие механизмы, включая дисфункцию эндотелиальных клеток и нарушения свертывания крови. Причиной преэклампсии на фоне COVID-19 может быть развитие микрососудистой дис-

функции и системного воспаления, что поддерживает вазоконстрикцию и ишемию. На развитие прокоагулопатического состояния указывают тромбоэмболическая болезнь, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) и коагулопатия у беременных с COVID-19 [32].

Имеются немногочисленные исследования, в которых показана роль НВЛ в развитии преэклампсии [33]. Снижение перфузии плаценты при преэклампсии связывают с повышенным высвобождением воспалительных мембранных микрочастиц микроволокон синцитиотрофобласта и цитокинов в ответ на первичную гипоксию, вызванную нарушением инвазивных процессов. Исследования показали, что микроволокна синцитиотрофобласта разрушают эндотелий и ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток в культуре и эндотелий-зависимую релаксацию мелких артерий *in vitro*. Было выдвинуто предположение, что при недостаточной перфузии в плаценте при преэклампсии образуются активные формы кислорода, являющиеся индукторами нетозной трансформации нейтрофилов. И наоборот, гипоксия, вызванная нарушением структурной трансформации спиральных артерий и связанный с ней окислительный стресс индуцируют образование НВЛ, наличие которых усугубляет нарушение плацентарного кровотока, увеличивает тяжесть гипоксически-ишемических повреждений плаценты и ее сосудистого русла [34]. Также было продемонстрировано присутствие НВЛ непосредственно в межворсинчатом пространстве у пациенток с преэклампсией, что может оказывать иммуногенное и токсическое действие на эндотелий сосудов [35]. Данных отечественных исследователей на эту тему нет.

Подводя итоги, следует отметить, что нейтрофилы играют важную роль при COVID-19, так как служат первой линией защиты врожденного иммунного ответа. Защитной реакцией нейтрофилов является образование НВЛ в результате нетозной трансформации, которая поддерживается активными формами кислорода, хемокинами и провоспалительными цитокинами. Постоянная инфильтрация нейтрофилов в очаге инфекции и их активация через различные механизмы приводит к повреждению эндотелия сосудов, что способствует тромбовоспалению и иммунотромбозу. COVID-19 может влиять на течение и исход беременности, приводя к преэклампсии, что увеличивает риск послеродовых тромбоэмболических осложнений и летальности среди родивших женщин. Как показал анализ литературных источников, на сегодняшний день мало изучено влияние НВЛ на COVID-19 и развитие тяжелых акушерских осложнений. Новые данные о НВЛ могут привести к пересмотру патогенеза преэклампсии и тромбоэмболических осложнений у беременных с COVID-19.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Vol.55, Iss.3. Article number: 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
2. Kumar V., Sharma A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system // *Int. Immunopharmacol.* 2010. Vol.10, Iss.11. P.1325–1334. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.08.012>
3. Cowland J.B., Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils // *Immunol. Rev.* 2016. Vol.273, Iss.1. P.11–28. <https://doi.org/10.1111/imr.12440>
4. Casanova-Acebes M., Pitaval C., Weiss L.A., Nombela-Arrieta C., Chèvre R., A-González N., Kunisaki Y., Zhang D., van Rooijen N., Silberstein L.E., Weber C., Nagasawa T., Frenette P.S., Castrillo A., Hidalgo A. Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance // *Cell*. 2013. Vol.153, Iss.5. P.1025–1035. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.040>
5. Adrover J.M., Del Fresno C., Crainiciuc G., Cuartero M.I., Casanova-Acebes M., Weiss L.A., Huerga-Encabo H., Silvestre-Roig C., Rossaint J., Cossío I., Lechuga-Vieco A.V., García-Prieto J., Gómez-Parrizas M., Quintana J.A., Ballesteros I., Martín-Salamanca S., Aroca-Crevillén A., Chong S.Z., Evrard M., Balabanian K. et al. Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection // *Immunity*. 2019. Vol.51, Iss.5. P.966–967. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.001>
6. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.32. P.3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
7. Adrover J.M., Aroca-Crevillén A., Crainiciuc G., Ostos F., Rojas-Vega Y., Rubio-Ponce A., Cilloniz C., Bonzón-Kulichenko E., Calvo E., Rico D., Moro M.A., Weber C., Lizasoain I., Torres A., Ruiz-Cabello J., Vázquez J., Hidalgo A. Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation // *Nat. Immunol.* 2020. Vol.21, Iss.2. P.135–144. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0571-2>

8. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y., Feng J., Jia Q., Song Q., Zhu B., Wang J. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19 // *Front. Mol. Biosci.* 2020. Vol.7. Article number: 157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>
9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.382, Iss.18. P.1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
10. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol.395, Iss.10223. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
11. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* 2020 Vol.395, Iss.10223. P.507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
12. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L. Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* Vol.180, Iss.7. P.934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
13. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastellos D.C., Metallidis S., Rafailidis P., Ntinopoulou M., Serdaridou E., Tsironidou V., Tsigalou C., Tektonidou M., Konstantinidis T., Papagoras C., Mitroulis I., Germanidis G., Lambris J.D., Ritis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol.130, Iss.11. P.6151–6157. <https://doi.org/10.1172/JCI141374>
14. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 // *JCI Insight.* 2020. Vol.5, Iss.11. Article number: e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
15. Douda D.N., Khan M.A., Grasemann H., Palaniyar N. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015. Vol.112, Iss.9. P.2817–2822. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414055112>
16. Desai J., Kumar S.V., Mulay S.R., Konrad L., Romoli S., Schauer C., Herrmann M., Bilyy R., Müller S., Popper B., Nakazawa D., Weidenbusch M., Thomasova D., Krautwald S., Linkermann A., Anders H.J. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling // *Eur. J. Immunol.* 2016. Vol.46, Iss.1. P.223–229. <https://doi.org/10.1002/eji.201545605>
17. Zhu Y., Chen X., Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number: 838011. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011>
18. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps // *J. Cell Biol.* 2010. Vol.191, Iss.3. P.677–691. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006052>
19. Díaz-Godínez C., Fonseca Z., Néquiz M., Laclette J.P., Rosales C., Carrero J.C. Entamoebahistolytica Trophozoites Induce a Rapid Non-classical NETosis Mechanism Independent of NOX2-Derived Reactive Oxygen Species and PAD4 Activity // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018. Vol.8. Article number: 184. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00184>
20. Lin M.H., Moses D.C., Hsieh C.H., Cheng S.C., Chen Y.H., Sun C.Y., Chou C.Y. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes // *Antiviral. Res.* 2018. Vol.150. P.155–163. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.015>
21. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S., Gockman K., Madison J.A., Shi H., Woodard W., Lezak S.P., Lugogo N.L., Knight J.S., Kanthi Y. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021. Vol.51, Iss.2. P.446–453. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z>
22. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggemann M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 // *Allergy.* 2020, Vol.75, Iss.7. P.1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
23. Laridan E., Martinod K., De Meyer S.F. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2019. Vol.45, Iss.1. P.86–93. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677040>
24. Tomar B., Anders H.J., Desai J., Mulay S.R. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19 // *Cells.* 2020. Vol.9, Iss.6. Article number: 1383. <https://doi.org/10.3390/cells9061383>
25. Кузина Н.Б., Плахотина Е.Н., Кузовлев А.Н., Белоусова Т.Н., Брянецев Е.В., Касина Д.В. Дифференциально-диагностические возможности подсчета уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в венозной крови беременных: сравнительное перспективное исследование // *Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова.* 2021. №4. С.79–87. EDN: KQQQUO. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-79-87>

26. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., Toller-Kawahisa J.E., de Lima M., Nascimento D.C., Schneider A.H., Caetité D., Tavares L.A., Paiva I.M., Rosales R., Colón D., Martins R., Castro I.A., Almeida G.M., Lopes M.I.F., Benatti M.N., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Luppino-Assad R. et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. // *J. Exp. Med.* 2020. Vol.217, Iss.12. Article number: e20201129. <https://doi.org/10.1084/jem.20201129>
27. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz C. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis // *Thromb. Haemost.* 2019. Vol.119, Iss.8. P.1274–1282. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692983>
28. Hu J.J., Liu X., Xia S., Zhang Z., Zhang Y., Zhao J., Ruan J., Luo X., Lou X., Bai Y., Wang J., Hollingsworth L.R., Magupalli V.G., Zhao L., Luo H.R., Kim J., Lieberman J., Wu H. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation // *Nat. Immunol.* 2020. Vol.21, Iss.7. P.736–745. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0669-6>
29. McGuire M.J., Lipsky P.E., Thiele D.L. Generation of active myeloid and lymphoid granule serine proteases requires processing by the granule thiolprotease dipeptidyl peptidase I // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol.268, Iss.4. P.2458–2467. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)53798-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)53798-4)
30. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Макацария Н.А., Акиншина С.В., Шкода А.С., Панкратьева Л.Л., ДиРенцо Д.К., Риццо Д., Григорьева К.Н., Цибизова В.И., Гри Ж.К., Элалами И. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2021. Т.15, №4. С.335–350. EDN: LHQNQV. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238>
31. Ahnach M., Ousti F., Nejari S., Houssaini M.S., Dini N. Peripheral Blood Smear Findings in COVID-19 // *Turk. J. Haematol.* 2020. Vol.37, Iss.4. P.310–302. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0262>
32. Servante J., Swallow G., Thornton J.G., Myers B., Munireddy S., Malinowski A. K., Othman M., Li W., O'Donoghue K., Walker K.F. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021. Vol.21. Article number: 108. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0>
33. Karimi-Zarchi M., Schwartz D.A., Bahrami R., Dastgheib S.A., Javaheri A., Tabatabaiee R.S., Ferdosian F., Asadian F., Neamatzadeh H. A meta-analysis for the risk and prevalence of preeclampsia among pregnant women with COVID-19 // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2021. Vol.18, Iss.3. P.224–235. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.66750>
34. Аллахаияров Д.З., Петров Ю.А., Чернавский В.В. Новая короновирусная инфекция: клинические и патогенетические аспекты течения COVID-19 у беременных // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2021. Т.23, №8. С.57–62. EDN: LDYHIU. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-57-62>
35. Gupta A., Hasler P., Gebhardt S., Holzgreve W., Hahn S. Occurrence of neutrophil extracellular DNA traps (NETs) in pre-eclampsia: a link with elevated levels of cell-free DNA? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006 Iss.1075. P.118–122. <https://doi.org/10.1196/annals.1368.015>

REFERENCES

1. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020; 55(3):105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
2. Kumar V., Sharma A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10(11):1325–1334. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.08.012>
3. Cowland J.B., Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1):11–28. <https://doi.org/10.1111/imr.12440>
4. Casanova-Acebes M., Pitaval C., Weiss L.A., Nombela-Arrieta C., Chèvre R., A-González N., Kunisaki Y., Zhang D., van Rooijen N., Silberstein L.E., Weber C., Nagasawa T., Frenette P.S., Castrillo A., Hidalgo A. Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance. *Cell* 2013; 153(5):1025–1035. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.040>
5. Adrover J.M., Del Fresno C., Crainiciuc G., Cuartero M.I., Casanova-Acebes M., Weiss L.A., Huerga-Encabo H., Silvestre-Roig C., Rossaint J., Cossío I., Lechuga-Vieco A.V., García-Prieto J., Gómez-Parrizas M., Quintana J.A., Balasteros I., Martín-Salamanca S., Aroca-Crevillén A., Chong S.Z., Evrard M., Balabanian K., López J., Bidzhikov K., Bachellerie F., Abad-Santos F., Muñoz-Calleja C., Zarbock A., Soehnlein O., Weber C., Ng L.G., Lopez-Rodriguez C., Sancho D., Moro M.A., Ibáñez B., Hidalgo A.A. Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection. *Immunity* 2019; 51(5):966–967. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.001>
6. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* 2020; 41(32):3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
7. Adrover J.M., Aroca-Crevillén A., Crainiciuc G., Ostos F., Rojas-Vega Y., Rubio-Ponce A., Cilloniz C., Bonzón-Kulichenko E., Calvo E., Rico D., Moro M.A., Weber C., Lizasoain I., Torres A., Ruiz-Cabello J., Vázquez J., Hidalgo A.

Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat. Immunol.* 2020; 21(2):135–144. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0571-2>

8. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y., Feng J., Jia Q., Song Q., Zhu B., Wang J. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7:157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>

9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

10. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

11. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

12. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(7):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

13. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastellos D.C., Metallidis S., Rafailidis P., Ntinopoulou M., Serdaridou E., Tsironidou V., Tsigalou C., Tektonidou M., Konstantinidis T., Papagoras C., Mitroulis I., Germanidis G., Lambris J.D., Ritis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11):6151–6157. <https://doi.org/10.1172/JCI141374>

14. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5(11):e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>

15. Douda D.N., Khan M.A., Grasemann H., Palaniyar N. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2015; 112(9):2817–2822. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414055112>

16. Desai J., Kumar S.V., Mulay S.R., Konrad L., Romoli S., Schauer C., Herrmann M., Bilyy R., Müller S., Popper B., Nakazawa D., Weidenbusch M., Thomasova D., Krautwald S., Linkermann A., Anders H.J. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46(1):223–229. <https://doi.org/10.1002/eji.201545605>

17. Zhu Y., Chen X., Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front. Immunol.* 2022; 13:838011. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011>

18. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.* 2010; 191(3):677–691. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006052>

19. Díaz-Godínez C., Fonseca Z., Néquiz M., Laclette J.P., Rosales C., Carrero J.C. Entamoebahistolytica Trophozoites Induce a Rapid Non-classical NETosis Mechanism Independent of NOX2-Derived Reactive Oxygen Species and PAD4 Activity. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8:184. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00184>

20. Lin M.H., Moses D.C., Hsieh C.H., Cheng S.C., Chen Y.H., Sun C.Y., Chou C.Y. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Res.* 2018; 150:155–163. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.015>

21. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S., Gockman K., Madison J.A., Shi H., Woodard W., Lezak S.P., Lugogo N.L., Knight J.S., Kanthi Y. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis* 2021; 51(2):446–453. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z>

22. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggemann M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75(7):1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>

23. Laridan E., Martinod K., De Meyer S.F. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019; 45(1):86–93. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677040>

24. Tomar B., Anders H.J., Desai J., Mulay S.R. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells* 2020; 9(6):1383. <https://doi.org/10.3390/cells9061383>

25. Kuzina N.B., Plakhotina E.N., Kuzovlev A.N., Belousova T.N., Bryantsev E.V., Kasina D.V. Differential diagnostic possibilities of calculating the level of neutrophil extracellular traps in the venous blood of pregnant women: a comparative

prospective study. *Annals of Critical Care* 2021; 4: 79–87. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-79-87>

26. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., Toller-Kawahisa J.E., de Lima M., Nascimento D.C., Schneider A.H., Caetité D., Tavares L.A., Paiva I.M., Rosales R., Colón D., Martins R., Castro I.A., Almeida G.M., Lopes M.I.F., Benatti M.N., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Luppino-Assad R., Almeida S.L., Vilar F., Santana R., Bollela V.R., Auxiliadora-Martins M., Borges M., Miranda C.H., Pazin-Filho A., da Silva L.L.P., Cunha L.D., Zamboni D.S., Dal-Pizzol F., Leiria L.O., Siyuan L., Batah S., Fabro A., Mauad T., Dolhnikoff M., Duarte-Neto A., Saldiva P., Cunha T.M., Alves-Filho J.C., Arruda E., Louzada-Junior P., Oliveira R.D., Cunha F.Q. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J. Exp. Med.* 2020; 217(12):e20201129. <https://doi.org/10.1084/jem.20201129>

27. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz C. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb. Haemost.* 2019; 119(8):1274–1282. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692983>

28. Hu J.J., Liu X., Xia S., Zhang Z., Zhang Y., Zhao J., Ruan J., Luo X., Lou X., Bai Y., Wang J., Hollingsworth L.R., Magupalli V.G., Zhao L., Luo H.R., Kim J., Lieberman J., Wu H. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore. *Nat. Immunol.* 2020; 21(7):736–745. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0669-6>

29. McGuire M.J., Lipsky P.E., Thiele D.L. Generation of active myeloid and lymphoid granule serine proteases requires processing by the granule thiolprotease dipeptidyl peptidase I. *J. Biol. Chem.* 1993; 268(4):2458–2467. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)53798-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)53798-4)

30. Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Tretyakova M.V., Makatsariya N.A., Akinshina S.V., Shkoda A.S., Pankratyeva L.L., Di Renzo G.C., Rizzo G., Grigorieva K.N., Tsibizova V.I., Gris J., Elalamy I. Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2021; 15(4):335–350. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238>

31. Ahnach M., Ousti F., Nejari S., Houssaini M.S., Dini N. Peripheral Blood Smear Findings in COVID-19. *Turk. J. Haematol.* 2020; 37(4):310–302. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0262>

32. Servante J., Swallow G., Thornton J.G., Myers B., Munireddy S., Malinowski A. K., Othman M., Li W., O'Donoghue K., Walker K.F. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21:108. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0>

33. Karimi-Zarchi M., Schwartz D.A., Bahrami R., Dastgheib S.A., Javaheri A., Tabatabaiee R.S., Ferdosian F., Asadian F., Neamatzadeh H. A meta-analysis for the risk and prevalence of preeclampsia among pregnant women with COVID-19. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 18(3):224–235. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.66750>

34. Allakhyarov D.Z., PetrovYu.A., Chernavsky V.V. [New coronavirus infection: clinical and pathogenetic aspects of COVID-19 in pregnant women]. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"* 2021; 23(8):57–62 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349>

35. Gupta A., Hasler P., Gebhardt S., Holzgreve W., Hahn S. Occurrence of neutrophil extracellular DNA traps (NETs) in pre-eclampsia: a link with elevated levels of cell-free DNA? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1075:118–122. <https://doi.org/10.1196/annals.1368.015>. PMID: 17108200

Информация об авторе:

Ольга Валерьевна Жуковская, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: zhuchka.85@mail.ru

Author information:

Olga V. Zhukovskaya, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: zhuchka.85@mail.ru

Поступила 01.09.2022

Принята к печати 15.09.2022

Received September 01, 2022

Accepted September 15, 2022

Подписано к печати 21.09.2022. Дата выхода из печати 30.09.2022. Дата выхода в свет: 30.09.2022. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЭОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 17,4. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н. Одириев. Свободная цена.