

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 4

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>.
Информация о репринтах можно получить в редакцию журнала по адресу: info@irbis4.ru.



Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией

А.Д. Макацария¹, Е.В. Слуханчук^{1,2}, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹,
М.В. Третьякова³, Н.А. Макацария¹, С.В. Акиншина⁴, А.С. Шкода⁵,
Л.Л. Панкратьева^{5,6}, Д.К. Ди Ренцо^{1,7}, Д. Риццо^{1,8}, К.Н. Григорьева¹,
В.И. Цибизова⁹, Ж.-К. Гри^{1,10}, И. Элалами^{1,11,12}

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

³ООО «Лечебный Центр», Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

⁴ООО «Медицинский женский центр»; Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

⁷Центр пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи; Италия, Умбрия, Перуджа, Piazza Italia;

⁸Римский университет Тор Вергата, Рим, Италия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

¹⁰Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, Rue Auguste Broussonnet, 163;

¹¹Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

¹²Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

Для контактов: Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: beloborodova@rambler.ru

Резюме

Многочисленными исследованиями доказана тесная связь воспалительных заболеваний с состоянием гиперкоагуляции. Фактически, тромбозмболические осложнения являются одной из основных причин инвалидности и смертности при острых и хронических воспалительных заболеваниях, онкологических заболеваниях и при акушерских осложнениях. Несмотря на это, процессы гемостаза и иммунные реакции долгое время рассматривались по отдельности; в настоящее время идет работа по выявлению молекулярных основ взаимосвязи между этими системами. Уже известно, что различные провоспалительные стимулы способны запускать коагуляционный каскад, который в свою очередь модулирует воспалительные реакции. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) представляют собой сети из гистонов внеклеточной ДНК, генерируемые нейтрофилами в ответ на воспалительные стимулы. Система гемостаза активируется в ответ на инфицирование с целью минимизировать распространение инфекции и по возможности инактивировать инфекционный агент. Еще одну молекулярную сеть представляет собой фибрин. За последние 10 лет появилось много данных

Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией

о том, что NETs и фибрин способны формировать единую сеть внутри тромба, стабилизируя друг друга. Сходства и перекрестные молекулярные реакции присутствуют также и в процессах фибринолиза и лизиса NETs. Как NETs, так и фактор фон Виллебранда (vWF) являются участниками и тромбоза и воспаления. В процессе развития этих состояний в микрососудистой сети происходит серия событий, включающая активацию эндотелия, образование NETs, секрецию vWF, адгезию, агрегацию и активацию клеток крови. Активность мультимеров vWF регулируется специфической металлопротеиназой ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Исследования показали, что взаимодействия между NETs и vWF могут приводить к артериальному и венозному тромбозу, а также воспалению. Кроме того, содержимое, высвобождаемое из активированных нейтрофилов или NETs, вызывает снижение активности ADAMTS-13, что может происходить как при тромботических микроангиопатиях, так и при остром ишемическом инсульте. В последнее время NETs рассматривают как причину повреждения эндотелия и имунотромбоза при COVID-19. Кроме того, уровни vWF и ADAMTS-13 позволяют прогнозировать смертность от COVID-19. В данном обзоре мы суммируем биологические характеристики и взаимодействия NETs, vWF и ADAMTS-13, влияние NETs на регуляцию системы гемостаза, а также обсуждаем их роль в тромботических состояниях, при сепсисе, COVID-19 и акушерских осложнениях.

Ключевые слова: нейтрофилы, внеклеточные ловушки нейтрофилов, NETs, тромбоз, фибрин, фибринолиз, фактор фон Виллебранда, vWF, ADAMTS-13, COVID-19

Для цитирования: 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., Ди Ренцо 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;15(4):335–350. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238>.

Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology

Alexander D. Makatsariya¹, Ekaterina V. Slukhanchuk^{1,2}, Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Maria V. Tretyakova³, Nataliya A. Makatsariya¹, Svetlana V. Akinshina⁴, Andrey S. Shkoda⁵, Liudmila L. Pankratyeva^{5,6}, Gian C. Di Renzo^{1,7}, Giuseppe Rizzo^{1,8}, Kristina N. Grigorieva¹, Valentina I. Tsibizova⁹, Jean-Christophe Gris^{1,10}, Ismail Elalamy^{1,11,12}

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

³«Medical Center» LLC; 15/1 Timura Frunze Str., Moscow 119021, Russia;

⁴«Medical Centre for Women» LLC; 62 Str. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

⁵Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁶Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Health Ministry of Russian Federation; 1 Samora Machel Str., Moscow 117997, Russia;

⁷Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia; Italy, Umbria, Perugia, Piazza Italia;

⁸University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy;

⁹Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

¹⁰University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

¹¹Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

¹²Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France

Corresponding author: Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: beloborodova@rambler.ru

Abstract

Numerous studies have proven a close relationship between inflammatory diseases and the state of hypercoagulability. In fact, thromboembolic complications represent one of the main causes of disability and mortality in acute and chronic inflammatory diseases, cancer and obstetric complications. Despite this, the processes of hemostasis and immune responses have long been considered separately; currently, work is underway to identify the molecular basis for a relationship between such systems. It has

been identified that various pro-inflammatory stimuli are capable of triggering a coagulation cascade, which in turn modulates inflammatory responses. Neutrophil extracellular traps (NETs) are the networks of histones of extracellular DNA generated by neutrophils in response to inflammatory stimuli. The hemostasis is activated against infection in order to minimize the spread of infection and, if possible, inactivate the infectious agent. Another molecular network is based on fibrin. Over the last 10 years, there has been accumulated a whole body of evidence that NETs and fibrin are able to form a united network within a thrombus, stabilizing each other. Similarities and molecular cross-reactions are also present in the processes of fibrinolysis and lysis of NETs. Both NETs and von Willebrand factor (vWF) are involved in thrombosis as well as inflammation. During the development of these conditions, a series of events occurs in the microvascular network, including endothelial activation, NETs formation, vWF secretion, adhesion, aggregation, and activation of blood cells. The activity of vWF multimers is regulated by the specific metalloproteinase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Studies have shown that interactions between NETs and vWF can lead to arterial and venous thrombosis and inflammation. In addition, the contents released from activated neutrophils or NETs result in decreased ADAMTS-13 activity, which can occur in both thrombotic microangiopathies and acute ischemic stroke. Recently, NETs have been envisioned as a cause of endothelial damage and immunothrombosis in COVID-19. In addition, vWF and ADAMTS-13 levels predict COVID-19 mortality. In this review, we summarize the biological characteristics and interactions of NETs, vWF, and ADAMTS-13, the effect of NETs on hemostasis regulation and discuss their role in thrombotic conditions, sepsis, COVID-19, and obstetric complications.

Keywords: neutrophils, neutrophil extracellular traps, NETs, thrombosis, fibrin, fibrinolysis, von Willebrand factor, vWF, ADAMTS-13, COVID-19

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

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Известно, что различные провоспалительные агенты запускают коагуляционный каскад, который в свою очередь модулирует воспалительные реакции.
- ▶ Гемостаз активируется в ответ на инфицирование с целью ограничить распространение инфекции и инактивировать инфекционный агент.

Что нового дает статья?

- ▶ В статье проведен обзор всех возможных механизмов влияния внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) на систему гемостаза, особенно в ситуации тяжелых форм COVID-19, а также при акушерских осложнениях.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Оценка маркеров активации нейтрофилов может быть многообещающей стратегией для оценки тяжести течения COVID-19, акушерских осложнений, диагностики неонатального сепсиса и прогнозирования их течения.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Various pro-inflammatory agents are known to trigger a coagulation cascade, which in turn modulates inflammatory responses.
- ▶ Hemostasis is activated in response to infection for restricting spread of infection and in activating infectious agent.

What are the new findings?

- ▶ The article provides an overview of all potential mechanisms regarding an impact of neutrophil extracellular traps (NETs) on hemostasis, especially in case of severe COVID-19, as well as in obstetric complications.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Evaluation of neutrophil activation markers may be a promising strategy for assessing severity of COVID-19, obstetric complications, diagnosing neonatal sepsis and predicting their course.

Введение / Introduction

В процессе противостояния иммунной системы и системы гемостаза с патогеном происходит формирование тромбов и выброс внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) – процессы, объединенные в единое понятие иммунотромбоз [1, 2]. У низших беспозвоночных, например у крабов, ядерные иммуногемостатические клетки – гемоциты ответственны за борьбу с инфекциями, они же препятствуют потере крови и лимфы [3]. У более высокоорганизованных организмов эти 2 системы (система гемостаза и иммунная система) эволюционно разделяются.

Тромбоциты теряют свои ядра и в сопровождении факторов свертывания и фибриногена образуют систему гемостаза, где конечным продуктом является формирование фибринового сгустка [4]. Нейтрофилы, сохранив свои ядра, участвуют в иммунных реакциях. Они же приобретают способность синтезировать внеклеточные сети, обезвреживая патогены. Ядра нейтрофилов представляют собой как бы упакованные NETs, деконденсация которых и выброс во внеклеточное пространство происходит под воздействием микробных и воспалительных стимулов [5]. Таким образом, как тромбоциты, так и нейтрофилы погибают в результате формирования различных сетей, защищающих человека от угрозы.

Недавние исследования показали, что иммунные клетки, такие как нейтрофилы и моноциты, активно принимают участие в процессах иммунотромбоза [2]. Мобилизация на поверхности эндотелия патогенов и патогенсвязанных молекулярных триггеров запускает адгезию в эти участки лейкоцитов. Активированные моноциты выделяют тканевой фактор (англ. tissue factor, TF), который активирует коагуляционный каскад. Сформированная фибриновая сеть способствует дальнейшему привлечению лейкоцитов и их активации через интегрин $\alpha\text{M}\beta 2$ (Mac-1). Привлеченные нейтрофилы генерируют NETs [6].

В XIX веке И.И. Мечников [7] и П. Эрлих [8] описали микроскопическое строение нейтрофилов. Их способность выбрасывать содержимое ядер во внеклеточное пространство была выявлена лишь 15 лет назад [6]. С тех пор NETs остаются в центре внимания специалистов из разных областей медицинской науки. В настоящее время совершенно ясно, что процесс формирования NETs – нетоз – это не один процесс, а множество процессов, приводящих в результате к экспульсии содержимого ядра [9]. В литературе уже описаны суицидальный, витальный и митохондриальный виды нетоза [5].

Иммунотромбоз может быть патологическим. В исследованиях было показано, что и артериальные и венозные тромбы содержат нейтрофилы и NETs [10]. NETs увеличивают общие размеры тромба, удерживая в своем составе тромбоциты и микровезикулы [11]. На животных моделях тромбоза было показано, что при субмаксимальном сдавлении нижней полой вены формировались тромбы, богатые NETs [12]. При лазерном повреждении сосудистой стенки у мышей нейтрофилы первыми приходили в участок повреждения [13]. NETs всегда присутствуют в тромбах, особенно на стадии организации [14]. Это же касается артериальных тромбов у пациентов с инфарктами миокарда [15], инсультами [16] и заболеваниями периферических артерий [17].

Гистоны в норме не определяются в циркулирующей крови. Их концентрация растет при патологических состояниях, таких, например, как травма (230 мкг/мл) [18]. При сепсисе концентрация гистона H3 повышается до 60 мкг/мл [19], а общая концентрация гистонов более 75 мкг/мл свидетельствует о плохом прогнозе [20]. Повышенные концентрации циркулирующих гистонов также сопутствуют плохому прогнозу при инсульте, инфаркте, венозном тромбозе, они определяются в составе тромбов [21, 22].

Гиперпродукция или нарушенная утилизация NETs приводит к патологическому микротромбообразованию при сепсисе [23]. Эндогенные и экзогенные ДНКазы приводят к деградации NETs, при этом происходит массивное высвобождение гистонов из связи с ДНК, реализующейся в тромбозах [24]. NETs могут способствовать развитию тромбоза крупных сосудов [25], и их присутствие в циркуляции сопряжено с пло-

хим прогнозом сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [21].

Нейтрофилы привлекаются в участок воспаления в несколько этапов, таких как активация, адгезия и экстравазация. Привлечение к активированному эндотелию и активация нейтрофилов происходят при участии селектинов, включая Р-селектин, в том числе Р-селектин гликопротеиновый лиганд-1 (англ. P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1). Р-селектин экспрессируется на поверхности активированных клеток эндотелия и тромбоцитов. В адгезии нейтрофилов участвуют интегрин $\alpha\text{L}\beta 2$ и межклеточная молекула адгезии 1 (англ. intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1). В привлечении нейтрофилов в участок воспаления задействованы и хемокины, при участии которых происходит и финальная экстравазация нейтрофилов [26] (рис. 1).

Т. Yago с соавт. в своем исследовании показали, что хемокины и интегрин участвуют в привлечении нейтрофилов в участок активированного эндотелия и при тромбозе [27]. Одной из разрабатываемых стратегий антитромботической терапии является стратегия, направленная на Р-селектин. Уже в 1992 г. исследования показали, что подавление Р-селектина приводит к снижению накопления лейкоцитов и отложению фибрина в артериовенозных шунтах у обезьян [28]. За данной работой следовали и другие, в частности исследование Т. W. Wakefield с соавт., которые продемонстрировали на животных моделях, что подавление Р-селектина снижает риск развития венозного тромбоза и выраженность воспалительных реакций без увеличения риска кровотечения [29]. В качестве агента, подавляющего Р-селектин, предложено человеческое моноклональное анти-Р-селектин антитело – кризанлизумаб, которое блокирует взаимодействие PSGL-1 с Р-селектином [30] (рис. 1).

Для полноценного синтеза NETs необходима НАДФ-оксидазная активность. В исследованиях было показано, что у пациентов с дефицитом НАДФ-оксидазы не происходит формирования NETs [31], при этом генная коррекция дефицита фермента способна восстанавливать синтез NETs [32].

NETs различными путями влияет на систему гемостаза, способствуя развитию прокоагулянтного состояния, нарушая фибринолиз и работу антикоагулянтов [23].

NETs и нарушения коагуляции / NETs and coagulation disturbances

Вклад ДНК / DNA contribution

ДНК запускает коагуляционный каскад по внутреннему пути, так как отрицательно заряженные поверхности повышают активацию фактора XII (FXII) – инициатора этого пути [33]. Притом что в физиологическом состоянии внутренний путь не является основным

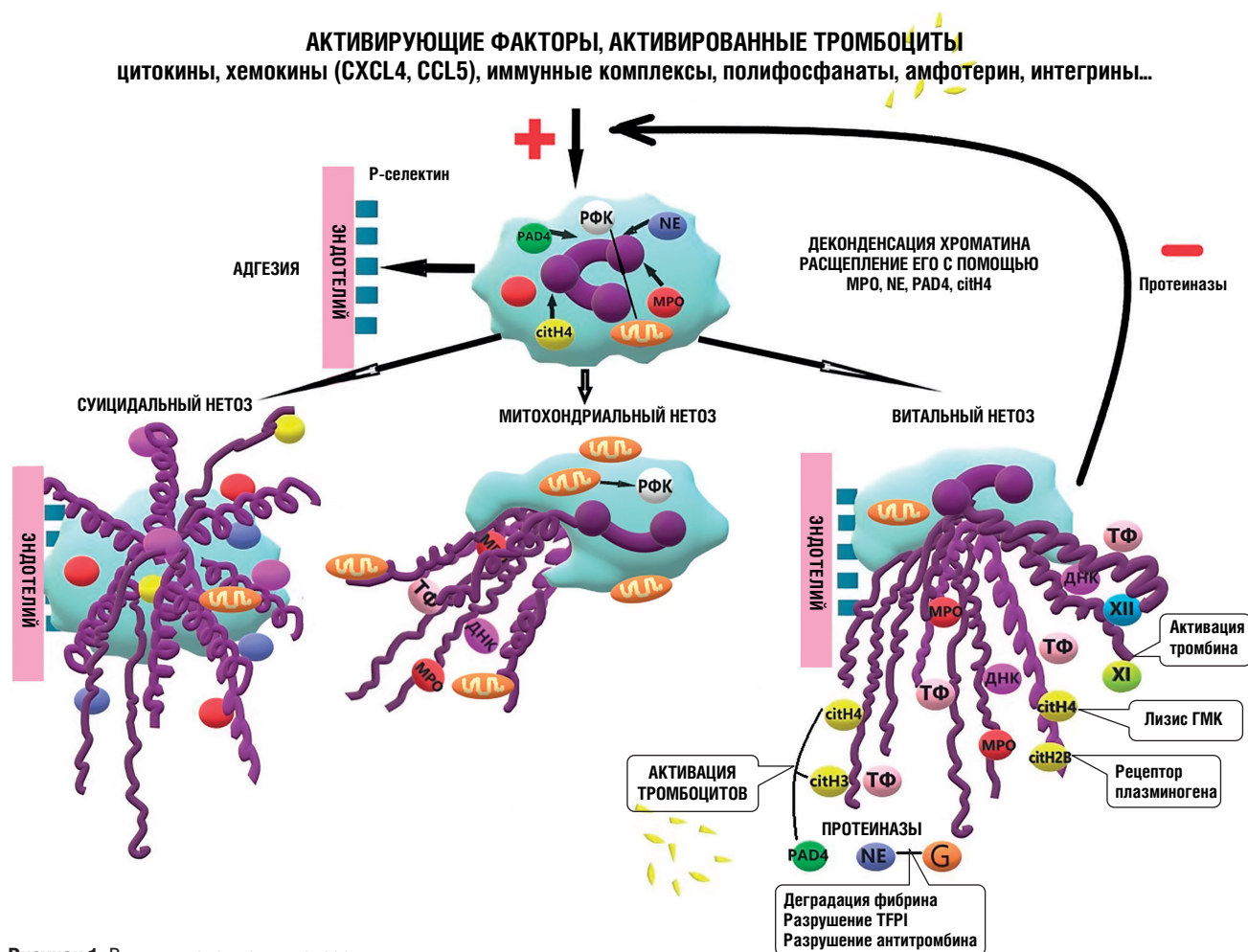


Рисунок 1. Виды и механизмы нетоза.

Примечание: ГМК – гладкомышечные клетки; РФК – реактивные формы кислорода; ТФ – тканевой фактор; G – катепсин G; citH – цитрулированный гистон; MPO – миелопероксидаза; NE – эластаза нейтрофилов; PAD4 – пептидил аргинин деиминаза 4; P-селектин – P-селектин гликопротеин лиганд-1; TFPI – ингибитор пути тканевого фактора.

Figure 1. Types and mechanisms of NETosis.

Note: ГМК – smooth muscle cells; РФК – reactive oxygen species; ТФ – tissue factor; G – cathepsin G; citH – citrullized histone; MPO – myeloperoxidase; NE – neutrophil elastase; PAD4 – peptidyl arginine deiminase 4; P-selectin – P-selectin glycoprotein ligand-1; TFPI – tissue factor pathway inhibitor.

в активации гемостаза, при патологических состояниях, когда происходит массовый выброс ДНК в результате повреждения и гибели клеток (например, в результате воспаления), он выходит на передний план в причинах массивного формирования фибрина [34]. Интересным совпадением является тот факт, что отрицательно заряженным триггером для синтеза NETs служат полифосфаты, выделяемые гистон-активированными тромбоцитами [35].

Кроме активации внутреннего пути свертывания, ДНК выступает в качестве кофактора для тромбин-зависимой активации фактора XI [36] и способствует успешному протеканию реакций внешнего пути, связанного с тканевым фактором [37] (рис. 2).

Вклад гистонов / Histones contribution

Огромный поток публикаций посвящен влиянию на гемостаз гистонов, положительно заряженных, связанных с ДНК в NETs [38]. Гистоны, выделяемые NETs, как показали исследования, являются звеньями пато-

генеза артериального и венозного тромбозов, а также тромбоза в микроциркуляторном русле.

Гистоны представляют собой субстанции, которые выделяют поврежденные, погибающие или активированные клетки на фоне инфекционного процесса, в процессе воспаления или травмы [39]. Основным источником внеклеточных гистонов являются нейтрофилы, в которых они входят в состав NETs вместе с нитями внеклеточного деконденсированного хроматина [6].

Гистоны разрушают антикоагулянтный эндотелиальный барьер, формируя отверстия в фосфолипидных мембранах с нарушением ионообмена [40, 41]. В процессе активации эндотелия и даже его гибели [42], вызванной гистонами, происходит выделение H_2O_2 , далее стимулирующей нетоз [9]. Находящиеся в эндотелии тельца Вейбеля-Паладе подвергаются экзоцитозу совместно с фактором фон Виллебранда (vWF), который, связываясь с тромбоцитами, поддерживает тромбоз.

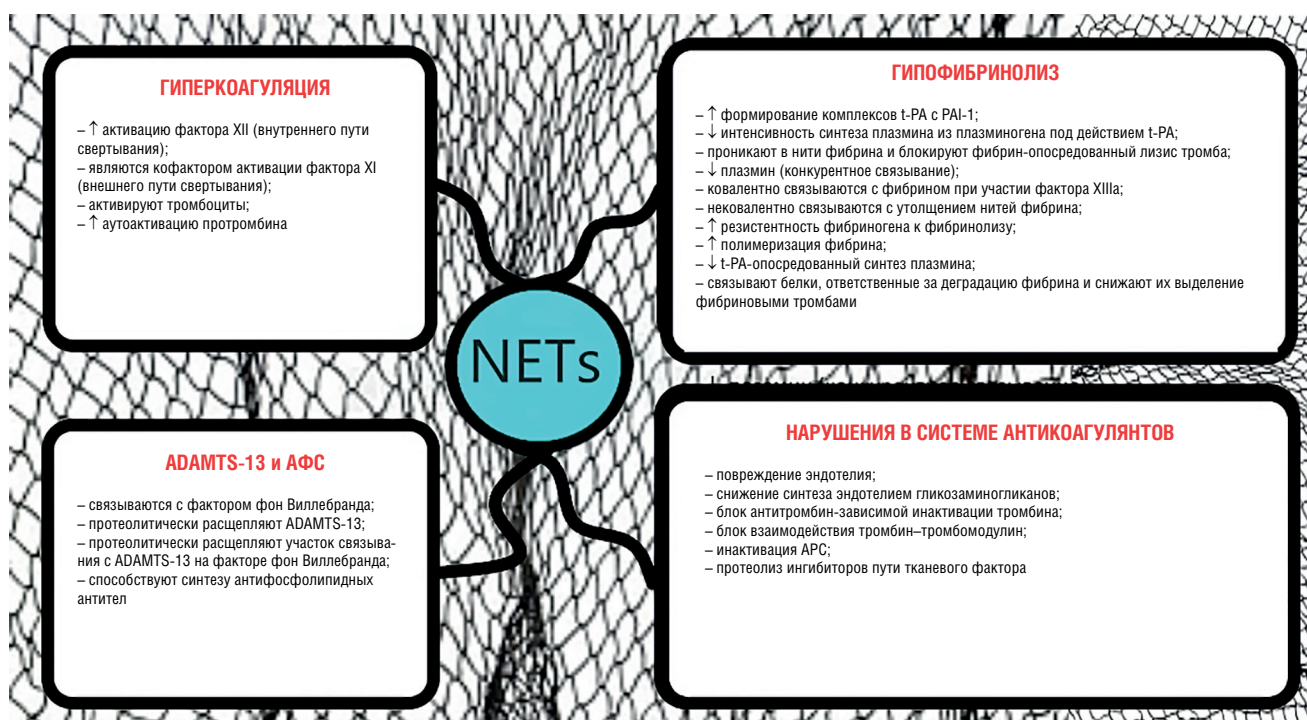


Рисунок 2. NETs и полная дисрегуляция гемостаза.

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром; t-PA – тканевой активатор плазминогена; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; APC – активированный протеин C.

Figure 2. NETs and fully dysregulated hemostasis.

Note: АФС – antiphospholipid syndrome; t-PA – tissue plasminogen activator; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1; APC – activated protein C.

Взаимодействие гистонов с мембранами тромбоцитов приводит к притоку ионов кальция либо за счет образования пор [43], либо за счет открытия ранее существовавших каналов [44], запуская активацию интегрин $\alpha 2\beta 3$ [45], который способствует связыванию фибрина. Гистоны также активируют тромбоциты через toll-подобные рецепторы TLR2 и TLR4 [35] и усиливают тромбин-зависимую активацию тромбоцитов [46].

Эритроциты традиционно считаются клетками, которые механически [47] и химически [48] усиливают структуру тромба, а также способствуют увеличению потенциала генерации тромбина цельной кровью благодаря экспозиции фосфатидилсерина [49]. Связывание с гистонами усиливает тромбогенность мембраны эритроцитов во время нетоза [50].

Помимо взаимодействия с клетками крови, гистоны влияют на белки коагуляционного каскада. Гистон H4, связываясь с протромбином, способствует его аутоактивации [51]. Гистоны нарушают антитромбин-зависимую инактивацию тромбина [52]. Гистоны препятствуют взаимодействию тромбин–тромбомодулин [53]. Активированный протеин C (APC) – антикоагулянт, который способен ингибировать нетоз через рецепторы PAR на нейтрофилах [54]. Гистоны NETs запускают пути его инактивации, а именно, и оксидаза и эластаза нейтрофилов способны инактивировать APC. Однако говоря о взаимодействии тромбина и тромбомодулина, не стоит забывать, что они активируют не только APC, но и ак-

тивируемый тромбином ингибитор фибринолиза (англ. thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI) [55]. TAFI удаляет C-терминальные лизиновые последовательности в фибрине, которые служат участками для связывания плазминогена [56]. Таким образом, под влиянием гистонов активируются взаимодействия плазминогена и фибрина. Время полужизни TAFI очень непродолжительно, и многочисленные другие прокоагулянтные эффекты гистонов делают незаметным этот стимулирующий фибринолиз эффект (рис. 2).

NETs и нарушения фибринолиза / NETs and fibrinolysis disturbances

Многочисленные исследования посвящены роли гистонов и NETs в патофизиологии тромбоза, их влиянию на звенья коагуляции и фибринолиза. Большинство исследований сосредоточено на прокоагулянтной активности гистонов и лишь некоторые описывают их антифибринолитическую активность.

Вклад гистонов / Histones contribution

Как гистоны, так и ДНК в составе NETs обладают антифибринолитической активностью [56]. Гистоны способны не только активировать свертывание, но и повышать стабильность тромба. Они усиливают структурные изменения в фибрине, делая его прочнее и устойчивее к процессам фибринолиза. Интерес к по-

ликационным полипептидам и их влиянию на формирование и деградацию фибрина начался еще в 1950-е годы. Было показано, что полилизин, который обладает схожими с богатыми лизином гистонами, такими как H1 [57], подавляет стрептокиназа-индуцированный фибринолиз [58] и усиливает формирование фибрина при добавлении стафилокоагулаза и протромбина [59]. В исследованиях были продемонстрированы антифибринолитические эффекты гистонов в плазме крови и в цельной крови. Активируя плазминоген в растворе, гистоны подавляют плазмин, выступая как конкурентные субстраты. Защита фибрина от действия плазминогена усиливается еще и ковалентным связыванием гистонов с фибрином, катализируемое активированной трансклутаминазой – фактором свертывания XIIIa. Связываться с фибрином способны все подтипы гистонов (H1, H2A, H2B, H3 и H4). Путем нековалентных взаимодействий происходит гистон-ассоциированная латеральная агрегация протофибрил фибрина, приводящая к утолщению нитей фибрина, увеличению соотношения масса–длина в них, что в результате ведет к затруднению процессов фибринолиза.

Сами по себе гистоны не были бы так опасны в отношении подавления фибринолиза, если бы не активированный фактор XIII. Терапевтические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) препятствуют ковалентному и нековалентному взаимодействию фибрина и гистонов, тем самым нейтрализуя влияние гистонов на фибринолиз. Таким образом, НМГ обладает еще одним антитромботическим механизмом действия, но не антикоагулянтным.

Фибринолиз состоит из двух ключевых процессов: синтеза плазмина из неактивного плазминогена, катализируемого тканевым активатором плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, t-PA), и дальнейшего разрушения фибрина плазмином [60]. В крови фибриноген циркулирует в окружении большого количества макромолекул, нековалентно связанный с белками плазмы и полимерами, которые влияют на полимеризацию фибрина и доступность его дальнейшему фибринолизу. Зависимость структуры фибрина от выраженности процессов фибринолиза связана с белком-полимером, а также с электростатическим его зарядом. Отрицательно заряженные ДНК способствуют формированию плотно упакованных сетей толстых нитей фибрина, менее доступных плазмину [56]. Полифосфат, другой анионный полимер, приводит к формированию гетерогенной структуры сгустка, требующей меньше плазмина для лизиса [61]. Было показано, что гистоны, несущие внутри себя отрицательно заряженные лизин и аргинин, взаимодействуя с фибриногеном, повышают его резистентность к фибринолизу [62]. Непосредственный механизм этого эффекта не до конца изучен. Гистоны также влияют на организацию латеральных протофибрил, приводя к тому, что фибриноген становится более устойчив

в отношении t-PA-опосредованного фибринолиза [63].

Гистоны NETs повышают полимеризацию фибрина и укрепляют структуру тромба даже без непосредственного связывания с фибрином. Антифибринолитический потенциал гистонов растет при связывании с фибрином.

Другой важной составляющей механической и биохимической стабильности фибрина является фактор XIII (FXIII), который связывается с фибриногеном в циркулирующей крови [64]. Фактор XIII активируется тромбином в присутствии ионов кальция с формированием активной трансклутаминазы (FXIIIa), которая в дальнейшем способствует формированию ковалентных изопептидных мостиков между глутамином и лизином в α и γ цепях фибрин-мономера между фибриллами. Все это приводит к формированию γ - γ димеров и полимеров α - α и γ - α с высоким молекулярным весом, которые увеличивают плотность сгустка и количество удерживаемых им эритроцитов [65]. Фактор XIIIa также ковалентно связывает другие плазменные белки с фибрином, включая такие антифибринолитические молекулы, как α_2 -антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена-2, TAFI [64]. Эти эффекты делают FXIIIa принципиально важным для стабилизации фибринового сгустка, а также делают FXIIIa мишенью для противотромботической терапии [66]. Гистоны богаты лизином и могут выступать в качестве источников аминокислот в реакциях трансклутаминирования [65].

Таким образом, гистоны повышают стабилизацию фибрина различными путями. Конкурируя за плазмин как субстраты, гистоны защищают фибрин от разрушения. Усиливается этот эффект на фоне связывания гистонов с фибрином при помощи трансклутаминазы фактора XIIIa. Этот эффект обратим на фоне использования ингибиторов фактора XIIIa и НМГ. Нековалентно связанные гистоны повышают латеральную агрегацию протофибрил, приводя к их утолщению, в результате чего растет индекс фибрина масса–длина [67] (рис. 2).

Подавление плазмина гистонами NETs / Suppression of plasmin by NETs histones

При связывании с плазминогеном небольших концентраций гистонов происходит стимуляция синтеза плазмина t-PA. Высокие концентрации гистонов подавляют t-PA-опосредованный синтез плазмина.

Плазмин представляет собой сериновую протеазу с широкой специфичностью, которая связывается с аргинином и лизином, а следовательно, гистоны являются кандидатами в мишени плазмина. Конкурируя с фибрином за участки связывания с плазмином, гистоны препятствуют работе плазмина и фибринолизу, запускаяемому t-PA.

НМГ, NETs и фибринолиз / LMWH, NETs and fibrinolysis

НМГ препятствуют связыванию гистонов NETs с фибрином и улучшают процессы фибринолиза. Ка-

тионные гистоны обладают высоким сродством к гепарину, который имеет отрицательный заряд [68]. Этот эффект отчасти объясняет, как НМГ, нарушая связывание гистонов с фибрином, препятствует подавлению фибринолиза. Терапевтические дозы НМГ предотвращают связывание фибрина с гистонами, не влияя на связывание протофибрилл между собой [67]. Было показано, что гепарины нейтрализуют повреждающее действие гистонов при сепсисе [69], тромбозе [25], тромбоцитопении [70] и активации тромбоцитов [35] (рис. 2).

Вклад ДНК / DNA contribution

Как показали исследования, ДНК повышает формирование комплексов тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) [71], снижает интенсивность синтеза плазмينا из плазминогена под действием t-PA на поверхности тромба [51], связывает белки, ответственные за деградацию фибрина, и уменьшает их выделение фибриновыми тромбами [63], а также проникает в нити фибрина и блокирует плазмин-опосредованный лизис тромба. На образцах тромбов, полученных от пациентов с инсультами и инфарктами, было показано, что тромболизис *ex vivo* происходит чаще на фоне использования ДНКаз в сочетании с t-PA [51].

NETs и антикоагулянты / NETs and anticoagulants

Тромбоз в норме находится под контролем трех «главных китов» антикоагуляции, таких как антитромбин III (AT-III), тромбомодулин и ингибитор пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI).

На фоне инфекционного процесса снижается продукция антикоагулянтов в связи с повреждением эндотелия, а также происходит подавление механизмов антикоагуляции под влиянием эластазы нейтрофилов [72]. В норме интактные клетки эндотелия обладают антикоагулянтными свойствами. Гликозаминогликаны на поверхности эндотелия выступают в роли гепариноподобных кофакторов, которые облегчают связывание с антитромбином, приводя к синтезу мощного ингибитора тромбина. Клетки эндотелия также экспрессируют тромбомодулин, который, связывая тромбин, приводит к снижению активации протеина C. Активированный протеин C регулирует свертываемость путем протеолиза кофакторов Va и VIIIa. Провоспалительные цитокины приводят к повреждению эндотелия и снижению количества гликозаминогликанов на его поверхности [73]. Третьим важнейшим антикоагулянтом является TFPI, ингибитор комплекса TF-FVIIIa [74]. Эластаза нейтрофилов, выделяемая NETs, участвует в процессах инактивации TFPI.

Антиромбин III – гликопротеин, синтезируемый в печени и инактивирующий ферменты как внешнего так и внутреннего путей свертывания, включая тромбин, фактор Ха и фактор IXa [75]. Гепарин усиливает связь тромбина с антиромбином, тем самым повышая его антикоагулянтную активность в отношении AT-III. AT-III также обладает противовоспалительным действием, которое опосредовано его взаимодействием с синдеканом-4, протеогликаном гепарин сульфата [76]. При связывании AT-III с гепарином повышается его сродство к синдекану-4. Противовоспалительные эффекты AT-III могут иметь огромное значение в терапии пациентов с септическими состояниями [77].

Известен тот факт, что концентрация AT-III во время сепсиса всегда снижается, однако инактивация и деградация антиромбина в комплексах тромбин–антиромбин не является основной причиной этого снижения [78]. Одну из важных ролей в снижении концентрации антиромбина играет повышенная проницаемость клеток эндотелия [79]. При повышении проницаемости эндотелия повышается инфильтрация нейтрофилами. AT-III препятствует накоплению нейтрофилов и снижает интенсивность формирования ими NETs [79]. T. Iba с соавт. продемонстрировали, что введение AT-III снижает концентрацию H3 и нуклеосом на животных моделях воспаления [80] (рис. 2).

NETs, фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 / NETs, von Willebrand factor and ADAMTS-13

Плазменный гликопротеин фактора фон Виллебранда обеспечивает доставку тромбоцитов в места повреждения сосудистой стенки и способствует их последующей активации и агрегации [81]. Активность vWF зависит от его размера. Сверхбольшие мультимеры vWF (UL-vWF), высвобождаемые из эндотелиальных клеток, могут спонтанно активировать циркулирующие тромбоциты и другие клетки крови, способствуя развитию тромбоза [82]. Металлопротеиназа ADAMTS-13 специфически расщепляет мультимер в участках Tyr1605–Met1606 в домене A2, тем самым регулируя размер и активность мультимеров vWF и предотвращая образование тромба [83].

NETs приводят к снижению активности ADAMTS-13. Как внеклеточная ДНК, так и гистоны NETs способны связываться с vWF, приводя к еще большему привлечению в очаг новых нейтрофилов, усиливая провоспалительный эффект. При ряде состояний, например при сепсисе, на фоне увеличения концентрации vWF происходит снижение активности ADAMTS-13. До настоящего времени данному эффекту еще не найдено окончательного объяснения, однако одной из причин может служить и нетоз. На фоне воспаления активированные нейтрофилы в процессе нетоза выделяют различные цитокины, протеазы, пептиды и реактив-

ные формы кислорода, такие как H_2O_2 , многие из которых способствуют выделению больших количеств мультимеров vWF [84]. Одновременно происходит протеолиз ADAMTS-13 протеазами NETs [85]. Кроме этого, J. Chen с соавт. показали, что реактивные формы кислорода из NETs окисляют участок на vWF A2 домене Met1606 для связывания с ADAMTS-13, перевода метионин в метионин сульфоксид, что в результате затрудняет осуществление разрыва в этой области vWF под действием ADAMTS-13 [86]. Эти же реактивные формы кислорода окисляют метионин в структуре ADAMTS-13, значительно снижая ее активность [87]. Таким образом, нетоз способствует увеличению в циркуляции мультимеров vWF и снижению активности ADAMTS-13, что в результате способствует усилению агрегации тромбоцитов и окклюзии сосуда.

В процессе формирования NETs активное участие принимает пептидил аргинин деиминаза 4 (англ. peptidyl arginine deiminase 4, PAD4), которая превращает положительно заряженные последовательности аргинина в гистонах в нейтральные цитрулиновые последовательности [88] и необходима для деконденсации хроматина. Недавние исследования N. Sorvillo с соавт. показали, что PAD4 цитруллинирует плазменную ADAMTS-13 в участке аргининовых последовательностей, тем самым значительно снижая ее активность [89].

Суммируя вышесказанное, компоненты NETs, с одной стороны, значительно снижают активность ADAMTS-13 путем окисления, цитруллирования и протеолиза, с другой стороны, конкурентно связываются с vWF доменом A2, приводя в конечном итоге к повышенному содержанию мультимеров vWF с их выраженным протромботическим эффектом. Взаимодействия NETs и vWF замыкаются в порочный круг, в котором компоненты NETs способствуют снижению активности ADAMTS-13, что приводит к увеличению концентрации мультимеров vWF и дальнейшему привлечению новых нейтрофилов, их активации и нетозу, усиливая тем самым процессы тромбовоспаления. Возможными способами разрыва данного порочного круга при этом могут быть рекомбинантная ADAMTS-13 и/или ДНКазы 1.

В последнее время NETs рассматривают как причину повреждения эндотелия и иммунотромбоза при COVID-19. Кроме того, уровни vWF и ADAMTS-13 позволяют прогнозировать смертность от COVID-19 (рис. 2).

Место NETs в процессах тромбовоспаления у пациентов с COVID-19 / The role of NETs in thromboinflammation in COVID-19 patients

С момента начала глобальной пандемии в начале 2020 г. коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19) поставило множество вопросов для систем

здравоохранения во всем мире. Для COVID-19 характерно развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с острой легочной недостаточностью, эндотелиальными повреждениями, иммунотромбозом, нарушением баланса между коагуляцией и воспалением. Для разработки терапевтических стратегий первостепенное значение приобретает выяснение патофизиологии.

Гиперкоагуляция всегда присутствует при тяжелой форме COVID-19 [90]. В крови пациентов отмечены повышенные уровни Д-димера, фибриногена и низкая концентрация антитромбина [91]. Также было показано, что у пациентов, госпитализированных с COVID-19, значительно повышена концентрация NETs по сравнению с контрольной группой [92]. Особенно высокие уровни NETs отмечены в подгруппе пациентов с COVID-19, у которых был клинически диагностирован по крайней мере один тромботический случай. L. Nicolai с соавт. выявили, что у пациентов с COVID-19 тромбы в микрососудах легких, почек и сердца содержат NETs [93]. B.J. Barnes с соавт. продемонстрировали выраженную нейтрофильную инфильтрацию капилляров легких при аутопсии пациентов, умерших от COVID-19 [94].

SARS-CoV-2 может непосредственно запускать синтез NETs путем взаимодействия с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. angiotensin converting enzyme, ACE) через ACE2-серин протеаза-TMPRSS2 зависимый путь [95]. Синтез NETs сопутствует тромбозу в артериях, венах и микроциркуляции, приводя к развитию полиорганной недостаточности [96]. Механически ДНК NETs непосредственно активирует внешний путь свертывания [97], тканевой фактор NETs инициирует внутренний путь [98]. Сериновые протеазы гранул NETs, такие как эластаза, способствуют активации коагуляции за счет протеолиза различных ингибиторов пути тканевого фактора [99]. Этому сопутствуют и другие механизмы, с помощью которых вирус SARS-CoV-2 может приводить к тромбозу микро- и макрососудов. К ним относятся опосредованная аутоантителами и цитокинами активация клеток врожденного иммунитета, включая нейтрофилы и тромбоциты, спазм сосудов в условиях гипоксии, и прямая активация эндотелиальных клеток вирусной инфекцией [100]. Трехстороннее взаимодействие между нейтрофилами, эндотелиальными клетками и тромбоцитами может иметь решающее значение для тромбоза, связанного с COVID-19, как это было показано на моделях других тромбовоспалительных заболеваний.

Наряду с NETs в развитии тромботического состояния при COVID-19 принимают участие и ADAMTS-13 и vWF. Исследования показали значительное увеличение в плазме крови концентрации мультимеров vWF и фактора свертывания VIII, выделяемых активированными поврежденными эндотелиоцитами, что

сопряжено с гиперкоагуляцией и высоким риском тромбозов у пациентов с COVID-19 [101]. Помимо этого у пациентов отмечается снижение активности ADAMTS-13, которое некоторыми исследователями предложено использовать, в частности, как маркер высокого риска смертности [102].

Подходы к блокированию NETs включают разрушение NETs с помощью дезоксирибонуклеаз и стратегии, предотвращающие синтез NETs, такие как ингибиторы нейтрофильной эластазы, ингибиторы PAD4 и агонисты аденозиновых рецепторов, такие как дипиридамола (например, NCT04391179) [103]. Антинейтрофильная терапия может быть частью индивидуальной стратегии в терапии COVID-19.

NETs как один из маркеров системного воспалительного ответа / NETs as one of the markers of the systemic inflammatory response

Сепсис-ассоциированный ДВС-синдром является результатом взаимодействия инфекционно-индуцированного воспаления и гиперкоагуляции, в котором участвуют нейтрофилы, тромбоциты и эндотелиальные клетки [104, 105]. Активация коагуляционной системы, ослабление антикоагулянтной системы и подавление фибринолитической системы являются причиной тромботических осложнений, нарушения микроциркуляции и полиорганной недостаточности при сепсисе [106, 107]. Идеальная система оценки тяжести ДВС-синдрома и сепсиса должна включать в себя связанные с ДВС молекулярные биомаркеры, источниками которых являются эндотелиальные клетки, нейтрофилы, тромбоциты, а также традиционные показатели. В настоящее время в систему оценки тяжести септических осложнений уже введены комплексы тромбин-анти тромбин, АТ-III, фрагменты протромбина 1+2.

Гликокаликс эндотелиальных клеток подвергается распаду при сепсисе, и концентрация компонентов гликокаликса, таких как синдекан-1, растет в плазме крови. Было показано, что эта концентрация достоверно связана со смертностью септических больных [108]. При сепсисе vWF экспрессируется эндотелиальными клетками, способствует агрегации и адгезии тромбоцитов и микротромбообразованию. Активность и концентрация металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме снижается при сепсисе, что также ассоциировано с повышенным риском смертности [109]. Кроме того, по данным ряда исследований, специфический маркер активации тромбоцитов (сывороточный триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках) и Р-селектин в тромбоцитах и эндотелиальных клетках связаны с сепсис-индуцируемым ДВС-синдромом [110]. Р-селектин в тромбоцитах также участвует в процессах нетоза [111]. NETs приводят к дисрегуляции системы гемостаза, а концентрация их

в плазме крови пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС-синдромом значительно повышается [112].

NETs и осложнения беременности / NETs and pregnancy complications

Преэклампсия (ПЭ) была первым осложнением беременности, вклад в которое NETs был описан в литературе [113]. Беременность характеризуется провоспалительным состоянием, активацией иммунной системы, сбой в которой могут явиться одной из причин развития ПЭ [114, 115]. Первоначально I. Sargent с соавт. предположили, что причиной провоспалительного состояния является выделительная функция плаценты, в которой депонируются отработанные продукты, в частности от синцитиотрофобласта. Синцитиотрофобласт, непрерывный монослой, покрывающий ворсинчатое дерево площадью в несколько квадратных метров, частично выбрасывается в материнский кровоток и может существовать в виде микрочастиц (англ. syncytiotrophoblast microparticles, STBM). Утилизация клеток синцитиотрофобласта в норме происходит за счет апоптоза, но при ПЭ возможно возникают некротические процессы или апонекротические. При этом материал приобретает провоспалительные свойства [116].

Активация циркулирующих нейтрофилов способствует провоспалительному состоянию во время беременности, при ПЭ имеет место более выраженная активация с формированием NETs, реактивных форм кислорода и повреждением эндотелия [117]. Активации нейтрофилов способствует присутствие STBM и их повышенные концентрации при ПЭ. S. Giaglis с соавт. в своих работах указывали на то, что беременности сопутствует воспаление и активация нейтрофилов [118, 119]. Их работы свидетельствуют о том, что во время беременности нейтрофилы синтезируют избыточное количество NETs под контролем гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и/или половых гормонов. Нарушения гормонального баланса приводят к повышенной продукции NETs, локальному повреждению тканей, потере беременности или развитию ПЭ [118]. Исследования показали наличие большого количества внеклеточной ДНК при ПЭ [120], продемонстрировано наличие NETs непосредственно в межворсинчатом пространстве у пациенток с ПЭ [121]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что интерлейкин-8 плацентарного происхождения запускает процесс нетоза [113]. Они же доказывают, что именно тканевой фактор из NETs является инициатором выкидыша, индуцируя каскад реакций с участием реактивных форм кислорода [113]. Многочисленные исследования, посвященные невынашиванию беременности, предполагают важную роль состояния баланса между прооксидантными факторами (например, свободными радика-

лами) и антиоксидантными факторами в поддержании и нормальном развитии беременности [122–124]. Окислительный стресс – это нарушение, вызванное дисбалансом синтеза реактивных форм кислорода и антиоксидантов. Реактивные формы кислорода выделяются в том числе и нейтрофилами за счет активности НАДФН-оксидазы с образованием кислородных радикалов (респираторный взрыв), запускающих антибактериальный защитный механизм [125, 126].

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой комплекс аутоиммунных нарушений, приводящий к развитию тромбозов и синдрому потери плода в присутствии антифосфолипидных антител. Ряд исследований показали, что C5a компонент комплемента запускает экспрессию тканевого фактора в нейтрофилах, таким образом приводя к повреждению трофобласта и потерям плода [127–129]. Эти данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы играют важную роль в патогенезе АФС. Кроме того, антифосфолипидные антитела способны стимулировать нетоз, запуская новый путь патологического тромбообразования [130, 131]. На животных моделях NETs выявляют в участках некроза базальной мембраны плаценты поздних сроков беременности одновременно с повышенными концентрациями внеклеточной ДНК и комплексами тромбин–анти тромбин в плазме крови при потерях беременности [122].

NETs и перинатальные потери / NETs and perinatal loss

Гиперактивность нейтрофилов и ее роль в неонатальном сепсисе еще не до конца изучены.

Интерес к NETs в контексте неонатального сепсиса определяется тем фактом, что сепсис является системной воспалительной реакцией на инфекцию, и симптомы возникают скорее благодаря системам защиты хозяина, чем влиянию патогенов. Основной отличительной чертой сепсиса у новорожденных является чрезвычайно быстрое развитие гипертонического иммунного ответа [132]. При эндотоксемии неонатальные миелоидные клетки трансформируются в воспалительный фенотип, повышая летальность при сепсисе [133]. Кроме того, еще одним важным процессом при сепсисе, значительно влияющим на его исход, является активация гемостаза с подавлением антикоагуляции и фибринолиза, ведущие к развитию полиорганной недостаточности [134, 135].

Нейтрофилы являются ключевыми игроками, обеспечивающими первую линию защиты хозяина [136]. Однако тяжелый сепсис может нарушить регуляцию миграции нейтрофилов. Вместо этого нейтрофилы накапливаются в жизненно важных органах, таких как легкие, почки, стенка кишечника [137]. На этом фоне усиливается повреждение тканей с развитием дисфункции органов.

Сообщения о роли NETs в развитии неонатального сепсиса немногочисленны. Однако все больше данных показывает, что NETs участвуют в патогенезе органной дисфункции и являются потенциальной терапевтической мишенью.

D.F. Colon с соавт. продемонстрировали, что новорожденные мыши C57BL/6 с индуцированным сепсисом или эндотоксемией производили значительно более высокие уровни NETs, чем взрослые мыши. Более того, по сравнению с таковым у взрослых мышей, этот результат сопровождался повышенным повреждением органов и выработкой воспалительных цитокинов. Повышенные концентрации NETs сочетались с повышенной экспрессией PAD4 и цитруллинирования гистона H3 в нейтрофилах. Кроме того, лечение новорожденных мышей с сепсисом ингибитором PAD4 имело терапевтический эффект. Важно отметить, что тяжесть неонатального сепсиса положительно коррелировала с уровнем NETs [138].

C.U. Stiel с соавт. оценили маркеры образования NETs в пуповинной крови человека и сравнили их прогностическую ценность с общепризнанными маркерами раннего сепсиса (англ. early-onset sepsis markers, EOS). Не было обнаружено достоверных различий в концентрации маркеров NETs между новорожденными, у которых развилась инфекция в течение 72 ч после родов, и контрольной группой [139]. C.C. Yost с соавт. сообщили, что нейтрофилы как у недоношенных, так и у доношенных детей имеют очень низкую нейтрофильную активность и не могут образовывать NETs в ответ на стимуляцию. Этот эффект связан с наличием NET-подавляющего фактора (англ. neonatal NET-inhibitory factor, nNIF), который экспрессируется в течение первых 2–3 дней жизни. Фактически, авторы предлагают наличие контроля образования NETs в перинатальном периоде для предотвращения гипертонического воспаления, NETs-опосредованного повреждения сосудов и тромбоза [140].

Недавние исследования, оценивающие концентрацию маркеров NETs в неонатальной, а не пуповинной крови, показали корреляцию с сепсисом [141]: повышенные уровни циркулирующей внеклеточной ДНК в плазме новорожденных были связаны с поздним началом сепсиса (англ. late-onset sepsis, LOS), а также с некротическим энтероколитом (англ. necrotizing enterocolitis, NEC). Нейтрофилы, способные выделять NETs, также были описаны как потенциальные биомаркеры сепсиса у новорожденных. Продemonстрировано последовательное увеличение концентрации циркулирующей внеклеточной ДНК и связанных с нейтрофилами белков в момент или незадолго до начала неонатальных LOS и/или NEC у трех разных видов (человек, свинья и мышь). Повышенные уровни циркулирующей внеклеточной ДНК за 1–6 дней до начала NEC у недоношенных новорожденных вероятнее свидетельствует о том, что субклиническое систем-

Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией

ное воспаление на ранней стадии NEC способствует высвобождению ДНК нейтрофилами в кровоток. Избыточные концентрации фибриногена и vWF определяются среди циркулирующих белков, участвующих в активации тромбоцитов и свертывании крови у пациентов с LOS и NEC, по сравнению с контрольной группой. Эти данные подтверждают ранее описан-

ные взаимодействия между NETs и активированными тромбоцитами в процессах повреждения эндотелия и сепсиса у взрослых [142].

Таким образом, оценка маркеров активации нейтрофилов может быть многообещающей стратегией для диагностики неонатального сепсиса и прогнозирования его течения.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 13.07.2021.	Received: 13.07.2021.
Принята к печати: 19.08.2021. Опубликовано: 30.08.2021.	Accepted: 19.08.2021. Published: 30.08.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внести равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Обзор выполнен при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта РФФИ № 20-04-60274.	The review was funded by RFBR, project number 20-04-60274.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):549–57. <https://doi.org/10.1002/rth2.12109>.
- Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>.
- Jenne C.N., Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets.* 2015;26(4):286–92. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1010441>.
- Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets.* 2001;12(5):261–73. <https://doi.org/10.1080/09537100120068170>.
- Kenny E.F., Herzig A., Krüger R. et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife.* 2017;6:e24437. <https://doi.org/10.7554/eLife.24437>.
- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–5. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
- Metchnikoff E. Immunity in infective diseases. *Cambridge: University Press*, 1907.
- Ehrlich P. Methodologische Beiträge zur physiologie und pathologie der verschiedenen formen der leukocyten. *The Collected Papers of Paul Ehrlich: Elsevier*, 2013. 124–9.
- Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231–41. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>.
- Martinod K., Wagner D.D. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood.* 2014;123(18):2768–76. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646>.
- Budnik I., Brill A. Immune factors in deep vein thrombosis initiation. *Trends Immunol.* 2018;39(8):610–23. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.010>.
- Brill A., Fuchs T., Savchenko A. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):136–44. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>.
- Barbousset R., Thomas G.M., Mezouar S. et al. Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation. *Blood.* 2012;120(10):2133–43. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437772>.
- Savchenko A., Martinod K., Seidman M. et al. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *J Thromb Haemost.* 2014;12(6):860–70. <https://doi.org/10.1111/jth.12571>.
- Mangold A., Alias S., Scherz T. et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res.* 2015;116(7):1182–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>.
- Ducroux C., Di Meglio L., Loyau S. et al. Thrombus neutrophil extracellular traps content impair tPA-induced thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2018;49(3):754–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019896>.
- Farkas A.Z., Farkas V.J., Gubucz I. et al. Neutrophil extracellular traps in thrombi retrieved during interventional treatment of ischemic arterial diseases. *Thromb Res.* 2019;175:46–52. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.006>.
- Abrams S.T., Zhang N., Manson J. et al. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(2):160–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-1037OC>.
- Garcia-Gimenez J., Roma-Mateo C., Carbonell N. et al. A new mass spectrometry-based method for the quantification of histones in plasma from septic shock patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):10643. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10830-z>.
- Alhamdi Y., Abrams S.T., Cheng Z. et al. Circulating histones are major mediators of cardiac injury in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2015;43(10):2094–103. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001162>.
- Thalin C., Hisada Y., Lundstrom S. et al. Neutrophil extracellular traps: villains and targets in arterial, venous, and cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1724–38. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312463>.
- 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-0038-167704>.
- Gould T., Lysov Z., Liaw P. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(Suppl 1):S82–91. <https://doi.org/10.1111/jth.12977>.
- Jimenez-Alcazar M., Napirei M., Panda R. et al. Impaired DNase1-mediated degradation of neutrophil extracellular traps is associated with acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):732–42. <https://doi.org/10.1111/jth.12796>.
- Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(36):15880–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>.
- Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S. Getting to the site of

- inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(9):678–89. <https://doi.org/10.1038/nri2156>.
27. Yago T., Liu Z., Ahamed J., McEver R.P. Cooperative PSGL-1 and CXCR2 signaling in neutrophils promotes deep vein thrombosis in mice. *Blood.* 2018;132(13):1426–37. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-850859>.
28. Palabrica T., Lobb R., Furie B.C. et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature.* 1992;359(6398):848–51. <https://doi.org/10.1038/359848a0>.
29. Wakefield T.W., Myers D.D., Henke P.K. Role of selectins and fibrinolysis in VTE. *Thromb Res.* 2009;123(Suppl 4):S35–40. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70141-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70141-0).
30. Ataga K.I., Kutlar A., Kanter J. et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017;376(5):429–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611770>.
31. Hakkim A., Fuchs T.A., Martinez N.E. et al. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. *Nat Chem Biol.* 2011;7(2):75–7. <https://doi.org/10.1038/nchembio.496>.
32. Bianchi M., Hakkim A., Brinkmann V. et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood.* 2009;114(13):2619–22. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-221606>.
33. Naudin C., Burillo E., Blankenberg S. et al. Factor XII contact activation. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(8):814–26. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1598003>.
34. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0339-5>.
35. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H. et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011;118(7):1952–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-343061>.
36. Vu T.T., Leslie B.A., Stafford A.R. et al. Histidine-rich glycoprotein binds DNA and RNA and attenuates their capacity to activate the intrinsic coagulation pathway. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):89–98. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-033>.
37. Noubouossie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.-B. et al. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017;129(8):1021–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-722298>.
38. Urban C.F., Ermer D., Schmid M. et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000639. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000639>.
39. Chen R., Kang R., Fan X., Tang D. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death Dis.* 2014;5(8):e1370. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.337>.
40. Qi H., Yang S., Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front Immunol.* 2017;8:928. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00928>.
41. Xu J., Zhang X., Pelayo R. et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med.* 2009;15(11):1318–21. <https://doi.org/10.1038/nm.2053>.
42. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A. et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One.* 2012;7(2):e32366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032366>.
43. Kleiner T.J., Lewis P.N., Lewis S.A. Histone-induced damage of a mammalian epithelium: the role of protein and membrane structure. *Am J Physiol.* 1997;273(6):C1925–36. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.6.C1925>.
44. Gamberucci A., Fulceri R., Marcolongo P. et al. Histones and basic polypeptides activate Ca²⁺/cation influx in various cell types. *Biochem J.* 1998;331(Pt 2):623–30. <https://doi.org/10.1042/bj3310623>.
45. Crittenden J.R., Bergmeier W., Zhang Y. et al. CalDAG-GEFI integrates signaling for platelet aggregation and thrombus formation. *Nat Med.* 2004;10(9):982–6. <https://doi.org/10.1038/nm1098>.
46. Carestia A., Rivadeneyra L., Romaniuk M.A. et al. Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation. *Thromb Haemost.* 2013;110(5):1035–45. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0174>.
47. Gersh K.C., Nagaswami C., Weisel J.W. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes. *Thromb Haemost.* 2009;102(6):1169. <https://doi.org/10.1160/TH09-03-0199>.
48. Wohner N., Sotonyi P., Machovich R. et al. Lytic resistance of fibrin containing red blood cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(10):2306–13. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.229088>.
49. Semeraro F., Ammollo C., Esmon N., Esmon C. Histones induce phosphatidylserine exposure and a procoagulant phenotype in human red blood cells. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1697–702. <https://doi.org/10.1111/jth.12677>.
50. Barranco-Medina S., Pozzi N., Vogt A.D., Di Cera E. Histone H4 promotes prothrombin autoactivation. *J Biol Chem.* 2013;288(50):35749–57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.509786>.
51. Varju I., Longstaff C., Szabo L. et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1289–98. <https://doi.org/10.1160/TH14-08-0669>.
52. Ammollo C.T., Semeraro F., Xu J. et al. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost.* 2011;9(9):1795–803. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x>.
53. Healy L.D., Puy C., Fernandez J.A. et al. Activated protein C inhibits neutrophil extracellular trap formation in vitro and activation in vivo. *J Biol Chem.* 2017;292(21):8616–29. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.768309>.
54. Bajzar L., Morser J., Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem.* 1996;271(28):16603–8. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.28.16603>.
55. Sakharov D.V., Plow E.F., Rijken D.C. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J Biol Chem.* 1997;272(22):14477–82. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.22.14477>.
56. Gould T.J., Vu T.T., Stafford A.R. et al. Cell-free DNA modulates clot structure and impairs fibrinolysis in sepsis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2544–53. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306035>.
57. Bustar M., Cole R.D. Regions of high and low cationic charge in a lysine-rich histone. *J Biol Chem.* 1970;245(6):1458–66.
58. Katchalski E., Bichovski-Slomnitski L., Volcani B. Action of some water-soluble poly- α -amino-acids on bacteria. *Nature.* 1952;169(4313):1095–6. <https://doi.org/10.1038/1691095b0>.
59. Biezunski N., Shafir E., De Vries A., Katchalski E. The action of poly-lysine on the conversion of fibrinogen into fibrin by coagulase thrombin. *Biochem J.* 1955;59(1):55–8. <https://doi.org/10.1042/bj0590055>.
60. Wolberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007;21(3):131–42. <https://doi.org/10.1016/j.blr.2006.11.001>.
61. Mutch N.J., Engel R., de Willige S.U. et al. Polyphosphate modifies the fibrin network and down-regulates fibrinolysis by attenuating binding of tPA and plasminogen to fibrin. *Blood.* 2010;115(19):3980–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-254029>.
62. Locke M., Francis R.J., Tsaousi E., Longstaff C. Fibrinogen protects neutrophils from the cytotoxic effects of histones and delays neutrophil extracellular trap formation induced by ionomycin. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68584-0>.
63. Longstaff C., Varju I., Sotonyi P. et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J Biol Chem.* 2013;288(10):6946–56. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.404301>.
64. Muszbek L., Bereczky Z., Bagoly Z. et al. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasminic and cellular functions. *Physiol Rev.* 2011;91(3):931–72. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2010>.
65. Byrnes J.R., Duval C., Wang Y. et al. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood.* 2015;126(16):1940–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-652263>.
66. Wolberg A.S. Fibrinogen and factor XIII: newly-recognized roles in venous thrombosis formation and composition. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(5):358–64. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000445>.
67. Locke M., Longstaff C. Extracellular histones inhibit fibrinolysis through noncovalent and covalent interactions with fibrin. *Thromb Haemost.* 2021;121(4):464–76. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718760>.
68. Longstaff C., Hogwood J., Gray E. et al. Neutralization of the anti-coagulant effects of heparin by histones in blood plasma and purified systems. *Thromb Haemost.* 2016;115(3):591–9. <https://doi.org/10.1160/TH15-03-0214>.
69. Wang F., Zhang N., Li B. et al. Heparin defends against the toxicity of circulating histones in sepsis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20:1259–70. <https://doi.org/10.2741/4370>.
70. Fuchs T.A., Bhandari A.A., Wagner D.D. Histones induce rapid and

- profound thrombocytopenia in mice. *Blood*. 2011;118(13):3708–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-332676>.
71. Komissarov A.A., Florova G., Idell S. Effects of extracellular DNA on plasminogen activation and fibrinolysis. *J Biol Chem*. 2011;286(49):41949–62. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.301218>.
 72. Eckle I., Seitz R., Egbring R. et al. Protein C degradation in vitro by neutrophil elastase. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1991;372(11):1007–13. <https://doi.org/10.1515/bchm3.1991.372.2.1007>.
 73. Levi M., Schultz M., van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(5):559–66. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343894>.
 74. Gando S., Kameue T., Morimoto Y. et al. Tissue factor production not balanced by tissue factor pathway inhibitor in sepsis promotes poor prognosis. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1729–34. <https://doi.org/10.1097/00003246-200208000-00009>.
 75. Collen D., Schetz J., de Cock F. et al. Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor) in man: effects of venous thrombosis and of heparin administration. *Eur J Clin Invest*. 1977;7(1):27–35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1977.tb01566.x>.
 76. Iba T., Saitoh D. Efficacy of antithrombin in preclinical and clinical applications for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2014;2(1):66. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0051-6>.
 77. Sun H.-m., Hong L.-z., Shen X.-k. et al. Antithrombin-III without concomitant heparin improves endotoxin-induced acute lung injury rats by inhibiting the activation of mitogen-activated protein kinase. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(20):2466–71.
 78. Asakura H., Ontachi Y., Mizutani T. et al. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol*. 2001;67(3):170–5. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2001.5790508.x>.
 79. Aibiki M., Fukuoka N., Umakoshi K. et al. Serum albumin levels anticipate antithrombin III activities before and after antithrombin III agent in critical patients with disseminated intravascular coagulation. *Shock*. 2007;27(2):139–44. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000239762.90335.68>.
 80. Iba T., Miki T., Hashiguchi N. et al. Combination of antithrombin and recombinant thrombomodulin modulates neutrophil cell-death and decreases circulating DAMPs levels in endotoxemic rats. *Thromb Res*. 2014;134(1):169–73. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.04.015>.
 81. Löf A., Müller J.P., Brehm M.A. A biophysical view on von Willebrand factor activation. *J Cell Physiol*. 2018;233(2):799–810. <https://doi.org/10.1002/jcp.25887>.
 82. Zhang C., Kelkar A., Neelamegham S. von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain. *Blood Adv*. 2019;3(7):957–68. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030122>.
 83. South K., Lane D.A. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):6–18. <https://doi.org/10.1111/jth.13898>.
 84. Bernardo A., Ball C., Nolasco L. et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004;104(1):100–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0107>.
 85. Ono T., Mimuro J., Madoiwa S. et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood*. 2006;107(2):528–34. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1087>.
 86. Chen J., Fu X., Wang Y. et al. Oxidative modification of von Willebrand factor by neutrophil oxidants inhibits its cleavage by ADAMTS13. *Blood*. 2010;115(3):706–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213967>.
 87. Wang Y., Chen J., Ling M. et al. Hypochlorous acid generated by neutrophils inactivates ADAMTS13: an oxidative mechanism for regulating ADAMTS13 proteolytic activity during inflammation. *J Biol Chem*. 2015;290(3):1422–31. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.599084>.
 88. Wong S.L., Wagner D.D. Peptidylarginine deiminase 4: a nuclear button triggering neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases and aging. *FASEB J*. 2018;32(12):6258–370. <https://doi.org/10.1096/fj.201800691R>.
 89. Sorvillo N., Mizurini D.M., Coxon C. et al. Plasma peptidylarginine deiminase IV promotes VWF-platelet string formation and accelerates thrombosis after vessel injury. *Circ Res*. 2019;125(5):507–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314571>.
 90. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
 91. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–20. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
 92. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.
 93. Nicolai L., Leunig A., Brambs S. et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020;142(12):1176–89. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488>.
 94. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
 95. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M. et al. SARS-CoV-2–triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20201129. <https://doi.org/10.1084/jem.20201129>.
 96. Pfeiler S., Massberg S., Engelmann B. Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl 1):S35–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.016>.
 97. Gould T.J., Vu T.T., Swystun L.L. et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):1977–84. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304114>.
 98. Wang Y., Luo L., Braun O.O. et al. Neutrophil extracellular trap – microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):4020. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22156-5>.
 99. Massberg S., Gahl L., von Brühl M.-L. et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010;16(8):887–96. <https://doi.org/10.1038/nm.2184>.
 100. Nakazawa D., Ishizu A. Immunothrombosis in severe COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;59:102942. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102942>.
 101. Ladikou E.E., Sivaloganathan H., Milne K.M. et al. Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):e178–e182. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0346>.
 102. Tiscia G.L., Favuzzi G., De Lorenzo A. et al. Reduction of ADAMTS13 levels predicts mortality in SARS-CoV-2 patients. *TH Open*. 2020;4(03):e203–e206. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716379>.
 103. Kanthi Y., Knight J.S., Zuo Y., Pinsky D.J. New (re) purpose for an old drug: purinergic modulation may extinguish the COVID-19 thromboinflammatory firestorm. *JCI Insight*. 2020;5(14):e140971. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140971>.
 104. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2016;4:23. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0149-0>.
 105. Iba T., Ito T., Maruyama I. et al. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis. *Blood Rev*. 2016;30(2):149–55. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.002>.
 106. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>.
 107. Semeraro N., Ammolio C.T., Semeraro F., Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*. 2012;129(3):290–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.013>.
 108. Ikeda M., Matsumoto H., Ogura H. et al. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *J Crit Care*. 2018;43:48–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.049>.
 109. Aibar J., Castro P., Espinosa G. et al. ADAMTS-13 in critically ill patients with septic syndromes and noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Shock*. 2015;43(6):556–62. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000341>.
 110. Russwurm S., Vickers J., Meier-Hellmann A. et al. Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction. *Shock*. 2002;17(4):263–8. <https://doi.org/10.1097/00024382-200204000-00004>.
 111. Wang Y., Ouyang Y., Liu B. et al. Platelet activation and antiplatelet

- therapy in sepsis: A narrative review. *Thromb Res*. 2018;166:28–36. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.04.007>.
112. Delabranche X., Stiel L., Severac F. et al. Evidence of netosis in septic shock-induced disseminated intravascular coagulation. *Shock*. 2017;47(3):313–7. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000719>.
 113. Gupta A.K., Hasler P., Holzgreve W. et al. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia. *Hum Immunol*. 2005;66(11):1146–54. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2005.11.003>.
 114. Redman C.W., Sargent I. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta*. 2000;21(7):597–602. <https://doi.org/10.1053/plac.2000.0560>.
 115. Bouvier S., Mousty E., Fortier M. et al. Placenta-mediated complications: Nucleosomes and free DNA concentrations differ depending on subtypes. *J Thromb Haemost*. 2020;18(12):3371–80. <https://doi.org/10.1111/jth.15105>.
 116. Sargent I., Germain S., Sacks G. et al. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003;59(2):153–60. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(03\)00044-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(03)00044-5).
 117. Sacks G., Studena K., Sargent I., Redman C. CD11b expression on circulating neutrophils in pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 1997;93(2):187–8. <https://doi.org/10.1042/cs0930187>.
 118. Giaglis S., Stoikou M., Chowdhury C.S. et al. Multimodal regulation of NET formation in pregnancy: progesterone antagonizes the pro-NETotic effect of estrogen and G-CSF. *Front Immunol*. 2016;7:565. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00565>.
 119. Giaglis S., Stoikou M., Grimalizzi F. et al. Neutrophil migration into the placenta: Good, bad or deadly? *Cell Adh Migr*. 2016;10(1–2):208–25. <https://doi.org/10.1080/19336918.2016.1148866>.
 120. Hahn S., Huppertz B., Holzgreve W. Fetal cells and cell free fetal nucleic acids in maternal blood: new tools to study abnormal placentation? *Placenta*. 2005;26(7):515–26. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.10.017>.
 121. Hahn S., Gupta A.K., Troeger C., Rusterholz C., Holzgreve W, editors. Disturbances in placental immunology: ready for therapeutic interventions? *Springer Semin Immunopathol*. 2006;27(4):477–93. <https://doi.org/10.1007/s00281-006-0016-5>.
 122. Erpenbeck L., Chowdhury C.S., Zsengeller Z.K. et al. PAD4 deficiency decreases inflammation and susceptibility to pregnancy loss in a mouse model. *Biol Reprod*. 2016;95(6):132. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.140293>.
 123. Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J.G. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62(5):335–47. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000261644.89300.df>.
 124. Paszkowski T., Lagod L., Sikorski R., Rola R. The role of oxidative stress in the pathogenesis of early pregnancy loss. *Poland J Gynecol Invest*. 2001;3(3):135–8.
 125. Choi J.W., Im M.W., Pai S.H. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci*. 2002;32(3):257–63.
 126. Omeijaniuk W.J., Jablonska E., Garley M. et al. Biomarkers of neutrophil extracellular traps (NETs) and nitric oxide-(NO)-dependent oxidative stress in women who miscarried. *Sci Rep*. 2020;10(1):13088. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70106-x>.
 127. Girardi G., Berman J., Redecha P. et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2003;112(11):1644–54. <https://doi.org/10.1172/JCI18817>.
 128. Redecha P., Tilley R., Tencati M. et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody-induced fetal injury. *Blood*. 2007;110(7):2423–31. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-070631>.
 129. Redecha P., Franzke C.-W., Ruf W. et al. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2008;118(10):3453–61. <https://doi.org/10.1172/JCI36089>.
 130. Yalavarthi S., Gould T.J., Rao A.N. et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(11):2990–3003. <https://doi.org/10.1002/art.39247>.
 131. Meng H., Yalavarthi S., Kanthi Y. et al. In vivo role of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid antibody-mediated venous thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655–67. <https://doi.org/10.1002/art.39938>.
 132. Zhao J., Kim K.D., Yang X. et al. Hyper innate responses in neonates lead to increased morbidity and mortality after infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(21):7528–33. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800152105>.
 133. Heinemann A.S., Pirr S., Fehlhaber B. et al. In neonates S100A8/S100A9 alarmins prevent the expansion of a specific inflammatory monocyte population promoting septic shock. *FASEB J*. 2017;31(3):1153–64. <https://doi.org/10.1096/fj.201601083R>.
 134. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.-M. Septic shock. *Lancet*. 2005;365(9453):63–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8).
 135. Schouten M., Wiersinga W.J., Levi M., van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):536–45. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607373>.
 136. Nourshargh S., Renshaw S.A., Imhof B.A. Reverse migration of neutrophils: where, when, how, and why? *Trends Immunol*. 2016;37(5):273–86. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.03.006>.
 137. Souto F.O., Alves-Filho J.C., Turato W.M. et al. Essential role of CCR2 in neutrophil tissue infiltration and multiple organ dysfunction in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(2):234–42. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0416OC>.
 138. Colon D.F., Wanderley C.W., Franchin M. et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) exacerbate severity of infant sepsis. *Crit Care*. 2019;23(1):113. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2407-8>.
 139. Stiel C.U., Ebenebe C.U., Trochimiuk M. et al. Markers of NETosis do not predict neonatal early onset sepsis: a pilot study. *Front Pediatr*. 2020;7:555. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00555>.
 140. Yost C.C., Schwertz H., Cody M.J. et al. Neonatal NET-inhibitory factor and related peptides inhibit neutrophil extracellular trap formation. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3783–98. <https://doi.org/10.1172/JCI83873>.
 141. Adly A.A., Ismail E.A., Andrewes N.G., El-Saadany M.A. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytokine*. 2014;65(2):184–91. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2013.11.004>.
 142. Camicia G., Pozner R., de Larranaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis. *Shock*. 2014;42(4):286–94. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000221>.

Сведения об авторах:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач акушер-гинеколог отделения абдоминальной хирургии и онкологии 2, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. E-mail: beloborodova@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамила Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией

Макария Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Акиншина Светлана Владимировна — к.м.н., врач акушер-гинеколог, гематолог, ООО «Медицинский женский центр», Москва, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1388-5827>.

Шкода Андрей Сергеевич — д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Панкратьева Людмила Леонидовна — д.м.н., руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; врач-неонатолог, врач-гематолог, доцент, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

Ди Ренцо Джан Карло — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; директор Центра пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи, Италия; почетный генеральный секретарь Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>. Scopus Author ID: 7103191096. Researcher ID: P-3819-2017.

Риццо Джузеппе — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор, директор департамента перинатологии, Римский университет Тор Вергата, Рим, Италия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>. Scopus Author ID: 7102724281. Researcher ID: G-8234-2018.

Григорьева Кристина Николаевна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Цибизова Валентина Ивановна — к.м.н., акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии; врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Гри Жан-Кристоф — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, университет Монпелье, Монпелье, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Злалами Исмаил — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

About the authors:

Alexander D. Makatsariya — MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

Ekaterina V. Slukhanchuk — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Department of Abdominal Surgery and Oncology 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: beloborodova@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Victoria O. Bitsadze — MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamilya Kh. Khizroeva — MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Maria V. Tretyakova — MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Nataliya A. Makatsariya — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Svetlana V. Akinshina — MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Hematologist, «Medical Centre for Women» LLC, Moscow, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1388-5827>.

Andrey S. Shkoda — MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Liudmila L. Pankratyeva — MD, Dr Sci Med, Head of the Clinical Research Center, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia; Neonatologist, Hematologist, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Health Organization, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

Gian C. Di Renzo — MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Director of the Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Italy; Honorary Secretary General of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>. Scopus Author ID: 7103191096. Researcher ID: P-3819-2017.

Giuseppe Rizzo — MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Director, Division of Maternal and Fetal Medicine, Ospedale Cristo Re, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>. Scopus Author ID: 7102724281. Researcher ID: G-8234-2018.

Kristina N. Grigoreva — MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Valentina I. Tsibizova — MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Jean-Christophe Gris — MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Montpellier, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy — MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.