

ЭФФЕКТ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕЙТРОФИЛАМИ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ СЕТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Новикова И.А., Зубкова Ж.В.

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

Резюме. Тромбоциты являются центральным медиатором гемостаза, а также вносят вклад в воспаление и иммунные реакции организма. Известно, что тромбоциты оказывают непосредственное влияние на процесс формирования нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей. При этом у пациентов с системной красной волчанкой наблюдаются разнонаправленные нарушения в функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов. Изменения в воспалительных и тромботических событиях могут рассматриваться предикторами неблагоприятного течения при системной патологии. Целью исследования являлась оценка возможной роли тромбоцитов в поддержании повышенной нетотической активности нейтрофилов у пациентов с системной красной волчанкой. Материалом для исследования служили тромбоциты и лейкоциты крови 29 пациентов с системной красной волчанкой. Исследовали влияние тромбоцитов *in vitro* на формирование аутологичными нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей в условиях сокультивирования в течение 30 минут (витальный нетоз) и 150 минут (суицидальный нетоз), а также взаимосвязь между содержанием тромбоцитов в крови пациентов, их активностью и количеством сетей. Установлено, что выраженность и направление эффекта тромбоцитов на нетоз в культурах *in vitro* зависит от степени активности заболевания: при 1-й степени активности эффект тромбоцитов не отличается от здоровых лиц (интактные тромбоциты подавляют нетоз ($p = 0,002$), а индуцированные АДФ – эффекта не оказывают); при 2-й степени активности как интактные, так и активированные тромбоциты повышают нетотическую активность ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ для интактных и активированных тромбоцитов соответственно); при 3-й степени активности заболевания тромбоциты не влияют на формирование NETs. У пациентов с системной красной волчанкой выявлена гиперактивация тромбоцитов, наиболее ярко выраженная при второй степени активности заболевания. Однако значимых взаимосвязей между количеством тромбоцитов в организме пациентов, их функциональной активностью (по результатам теста агрегации с АДФ) и показателями нетоза не выявлено. В то же время количество нейтрофильных сетей в кровотоке зависело от концентрации С-реактивного белка ($r = 0,58$; $p = 0,02$), титра аутоантител (anti-SS-A и anti-SS-B) ($r = 0,66$; $p = 0,04$ и $r = 0,76$; $p = 0,02$ соответственно), ревматоидного фактора ($r = 0,73$; $p = 0,007$) и циркулирующих иммунных комплексов ($r = 0,68$; $p = 0,02$). Полученные результаты указывают, что тромбоцитарно-нейтрофильные взаимодействия не являются ведущей причиной повышения количества NETs при СКВ, значительно больший вклад вносят растворимые факторы аутоагрессии.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация тромбоцитов, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нейтрофилы, нетоз, системная красная волчанка

Адрес для переписки:

Зубкова Жанна Васильевна
УО «Гомельский государственный медицинский университет»
246031, Республика Беларусь, г. Гомель,
ул. Чапаева, 4, кв. 32.
Тел.: +375 (44) 794-39-91.
E-mail: janys@yandex.ru

Address for correspondence:

Zubkova Zhanna V.
Gomel State Medical University
246031, Republic of Belarus, Gomel,
Chapaev str., 4, apt 32.
Phone: +375 (44) 794-39-91.
E-mail: janys@yandex.ru

Образец цитирования:

И.А. Новикова, Ж.В. Зубкова «Эффект тромбоцитов на формирование нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей у пациентов с системной красной волчанкой» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6. С. 1173-1178.
doi: 10.15789/1563-0625-EOP-2093
© Новикова И.А., Зубкова Ж.В., 2020

For citation:

I.A. Novikova, Zh.V. Zubkova "Effects of platelets on extracellular traps of neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1173-1178.
doi: 10.15789/1563-0625-EOP-2093

DOI: 10.15789/1563-0625-EOP-2093

EFFECTS OF PLATELETS ON EXTRACELLULAR TRAPS OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Novikova I.A., Zubkova Zh.V.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Abstract. Platelets are central participants in hemostasis, and also contribute to the host inflammatory and immune responses. Platelets are known to have a direct effect on the formation of neutrophil extracellular traps. Moreover, the patients with systemic lupus erythematosus exhibit multidirectional disturbances in the functional activity of platelets and neutrophils. Changes in inflammatory and thrombotic events can be considered predictors for adverse clinical course in systemic pathology. The aim of present study was to evaluate the possible role of platelets in maintaining increased netosis in patients with systemic lupus erythematosus. Blood platelets and white blood cells from 29 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) were subject to the study. We have registered the *in vitro* effects of platelets upon formation of extracellular traps by autologous neutrophils under the conditions of co-cultivation for 30 minutes (vital NETosis) and 150 minutes (suicidal NETosis), as well as the relationships between the platelet counts, their activity and the number of NETs observed. It was found that the severity and direction of the platelets effect upon NETosis *in vitro* cultures depends on the degree of activity of disease: in the 1st degree of SLE, the effect of platelets did not differ from healthy individuals, i.e., intact platelets suppress NETosis ($p = 0.002$), whereas ADP-induced platelets did not exert any effect); at the 2nd degree of activity, both intact and activated platelets increase NETotic activity ($p = 0.03$ and $p = 0.04$ for intact and activated platelets, respectively). In the patients with 3rd degree of the disease activity, platelets did not affect formation of NETs. Hyperactivation of platelets was detected in SLE patients, mostly pronounced in the cases with 2nd degree of activity. However, we have not revealed any significant relationships between the count of platelets, their functional activity (according to results of ADP-test aggregation), and the indexes of NETosis. At the same time, the counts of neutrophil extracellular traps in bloodstream depended on the concentration of C-reactive protein ($r = 0.58$; $p = 0.02$), the titer of autoantibodies (anti-SS-A and anti-SS-B) ($r = 0.66$; $p = 0.04$ and $r = 0.76$; $p = 0.02$, respectively), rheumatoid factor ($r = 0.73$; $p = 0.007$) and circulating immune complexes ($r = 0.68$; $p = 0.02$). The obtained results indicate that the platelet/neutrophil interactions are not the leading cause for increased NETs numbers in SLE, compared to significantly higher effects of soluble autoaggressive factors.

Keywords: platelets, aggregation, neutrophils, extracellular traps, netosis, systemic lupus erythematosus

Введение

В настоящее время доказана ведущая роль различных нарушений иммунной системы в развитии и прогрессировании СКВ. Одним из важнейших механизмов множественного поражения тканей и органов при данном заболевании является индуцированное иммунными комплексами повреждение эндотелия сосудов, что приводит к активации тромбоцитов, их агрегации, развитию васкулитов и, как следствие, нарушениям в системе микроциркуляции [5]. Эти процессы реализуются с участием нейтрофилов, выраженная дисфункция которых при СКВ продемонстрирована рядом авторов [4].

Известно, что одна из функций нейтрофилов – способность к образованию внеклеточных сетей (NETs) повышена у пациентов с СКВ, причем степень повышения сопряжена с менее благоприятным течением заболевания [7]. В то же время описана способность тромбоцитов повы-

шать интенсивность нетоза посредством высвобождения широкого спектра биологически активных веществ (RANTES, PF4, HMGB1 и др.), а также за счет прямых контактных взаимодействий с нейтрофилами через TLR4, либо CD18 ↔ GPIb рецепторы [3]. Активация процесса формирования NETs создает предпосылки для развития неблагоприятных протромботических и провоспалительных событий в сосудистом русле и может рассматриваться как возможный предиктор развития осложнений при системных заболеваниях соединительной ткани.

Цель исследования – оценить возможную роль тромбоцитов в поддержании повышенной нетотической активности нейтрофилов у пациентов с СКВ.

Материалы и методы

В исследование включены 29 пациентов с системной красной волчанкой (28 женщин и

1 мужчина) в возрасте от 23 до 53 лет. Диагноз был установлен на основании классификационных диагностических критериев (ACR, 1997). Длительность анамнеза варьировала от 3 месяцев до 25 лет. Клиническая активность оценивалась в баллах по индексам SLEDAI2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, 1992). Минимальная степень активности определена у 12 (41%), умеренная – у 10 (34%) и высокая – у 7 (25%) обследуемых. Всем пациентам проводилось комплексное лабораторное обследование, включающее общеклинические, биохимические и специальные иммунологические тесты (антитела к ядру, ДНК, рибонуклеопротеинам, ревматоидный фактор, циркулирующие иммунные комплексы и др.).

Контрольную группу составили 50 клинически здоровых доноров сопоставимых по полу и возрасту, которые на момент исследования не имели клинико-лабораторных признаков тяжелой сопутствующей патологии.

Образование NETs лейкоцитами исследовалось по методу И.И. Долгушина и соавт. в нашей модификации [1]. Лейкоциты получали путем отстаивания гепаринизированной венозной крови (10 Ед/мл) в течение 45 минут при 37 °С. Готовили рабочую суспензию лейкоцитов, доводя до концентрации 5×10^6 клеток/мл путем разведения необходимым количеством фосфатно-солевого буфера (рН = 7,4).

Изучение влияния тромбоцитов на NET-образование осуществляли в аутологических смешанных культурах, которые готовили следующим образом: лейкоцитарную суспензию смешивали с равным объемом обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) с концентрацией тромбоцитов 200×10^9 кл/л (LE + ОТП). Оптимальная концентрация тромбоцитов подбиралась заранее в смешанных культурах с использованием клеток периферической крови здоровых лиц [2]. В ряде исследований использованы тромбоциты, активированные АДФ (2,5 мкг/мл раствор) (LE + ОТП/АДФ). Контролем служила лейкоцитарная суспензия, смешанная с равным объемом бедной тромбоцитами плазмы (БТП) (LE + БТП). Подготовленные культуры инкубировали в течение 30 или 150 минут при 37 °С. Далее изготавливали мазки, окрашивали по Романовскому–Гимзе и микроскопировали. Подсчет NET осуществляли на 200 сосчитанных нейтрофилов, результат выражали в процентах.

Агрегационные свойства тромбоцитов оценивали турбидиметрическим методом с помощью фотооптического агрегометра «СОЛАР» AP2110. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали раствор АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл. Определяли следующие показатели:

максимальная степень агрегации (%), время, соответствующее максимальной степени агрегации (с), скорость агрегации за первые 60 секунд после добавления индуктора (%/мин).

Статистический анализ проводился при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с использованием непараметрических методов: критерий U Манна–Уитни, корреляционный анализ Спирмена. Результат выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Ранее нами была описана способность интактных аутологических тромбоцитов оказывать угнетающее действие на образование нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей в культурах *in vitro* здоровых лиц и пациентов с СКВ [2]. В связи с этим мы проанализировали эффект активированных тромбоцитов на данный процесс (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, в аутологических культурах, инкубированных в течение 30 минут, неактивированные тромбоциты подавляли нетоз (LE + ОТП vs LE + БТП $p = 0,004$), тогда как активированные АДФ тромбоциты эффекта не оказывали (LE + ОТП/АДФ vs LE + БТП $p > 0,05$, но LE + ОТП/АДФ vs LE + ОТП $p = 0,02$). В 150-ми-

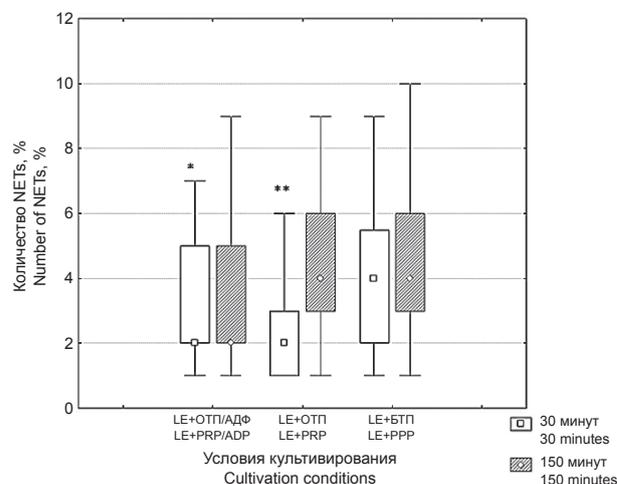


Рисунок 1. Эффект активированных тромбоцитов на параметры NET-образования у здоровых лиц (n = 50)

Примечание. Данные представлены в виде Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); * – различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с тестом LE + ОТП; ** – различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с тестом LE + БТП.

Figure 1. Effect of activated platelets on the parameters of NET-education in healthy individuals (n = 50)

Note. Data are presented in the form of Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); *, the differences are significant ($p < 0.05$) in comparison with the LE + PRP test; **, the differences are significant ($p < 0.05$) in comparison with the LE + PPP test.

нутных культурах влияние тромбоцитов на нетозов все не выявлялось.

Известно, что процессы нетоза могут реализоваться с участием различных механизмов, как зависимых от активных форм кислорода (через активацию NADPH-оксидазы, «суицидальный» нетоз), так и независимым (так называемый NADPH-независимый, «витальный» нетоз). Последний происходит в течение короткого промежутка времени (5-60 минут) [8]. Это дает основание считать, что наши результаты демонстрируют эффект тромбоцитов прежде всего на витальный нетоз (культуры, инкубированные в течение 30 минут).

Учитывая возможность влияния присутствующего в культуральной среде стимулятора (АДФ) на процессы нетоза, мы провели контрольные исследования. Для этого подготовленную, как описано выше, лейкоцитарную суспензию смешивали с равными объемами питательной среды RPMI-1640 и раствором индуктора агрегации тромбоцитов АДФ (2,5 мкг/мл). В качестве контроля использовали тест-культуру в среде. При этом различий по количеству NETs в сравниваемых

культурах не обнаруживалось, что свидетельствует об отсутствии непосредственного влияния индуктора тромбоцитов (АДФ) на нетоз.

Таким образом, у здоровых лиц активация тромбоцитов отменяет их угнетающий эффект на кислород-независимый нетоз в аутологических культурах *in vitro*.

У пациентов с СКВ эффект тромбоцитов на образование NETs был сходным, но отмечалась выраженная вариабельность показателей, что послужило основанием для отдельной его оценки в зависимости от активности заболевания (табл. 1).

Выявлено, что эффект тромбоцитов, сходный с наблюдаемым в контрольной группе, отмечался у пациентов с первой степенью активности заболевания: интактные тромбоциты подавляли нетоз (LE + ОТП vs LE + БТП $p = 0,002$ и $p = 0,002$ для 30 минут и 150 минут соответственно), тогда как при активации тромбоцитов эффект отменялся (LE + ОТП/АДФ vs LE + БТП $p > 0,05$, но LE + ОТП/АДФ vs LE + ОТП $p = 0,03$ и $p = 0,007$). У пациентов со второй степенью активности тромбоциты оказывали не угнетающее, а, напротив, стимулирующее влияние на нетоз.

ТАБЛИЦА 1. ЭФФЕКТ ТРОМБОЦИТОВ *IN VITRO* НА ОБРАЗОВАНИЕ NETs у ПАЦИЕНТОВ С СКВ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. EFFECT OF PLATELETS *IN VITRO* ON THE FORMATION OF NETs IN PATIENTS WITH SLE, DEPENDING ON THE DISEASE ACTIVITY, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Степень активности Disease activity	1 (n = 12)	2 (n = 10)	3 (n = 7)
Тест-культура Test culture			
Длительность культивирования 30 минут Time of cultivation 30 minutes			
LE + ОТП LE + PRP	2 (1-3)**	8 (3-9)	6 (3-7)
LE + ОТП/АДФ LE + PRP/ADP	6,5 (3,5-7,5)*	9 (6-11)**	5 (2-5)**
LE + БТП LE + PPP	5,5 (5,0-7,5)	6,5 (5-8)	7 (6-8)
Длительность культивирования 150 минут Time of cultivation 150 minutes			
LE + ОТП LE + PRP	4 (4,0-4,5)**	12 (11-16)**	8 (6-10)
LE + ОТП/АДФ LE + PRP/ADP	9 (6,0-9,5)*	16 (8-18)**	10 (7-10)
LE + БТП LE + PPP	7,7 (6,5-9,0)	9 (6;10)	10 (8-12)

Примечание. * – различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с тестом LE + ОТП; ** – различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с тестом LE + БТП.

Note. *, differences are significant ($p < 0.05$) in comparison with the LE + PRP test; **, differences are significant ($p < 0.05$) in comparison with the LE + PPP test.

NADPH-зависимый механизм NET-образования активировали как интактные, так и стимулированные АДФ тромбоциты ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно), а на NADPH-независимый процесс оказывали эффект только активированные тромбоциты ($p = 0,04$). У пациентов с третьей степенью активности тромбоциты в аутологичной культуре не влияли на нетоз. Таким образом, выраженность и направление эффекта тромбоцитов на формирование нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей в культурах *in vitro* зависело от степени активности СКВ. Это может быть обусловлено различиями в исходной степени активации тромбоцитов на уровне организма. Анализ агрегатограмм больных СКВ продемонстрировал выраженную гиперактивацию тромбоцитов у всех пациентов по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2).

При этом максимальное повышение показателей агрегации отмечалось у пациентов со второй степенью активности заболевания ($p = 0,005$ и $p = 0,013$ соответственно). Как указывалось выше, именно в этой подгруппе пациентов наблюдались стимулирующие эффекты тромбоцитов на нетоз в тесте *in vitro*. Однако статистически значимых корреляций между степенью активности тромбоцитов и их влиянием на нетоз в культуре *in vitro* выявить не удалось. Не было также выявлено сопряженности между количе-

ством тромбоцитов в периферической крови, их функциональной активностью, степенью тромбоцитопении – с одной стороны и количеством NETs – с другой. Исходя из этого, мы предположили, что тромбоцитарно-нейтрофильные взаимодействия не играют ведущей роли в повышении NETs в организме пациентов с СКВ. По-видимому, более существенным является вклад различных растворимых медиаторов, в избытке присутствующих в крови больных (факторы воспаления, аутоантитела и другие) и являющихся триггерами нетоза [7]. Известно, что стимулятором нетоза может являться С-реактивный белок (СРБ) [6]. У наших пациентов также обнаруживалась взаимосвязь между показателями нетоза и концентрацией СРБ ($r = 0,51$; $p = 0,03$ и $r = 0,58$; $p = 0,02$ для суицидального и витального нетоза соответственно). Кроме того, были выявлены корреляции между титрами anti-SS-A, anti-SS-B и количеством NETs ($r = 0,66$; $p = 0,04$ и $r = 0,76$; $p = 0,02$ соответственно), а также содержанием циркулирующих иммунных комплексов в плазме и активностью нетоза (ЦИК ↔ NETs, $r = 0,68$; $p = 0,02$). У 16 (55%) больных в крови присутствовал ревматоидный фактор (РФ), концентрация которого оказалась взаимосвязанной с нетотической активностью нейтрофилов (РФ ↔ NETs, $r = 0,73$; $p = 0,007$).

ТАБЛИЦА 2. АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ТРОМБОЦИТОВ В ТЕСТЕ С АДФ У ПАЦИЕНТОВ С СКВ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. AGGREGATION PROPERTIES OF PLATELETS IN THE TEST WITH ADP IN PATIENTS WITH SLE WITH DIFFERENT ACTIVITY OF THE DISEASE, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели агрегации Aggregation indicators Группа обследуемых Test group	Максимальная степень агрегации, % Maximum degree of aggregation, %	Время агрегации, с Aggregation time, s	Скорость агрегации, %/мин Aggregation rate, %/min
СКВ 1 ст. акт. SLE 1 degree of activity (n = 12)	56,1 (46,4-68,6)	353,5 (271,5-475,5)*	39,6 (23,9-72,6)
СКВ 2 ст. акт. SLE 2 degree of activity (n = 10)	91,2 (63,4-98,4)*	530,0 (480,0-555,0)*	58,3 (36,8-61,1)
СКВ 3 ст. акт. SLE 3 degree of activity (n = 7)	66,3 (53,4-93,5)*	495,5 (340,0-577,0)*	53,7 (38,4-80,0)
Контроль Control group (n = 50)	39,8 (32,8-63,7)	148,5 (72-239)	52,2 (37,2-60,4)

Примечание. * – различия значимы ($p < 0,05$) в сравнении с контрольными показателями (здоровые лица).

Note. *, the differences are significant ($p < 0.05$) in comparison with the control indicators (healthy faces).

Таким образом, индукция NET-образования при СКВ происходит под воздействием множества факторов. Наши исследования продемонстрировали, что тромбоцитарно-нейтрофильные взаимодействия не являются ведущей причиной повышения количества NETs при СКВ. Основная роль в инициации нетоза при данной патологии, по-видимому, принадлежит другим активаторам.

Выводы

1. У здоровых лиц тромбоциты в культуре *in vitro* снижают способность аутологических лейкоцитов к NADPH-независимому нетозу ($p = 0,004$). Активация тромбоцитов АДФ (2,5 мкг/мл) отменяет их влияние на образование внеклеточных сетей.

2. У пациентов с СКВ выраженность и направление эффекта тромбоцитов на нетоз в культурах *in vitro* зависит от степени активности заболевания: при 1-й степени активности эффект тромбоцитов не отличается от здоровых лиц (интактные

тромбоциты подавляют нетоз ($p = 0,002$), индуцированные АДФ – эффекта не оказывают); при 2-й степени активности как интактные, так и активированные тромбоциты повышают нетотическую активность ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ для интактных и активированных тромбоцитов соответственно); при 3-й степени активности тромбоциты не влияют на формирование NETs.

3. Значимой сопряженности между количеством тромбоцитов, их функциональной активностью (по результатам теста агрегации с АДФ) и показателями нетоза у пациентов с СКВ не выявлено.

4. Количество NETs в крови пациентов прямо коррелирует с титром аутоантител к рибонуклеопротеинам (anti-SS-A и anti-SS-B) ($r = 0,66$; $p = 0,04$ и $r = 0,76$; $p = 0,02$ соответственно), концентрацией С-реактивного белка ($r = 0,58$; $p = 0,02$), ревматоидного фактора ($r = 0,73$; $p = 0,007$) и циркулирующих иммунных комплексов ($r = 0,68$; $p = 0,02$).

Список литературы / References

1. Железко В.В., Новикова И.А. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом // Проблемы здоровья и экологии, 2015. Т. 3, № 45. С. 50-54. [Zhelezko V.V., Novikova I.A. The functional properties of neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Problemy zdorovya i ekologii = Problems of Health and Ecology*, 2015, Vol. 3, no. 45, pp. 50-54. (In Russ.)]
2. Зубкова Ж.В., Новикова И.А., Железко В.В. Влияние тромбоцитов на формирование нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей у пациентов с иммунокомплексной патологией // Проблемы здоровья и экологии, 2016. Т. 3, № 49. С. 61-66. [Zubkova Zh.V., Novikova I.A., Zhelezko V.V. The ability of platelet to form neutrophil extracellular traps in patients with immunocomplex pathology. *Problemy zdorovya i ekologii = Problems of Health and Ecology*, 2016, Vol. 3, no. 49, pp. 61-66. (In Russ.)]
3. Carestia A., Kaufman T., Schattner M. Platelets: new bricks in the building of neutrophil extracellular traps. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 271. doi:10.3389/fimmu.2016.00271.
4. Kaplan M.J. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011, Vol. 7, pp. 691-699.
5. Scherlinger M., Sisirak V., Richez C., Lazaro E., Duffau P., Blanco P. New insights on platelets and platelet-derived microparticles in systemic lupus erythematosus. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2017, Vol. 19, 48. doi: 10.1007/s11926-017-0678-0.
6. Vulesevic B., Lavoie S.S., Neagoie P.E., Dumas E., Rakel A., White M., Sirois M.G. CRP Induces NETosis in Heart Failure Patients with or without diabetes. *ImmunoHorizons*, 2019, Vol. 3, no. 8, pp. 378-388.
7. Yangsheng Y., Kaihong S. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Cell. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 139. doi:10.4172/2155-9899.1000139.
8. Yipp B. G., Kubersky P. NETosis: how vital is it? *Blood*, 2013, Vol. 122, pp. 2784-2794.

Авторы:

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

Зубкова Ж.В. – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Authors:

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

Zubkova Zh.V., Postgraduate Student, Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Поступила 09.07.2020

Отправлена на доработку 28.07.2020

Принята к печати 24.08.2020

Received 09.07.2020

Revision received 28.07.2020

Accepted 24.08.2020