

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019 (COVID-19): НЕТОЗ-АССОЦИИРОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ, РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ОБРАЗОВАНИЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК (NETS)

Айтбаев К.А. ¹,
Муркамилов И.Т. ^{2,3},
Фомин В.В. ⁴,
Кудайбергенова И.О. ²,
Юсупов Ф.А. ⁵

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3, Кыргызстан)

² Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, Кыргызстан)

³ ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44, Кыргызстан)

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

⁵ Ошский государственный университет (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331, Кыргызстан)

Автор, ответственный за переписку:
Муркамилов Илхом Торобекович,
e-mail: murkamilov.i@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Инфекционное заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, характеризуется высокой контагиозностью, сложностью патогенеза и непредсказуемостью клинического течения. В тяжёлых случаях, которым особенно подвержены мужчины, лица пожилого возраста и люди с такими основными заболеваниями, как ожирение, диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые и хронические респираторные заболевания, инфекция приводит к дыхательной недостаточности и смерти вследствие развития обширной воспалительной реакции. В результате многих исследований установлено, что одной из ведущих причин тяжёлого течения и смерти пациентов с COVID-19 является развитие у них коагулопатии, то есть повышенного тромбообразования в мелких сосудах вследствие излишней активности нейтрофилов, которые для защиты хозяина и противодействия распространению вирусов формируют так называемые внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs, neutrophil extracellular traps). Хотя NETs играют полезную роль в защите своего хозяина от патогенов, их чрезмерное образование может вызвать каскад неблагоприятных реакций, включающих выработку антител против ДНК хозяина (аутоиммунизация), повреждение окружающей ткани или возникновение тромбозомболических осложнений. Поэтому внеклеточные ловушки нейтрофилов и их маркеры были идентифицированы в качестве объектов новых терапевтических стратегий, направленных на уменьшение тяжести заболевания COVID-19 и/или уровня смертности. В данной статье приводится описание строения NET, а также анализируются молекулярные механизмы, способствующие их чрезмерной генерации. Кроме того, обсуждаются перспективы терапии COVID-19, направленной на регулирование формирования внеклеточных ловушек путём создания лекарств, как лимитирующих производство NET-структур, так и растворяющих их избыточное количество в организме больных.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, NET, нейтрофилы

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): нетоз-ассоциированные механизмы прогрессирования и перспективы терапии, регулирующей образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 64-73. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.6

Статья поступила: 13.06.2021

Статья принята: 06.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): NETOSIS-ASSOCIATED MECHANISMS OF PROGRESSION AND PROSPECTS FOR THERAPY REGULATING THE FORMATION OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS (NETS)

Aitbaev K.A. ¹,
Murkamilov I.T. ^{2,3},
Fomin V.V. ⁴,
Kudaibergenova I.O. ²,
Yusupov F.A. ⁵

¹ Scientific and Research Institute
of Molecular Biology and Medicine
(Togolok Moldo str. 3, Bishkek 720040,
Kyrgyzstan)

² I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical
Academy (Akhunbaeva str. 92, Bishkek
720020, Kyrgyzstan)

³ B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic
University (Kievskaya str. 44, Bishkek
720000, Kyrgyzstan)

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University of the Ministry
of Health Care of Russian Federation
(Sechenov University) (Trubetskaya str.
8 build. 2, Moscow 119991, Russian
Federation)

⁵ Osh State University (Lenina str. 331,
Osh 723500, Kyrgyzstan)

Corresponding author:
Ilkhom T. Murkamilov, e-mail:
murkamilov.i@mail.ru

ABSTRACT

Infectious disease COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is characterized by high contagiousness, complexity of pathogenesis and unpredictability of the clinical course. In severe cases, which are especially susceptible to men, the elderly and people with underlying medical conditions such as obesity, diabetes, hypertension, cardiovascular and chronic respiratory diseases, the infection leads to respiratory failure and death due to the development of an extensive inflammatory reaction. As a result of many studies, it has been established that one of the leading causes of the severe course and death of patients with COVID-19 is the development of coagulopathy, that is, increased thrombus formation in small vessels due to excessive activity of neutrophils, which form the so-called neutrophil extracellular traps (NETs). Although NETs play a useful role in protecting their host from pathogens, their overgrowth can trigger a cascade of adverse reactions including: the production of antibodies against the host's DNA (autoimmunization); damage to surrounding tissue; or the occurrence of thromboembolic complications. Therefore, extracellular neutrophil traps and their markers have been identified as targets for new therapeutic strategies aimed at reducing the severity of COVID-19 disease and/or mortality. This article describes the structure of NETs, as well as analyzes the molecular mechanisms that contribute to their overgeneration. In addition, the prospects for COVID-19 therapy aimed at regulating the formation of extracellular traps by creating drugs both limiting the production of NET structures and dissolving their excess amounts in the body of patients are discussed.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, NET, neutrophils

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): NETosis-associated mechanisms of progression and prospects for therapy regulating the formation of neutrophil extracellular traps (NETs). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 64-73. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.6

Received: 13.06.2021
Accepted: 06.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

В XXI веке коронавирусы были признаны одними из наиболее важных патогенных вирусов человека, которые влияют на глобальную систему здравоохранения и вызывают серьёзную озабоченность в мире [1]. Коронавирусы, принадлежащие к отряду Nidovirales, подразделяются на четыре рода: альфа, бета, дельта и гамма [2]. Возникшая в конце 2019 г. в Китае пандемия нового коронавирусного заболевания (COVID-19), возбудителем которого стал SARS-CoV-2, представитель вирусов рода бета, быстро распространилась на все страны мира. Молниеносное распространение заболевания вследствие респираторного механизма передачи инфекции, сложность патогенеза, непредсказуемость клинического течения, быстрое прогрессирование с развитием тяжёлых и смертельных осложнений – всё это явилось новым вызовом, огромной научной, медицинской и социальной проблемой для всего мирового сообщества.

Патогенез заболевания COVID-19 оказался очень сложным. Вследствие широкого распространения вирусного рецептора в тканях инфекция потенциально могла поражать не только дыхательные органы, но и все остальные ткани организма [3]. Кроме того, инфекция вызывала так называемый «цитокиновый шторм», который приводил к более выраженному воспалению и повреждению тканей, особенно у мужчин, лиц пожилого возраста и людей с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия и хронические респираторные заболевания [4–7].

Одна из основных причин высокой смертности в первые месяцы болезни заключалась в незнании патогенеза COVID-19 и отсутствии вследствие этого биомаркеров заболевания. Данное обстоятельство, во-первых, не позволяло проводить эффективную патогенетическую терапию болезни, а во-вторых, не давало возможности быстро распределять пациентов по группам тяжести после постановки диагноза, чтобы обеспечить оптимальное распределение ресурсов. Поэтому научное сообщество остро нуждалось в надёжных биомаркерах, позволяющих стратифицировать пациентов с высоким риском, у которых заболевание будет быстро прогрессировать до тяжёлых осложнений и смерти. В свою очередь идентификация новых биомаркеров открывала пути к пониманию вирусных патогенетических механизмов, а также клеточных и органных повреждений. В этой связи поиску подходящих биомаркеров, которые могут указывать на повреждение тех или иных тканей, а также быть полезными для скрининга, клинического ведения и предотвращения серьёзных осложнений, придаётся в настоящее время большое значение. В конечном итоге от этого зависит и выбор подходящего лекарственного средства для облегчения состояния пациента.

В результате проведённых исследований было установлено, что одной из ведущих причин смерти пациентов с COVID-19 является развитие коагулопатии [8, 9]. Так, уровень D-димера плазмы крови (продукт распада фибрина) был статистически значимо выше у пациентов

с COVID-19, которые впоследствии умерли, по сравнению с выжившими пациентами [10–12]. У пациентов с тяжёлой формой COVID-19 отмечались также снижение количества тромбоцитов [13, 14] и пролонгация протромбинового времени [15]. Особый интерес у исследователей вызвали данные по увеличению у тяжёлых пациентов с COVID-19 общего числа нейтрофилов и показателя отношения количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов [16].

Как известно, нейтрофилы первыми попадают в очаги инфекции, где они обезвреживают патогены за счёт окислительного взрыва. Однако известен и другой способ, посредством которого нейтрофилы защищают хозяина от вторжения инфекции. Этот способ состоит в формировании нейтрофилами внеклеточных ловушек (NETs, neutrophil extracellular traps), в которых улавливаются и в дальнейшем погибают патогены. Поскольку образование NETs не только имеет полезную функцию (защищает хозяина от патогенов), но и связано с нежелательными для здоровья явлениями и, в частности, с тромбообразованием в мелких сосудах, вышеозначенные симптомы нарушения системы свёртывания крови позволили предположить, что NETs являются одними из главных факторов, способствующих развитию протромботического состояния при COVID-19. По-видимому, у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 на фоне развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) чрезмерная активация тромбоцитов вызывает образование NETs, которые накапливаются на альвеолярном уровне и участвуют в эпителиальном и эндотелиальном повреждении. Эти предположения были подтверждены результатами патологоанатомических работ, где указывается обширная нейтрофильная инфильтрация лёгочной ткани с образованием NET-структур у умерших пациентов с COVID-19 [17].

НЕТОЗ КАК ЗАЩИТНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА ОТ ВТОРЖЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

Роль системы коагуляции заключается в защите организма хозяина не только от кровотечения и травм, но и от вторжения инфекционных агентов, таких как вирусы [18]. Поэтому активацию свёртывающей системы крови после вирусной инвазии можно рассматривать как защитный ответ иммунной системы против возбудителя инфекции с целью устранения этиологического агента посредством стимуляции тромбообразования [19]. Коагуляция и врождённый иммунитет используют общие пути для противодействия повреждению и вторжению вирусов. Эти пути могут включать, например, факторы, участвующие в развитии коагуляции и воспалительного процесса. Так, у пациентов с COVID-19 наблюдаются высокие уровни интерлейкина 6, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, которые связаны с воспалением [20, 21, 22]. Воспалительный процесс, развивающийся после проникновения инфекционного агента и активации коагуляции, является возможной причиной повышенных уровней D-димера.

В свою очередь повышенные уровни D-димера связаны с высокой частотой развития ДВС-синдрома и в конечном итоге – с повышением смертности среди пациентов с COVID-19 [23]. Хотя точный механизм коагуляции из-за инфекции SARS-CoV-2 ещё полностью не определён, тем не менее, получены данные о влиянии на этот процесс так называемого нетоза – вида программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов, в результате которого особая популяция нейтрофилов способна продуцировать NETs – внеклеточные ловушки, состоящие из длинных липких нитей деконденсированного хроматина, гистоновых белков и гранулярных компонентов. Нетоз является одним из древнейших механизмов защиты, обеспечивающих иммобилизацию и гибель патогенов (бактерий, вирусов и грибов) [24].

Как известно, нейтрофилы играют ключевую роль в реакциях врождённого иммунного ответа организма, составляя первую линию защиты в борьбе с широким спектром болезнетворных микроорганизмов. Во время инфекции эта защитная функция клеток осуществляется через фагоцитоз, дегрануляцию антибактериальных белков, генерацию активных форм кислорода (АФК), а также рекрутирование и активацию других иммунокомпетентных клеток. В 2004 г. V. Brinkmann et al. опубликовали новаторское открытие важного свойства нейтрофильных гранулоцитов – их способности создавать NET. Авторы этой новаторской работы на основании изображений, полученных с электронного микроскопа, описали структуру NET в виде тонких, гладких нитей ДНК диаметром от 15 до 17 нм и глобулярных доменов примерно 25 нм в диаметре. Кроме того, было показано присутствие гистоновых белков, включая H1, H2A, H2B, H3 и H4, а также комплекса H2A – H2B – ДНК в глобулярных доменах ловушек нейтрофилов [25]. Улавливание болезнетворных микробов происходило внутри сети, состоящей из волокон ДНК, что предотвращало их распространение и позволяло концентрировать антимикробные факторы в очаге инфекции [26].

Анализ структуры NET продемонстрировал присутствие белков, обнаруженных в гранулах нейтрофилов, таких как эластаза нейтрофилов (NE, neutrophil elastase), катепсин G, миелопероксидаза (MPO, myeloperoxidase), протеиназа 3, бактерицидный фактор увеличения проницаемости (BPI, bactericidal permeability-increasing), лактоферрин, кателицидин hCAP/LL37, пентраксин 3, лизоцим или α -дефенсин [27]. Кроме того, были определены ферменты, которые играют ключевую роль в формировании NET:

- НАДФН-оксидаза – участвует в процессе производства АФК;
- NE – разлагает внутриклеточные белки и инициирует распад клеточных ядер;
- протеин аргининдеиминаза 4 (PAD4, protein arginine deiminase 4) – цитруллинирует гистоны для облегчения деконденсации и высвобождения хромосомной ДНК;
- газдермин D – отвечает за образование пор в клеточной мембране, позволяя выталкивать ловушки за пределы клеточной стенки.

Хотя NET играют полезную роль в защите хозяина от патогенов, обширное распространение воспаления, связанное с их наличием, может вызвать каскад неблагоприятных реакций. Примерами таких реакций являются выработка антител против ДНК хозяина (аутоиммунизация), повреждение окружающей ткани или возникновение атеротромботических событий [27–38]. Исследование механизмов, регулирующих генерацию сетей, показало, что среди воспалительных цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе COVID-19, содержится IL-1 β – ключевой индуктор в создании NET в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Также наблюдалась обратная ситуация, когда именно сети стимулировали макрофаги для увеличения продукции предшественника IL-1 β , что указывает на определённую положительную связь между IL-1 β и NET. Это побудило исследователей к формулированию гипотезы о том, что «петля обратной связи», созданная IL-1 β и NET, может привести к чрезмерному повреждению альвеол и лёгочного эндотелия, наблюдаемому у пациентов с выраженным прогрессированием COVID-19 [28, 39, 40–42]. Повреждение эндотелия, как показано, вызывает высвобождение фактора фон Виллебранда (vWF), который активирует тромбоциты и нейтрофилы крови. Активированные тромбоциты в свою очередь дополнительно стимулируют нейтрофилы к выработке NET, которые становятся структурой, в которой тромбоциты, эритроциты и фибрины крови, собираясь воедино, способствуют образованию тромбов [40, 43–46].

Чрезмерное образование NETs у пациентов с COVID-19 подтверждается повышенными концентрациями маркеров NETs, таких как циркулирующая свободная ДНК (cfDNA, circulating free DNA), ДНК-МРО и комплексы ДНК-NE. Кроме того, сообщалось об усиленном цитруллинировании гистонов H3 (citH3) у пациентов с COVID-19. Уровни как citH3, так и cfДНК положительно коррелировали с количеством лейкоцитов и нейтрофилов, при этом cfДНК положительно коррелировала с СРБ и лактатдегидрогеназой. Активность NE в крови была в 30–60 раз выше у пациентов с прогрессирующей формой заболевания COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми [47, 48]. Также было показано, что сыворотки, полученные от пациентов с COVID-19, обладают свойством стимулировать образования NET в контрольных нейтрофилах [48]. Ингибирование сигнального пути NF- κ B уменьшало воспаление и повышало выживаемость мышей, инфицированных SARS-CoV [39, 49]. Кроме того, SARS-CoV вызывал значительно более сильный врождённый ответ, индуцированный через путь NF- κ B, у старых экспериментальных животных, чем у молодых. Это может объяснить более выраженное прогрессирование COVID-19 у пожилых людей. Во время инфекции SARS-CoV-2 уровень АФК у пожилых людей может вызывать чрезмерную активацию NF- κ B, что приводит к повреждению тканей, вызванному воспалением [34]. Точно так же повышенная восприимчивость мужчин к оксидативному стрессу может быть причиной их большей предрасположенности к более выраженному прогрессированию COVID-19 по сравнению с женщинами [39].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19, НАПРАВЛЕННЫЕ НА РЕГУЛЯЦИЮ ФОРМИРОВАНИЯ NETS

2020 год стал периодом интенсивных исследований по разработке эффективных методов лечения пациентов с диагнозом COVID-19. Особенно интересными представляются исследования по разработке лекарств, регулирующих производство NETs. По механизму действия эти лекарства могут быть разделены на: 1) ингибиторы частиц, таких как NE, PAD4 и газдермин D, которые необходимы для создания сетей; 2) вещества, способные растворять чрезмерные количества NETs. Было показано, что Cl-амидин (ингибитор PAD4) может ограничивать формирование NET и, следовательно, предотвращать развитие тромбоза; однако до сих пор эти наблюдения проводились только на животных моделях [50, 51, 52]. Другие препараты, которые ингибируют генерацию NET (например, ингибиторы газдермина D), находятся в настоящее время на стадии доклинических испытаний. Есть сообщения, что дисульфирам (препарат, используемый для лечения алкоголизма) эффективно подавляет газдермин D и уменьшает повреждение лёгких на животных моделях [28].

Кроме того, есть сообщения о том, что дипиридамо́л (ингибитор захвата аденозина), антиагрегационный препарат, одобренный FDA (Food and Drug Administration, США), является также ингибитором образования NET (через активацию аденозиновых рецепторов A2A) [53], о чём недавно сообщили Y. Zuo et al. [48].

Также имеется информация о том, что дорназа альфа, или рекомбинантная дезоксирибонуклеаза человека (ДНКазы1), вводимая путём ингаляции, может использоваться для растворения NET в дыхательных путях пациентов с муковисцидозом для облегчения симптомов, связанных с воспалением. Обычно она доставляется с помощью небулайзера, но из-за высокого риска распыления вируса SARS-CoV-2 и создания угрозы для медицинских работников и других пациентов его применения избегают [28]. Использование ДНКазы1 может также в качестве побочного эффекта вызывать высвобождение протеаз, присутствующих в структуре NET, таких как NE, которые могут иметь потенциальные цитотоксические свойства [54]. Тем не менее, дорназа альфа входит в список лекарственных средств базисной терапии для больных муковисцидозом, в том числе с тяжёлыми осложнениями, при которых требуется искусственная вентиляция лёгких в отделении интенсивной терапии [55]. Кроме того, относительно недавно в Российской Федерации разработан и зарегистрирован первый биоаналог дорназы альфа – препарат Тигераза® (АО «ГЕНЕРИУМ», регистрационное удостоверение № ЛП-005537, дата регистрации 23.05.2019), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований, по данным которых подтверждено его соответствие референтному препарату [56].

Клинические исследования по идентификации ингибиторов NE в настоящее время очень продвинуты. Так, сивеластат, ингибитор NE, был одобрен для лечения

ОРДС в Японии и Южной Корее. Завершена первая фаза тестирования для ингибиторов NE нового поколения, включая лоноделестат (POL6014), альвелестат, CHF6333 и элафин [28, 40, 57].

Предполагается, что анакинра, канакинумаб и рилонасепт, ингибиторы IL-1 β , могут нарушить петлю обратной связи IL-1 β /NETs. Исследования, призванные подтвердить эффективность применения анакинры при COVID-19, продолжаются в настоящее время [28, 41, 57].

Также проводятся исследования колхицина, который может подавлять как рекрутирование нейтрофилов к участкам воспаления, так и выработку IL-1 β [54, 58].

Поскольку клетки эндотелия экспрессируют ACE2 и чувствительны к SARS-CoV-2 инфекции, есть шанс прервать распространение инфекции с помощью растворимых частиц ACE2, которые, вероятно, также ингибируют рекрутинг нейтрофилов и чрезмерное формирование NETs. Из-за вышеупомянутых возможных взаимодействий между нейтрофилами и тромбоцитами стоит отметить, что введение аспирина снижает образование ловушек нейтрофилов в лёгочной микроциркуляции и плазме крови [54].

Было замечено, что глибурид, препарат для лечения диабета, классифицируемый как сульфонилмочевина, может блокировать активацию инфламмосомы NLRP3 за счёт ингибирования АТФ-чувствительных K⁺-каналов. Однако предполагается, что доза, необходимая для достижения желаемого эффекта *in vivo*, была бы слишком велика и, скорее всего, вызвала бы гипогликемию [40]. Метформин (N, N-диметилбигуанид) – ещё один противодиабетический препарат – напрямую связывает алармин HMGB1, подавляя его провоспалительные свойства, и косвенно может способствовать снижению перепроизводства NET [54, 59, 60, 61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведённых в обзоре исследований чётко указывает на существенное участие NETs в иммунопатологии COVID-19 и связанных с ним тяжёлых осложнений в результате обострения воспалительного процесса. Хотя вклад нейтрофилов и NET, а также других клеток иммунной системы и медиаторов иммунологического ответа при COVID-19 всё ещё нуждается в более точных и обширных исследованиях, тем не менее, результаты, достигнутые на данном этапе исследований, позволяют идентифицировать NET и их маркеры в качестве объектов новых терапевтических стратегий, направленных на уменьшение тяжести заболевания COVID-19 и/или уровня смертности. Если широко проводимые в настоящее время клинические исследования подтвердят эффективность и безопасность препаратов, направленных на регулирование формирования NET у пациентов с COVID-19, то медицинская общественность получит в руки мощное средство, позволяющее как предупредить, так и лечить тяжёлые клинические проявления коронавирусной инфекции 2019 года.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8): 523. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681
3. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. Collaboration HAS. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
5. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *Am J Roentgenol.* 2020; 214(6): 1280-1286. doi: 10.2214/AJR.20.22954
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(3): 247-250. doi: 10.1016/j.jsx.2020.03.013
7. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
8. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood J Am Soc Hematol.* 2020; 135(23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
9. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(1): 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
10. 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): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
11. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859
12. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
13. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
14. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15): 1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2103-2109. doi: 10.1111/jth.14975
16. Wang J. Cytokine storm and leucocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020; 108(1): 17-41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R
17. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, Raymond W, Looney MR, Peters MC, et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am J Respir Crit. Care Med.* 2019; 199(9): 1076-1085. doi: 10.1164/rccm.201810-1869OC
18. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(4): 367-377. doi: 10.1055/s-0030-1254046
19. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2(3): 549-557. doi: 10.1002/rth2.12109
20. Levi M, Thachil J. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: Disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy either, neither, or both. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 781-784. doi: 10.1055/s-0040-1712156
21. Gilli T, Benelli G, Buscarini E, Canetta C, La Piana G, Merli G, et al. SARS-COV-2 comorbidity network and outcome in hospitalized patients in Crema, Italy. *Medrxiv.* 2020; 10: P10008. doi: 10.1371/journal.pone.0248498
22. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(2): 337-342.
23. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120(5): 876. doi: 10.1055/s-0040-1709650
24. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kubers P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(3): 324-333. doi: 10.1016/j.chom.2012.06.011
25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303: 1532-1535. doi: 10.1126/science.1092385
26. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in COVID-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res.* 2020; 191: 26-27. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.031
27. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Ratajczak-Wrona W, Iwaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. *Scand J Immunol.* 2016; 84(6): 317-322. doi: 10.1111/sji.12494
28. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020; 217: e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
29. Thierry AR, Roch B. SARS-CoV2 may evade innate immune response, causing uncontrolled neutrophil extracellular traps formation and multi-organ failure. *Clin Sci.* 2020; 134: 1295-1300. doi: 10.1042/CS20200531
30. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020; 9: 1383. doi: 10.3390/cells9061383
31. Nakazawa D, Ishizu A. Immunothrombosis in severe COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 59: 102942. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102942
32. Santocki M, Kolaczowska E. On neutrophil extracellular trap (NET) removal: What we know thus far and why so little. *Cells.* 2020; 9(9): 2079. doi: 10.3390/cells9092079
33. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия.* 2020; 85(10): 1383-1397. doi: 10.31857/S0320972520100061

34. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(9): 515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
35. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood.* 2014; 123(18): 2768-2776. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646
36. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 15880-15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107
37. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, Martinod K, De Meyer SF, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(1): 136-144. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x
38. Muly SR, Anders HJ. Neutrophils and neutrophil extracellular traps regulate immune responses in health and disease. *Cells.* 2020; 9: 2130. doi: 10.3390/cells9092130
39. Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020; 77: 100741. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100741
40. Yaqinuddin A, Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL1 β /neutrophil extracellular traps feedback loop. *Med Hypotheses.* 2020; 143: 109906. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109906
41. Yaqinuddin A, Kvietyus P, Kashir J. COVID-19: Role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury. *Respir Investig.* 2020; 58: 419-420. doi: 10.1016/j.resinv.2020.06.001
42. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: Pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1953-1965. doi: 10.1007/s00277-020-04182-4
43. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: The clot thickens! *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020
44. Pujhari S, Paul S, Ahluwalia J, Rasgon JL. Clotting disorder in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Rev Med Virol.* 2021; 31(3): e2177. doi: 10.1002/rmv.2177
45. Yang J, Wu Z, Long Q, Huang J, Hong T, Liu W, et al. Insights into immunothrombosis: The interplay among neutrophil extracellular trap, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Front Immunol.* 2020; 11: 610696. doi: 10.3389/fimmu.2020.610696
46. Biswas S, Thakur V, Kaur P, Khan A, Kulshrestha S, Kumar P. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. *Med Hypotheses.* 2021; 146: 110371. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110371
47. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 58: 102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925
48. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5: e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
49. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008; 133(2): 235-249. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043
50. Thierry AR, Roch B. Neutrophil extracellular traps and by-products play a key role in COVID-19: Pathogenesis, risk factors, and therapy. *J Clin Med.* 2020; 9: 2942. doi: 10.3390/jcm9092942
51. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res.* 2017; 120: 736-743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692
52. Knight JS, Luo W, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Subramanian V, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition reduces vascular damage and modulates innate immune responses in murine models of atherosclerosis. *Circ Res.* 2014; 114(6): 947-956. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303312
53. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133: 155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
54. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Sawicka-Powierza J, Nowak K. The phenomenon of neutrophil extracellular traps in vascular diseases. *Arch Immunol Ther Exp.* 2018; 66(4): 273-281. doi: 10.1007/s00005-018-0505-y
55. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Шмарина Г.В., Красовский С.А., Кудлай Д.А., Маркова О.А., и др. Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек. *Пульмонология.* 2020; 30(3): 344-349. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349
56. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е., Тришина С.В., и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология.* 2019; 29(6): 695-706. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706
57. Chiang CC, Korinek M, Cheng WJ, Hwang TL. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in Coronavirus disease. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 572009. doi: 10.3389/fphar.2020.572009
58. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: The relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediat Inflamm.* 2020; 2020: 8829674. doi: 10.1155/2020/8829674
59. Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A. Neutrophil extracellular traps (NETs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs): Two potential targets for COVID-19 treatment. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 7527953. doi: 10.1155/2020/7527953
60. Chen X, Guo H, Qiu L, Zhang C, Deng Q, Leng Q. Immunomodulatory and antiviral activity of metformin and its potential implications in treating coronavirus disease 2019 and lung injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 2056. doi: 10.3389/fimmu.2020.02056
61. Street ME. HMGB1: A possible crucial therapeutic target for COVID-19? *Horm Res Paediatr.* 2020; 93: 73-75. doi: 10.1159/000508291

REFERENCES

1. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8): 523. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681

3. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. Collaboration HAS. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
5. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *Am J Roentgenol.* 2020; 214(6): 1280-1286. doi: 10.2214/AJR.20.22954
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(3): 247-250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
7. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
8. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood J Am Soc Hematol.* 2020; 135(23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
9. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(1): 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
10. 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): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
11. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859
12. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
13. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
14. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15): 1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2103-2109. doi: 10.1111/jth.14975
16. Wang J. Cytokine storm and leucocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020; 108(1): 17-41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R
17. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, Raymond W, Looney MR, Peters MC, et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(9): 1076-1085. doi: 10.1164/rccm.201810-1869OC
18. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(4): 367-377. doi: 10.1055/s-0030-1254046
19. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2(3): 549-557. doi: 10.1002/rth2.12109
20. Levi M, Thachil J. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: Disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy either, neither, or both. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 781-784. doi: 10.1055/s-0040-1712156
21. Gilli T, Benelli G, Buscarini E, Canetta C, La Piana G, Merli G, et al. SARS-COV-2 comorbidity network and outcome in hospitalized patients in Crema, Italy. *Medrxiv.* 2020; 10: P10008. doi: 10.1371/journal.pone.0248498
22. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(2): 337-342.
23. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120(5): 876. doi: 10.1055/s-0040-1709650
24. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kubers P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(3): 324-333. doi: 10.1016/j.chom.2012.06.011
25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303: 1532-1535. doi: 10.1126/science.1092385
26. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in COVID-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res.* 2020; 191: 26-27. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.031
27. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Ratajczak-Wrona W, Iwaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. *Scand J Immunol.* 2016; 84(6): 317-322. doi: 10.1111/sji.12494
28. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020; 217: e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
29. Thierry AR, Roch B. SARS-CoV2 may evade innate immune response, causing uncontrolled neutrophil extracellular traps formation and multi-organ failure. *Clin Sci.* 2020; 134: 1295-1300. doi: 10.1042/CS20200531
30. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020; 9: 1383. doi: 10.3390/cells9061383
31. Nakazawa D, Ishizu A. Immunothrombosis in severe COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 59: 102942. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102942
32. Santocki M, Kolaczowska E. On neutrophil extracellular trap (NET) removal: What we know thus far and why so little. *Cells.* 2020; 9(9): 2079. doi: 10.3390/cells9092079
33. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Moscow).* 2020; 85(10): 1383-1397. (In Russ.). doi: 10.31857/S0320972520100061
34. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémati M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(9): 515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
35. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood.* 2014; 123(18): 2768-2776. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646
36. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 15880-15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107

37. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, Martinod K, De Meyer SF, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(1): 136-144. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x
38. Mulay SR, Anders HJ. Neutrophils and neutrophil extracellular traps regulate immune responses in health and disease. *Cells.* 2020; 9: 2130. doi: 10.3390/cells9092130
39. Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020; 77: 100741. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100741
40. Yaqinuddin A, Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL1 β /neutrophil extracellular traps feedback loop. *Med Hypotheses.* 2020; 143: 109906. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109906
41. Yaqinuddin A, Kviety P, Kashir J. COVID-19: Role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury. *Respir Investig.* 2020; 58: 419-420. doi: 10.1016/j.resinv.2020.06.001
42. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: Pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1953-1965. doi: 10.1007/s00277-020-04182-4
43. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: The clot thickens! *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020
44. Pujhari S, Paul S, Ahluwalia J, Rasgon JL. Clotting disorder in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Rev Med Virol.* 2021; 31(3): e2177. doi: 10.1002/rmv.2177
45. Yang J, Wu Z, Long Q, Huang J, Hong T, Liu W, et al. Insights into immunothrombosis: The interplay among neutrophil extracellular trap, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Front Immunol.* 2020; 11: 610696. doi: 10.3389/fimmu.2020.610696
46. Biswas S, Thakur V, Kaur P, Khan A, Kulshrestha S, Kumar P. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. *Med Hypotheses.* 2021; 146: 110371. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110371
47. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 58: 102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925
48. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5: e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
49. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008; 133(2): 235-249. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043
50. Thierry AR, Roch B. Neutrophil extracellular traps and by-products play a key role in COVID-19: Pathogenesis, risk factors, and therapy. *J Clin Med.* 2020; 9: 2942. doi: 10.3390/jcm9092942
51. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res.* 2017; 120: 736-743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692
52. Knight JS, Luo W, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Subramanian V, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition reduces vascular damage and modulates innate immune responses in murine models of atherosclerosis. *Circ Res.* 2014; 114(6): 947-956. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303312
53. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020; 133: 155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
54. Dabrowska D, Jabłońska E, Garley M, Sawicka-Powierza J, Nowak K. The phenomenon of neutrophil extracellular traps in vascular diseases. *Arch Immunol Ther Exp.* 2018; 66(4): 273-281. doi: 10.1007/s00005-018-0505-y
55. Amelina EL, Kashirskaya NYu, Shmarina GV, Krasovskiy SA, Kudlay DA, Markova OA, et al. Dornase alfa in the treatment of COVID-19: Destruction of neutrophil extracellular traps. *Pulmonologiya.* 2020; 30(3): 344-349. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349
56. Amelina EL, Krasovskiy SA, Abdulganieva DI, Asherova IK, Zilber IE, Trishina SV, et al. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: Results of a phase iii clinical trial. *Pulmonologiya.* 2019; 29(6): 695-706. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706
57. Chiang CC, Korinek M, Cheng WJ, Hwang TL. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in Coronavirus disease. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 572009. doi: 10.3389/fphar.2020.572009
58. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: The relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediat Inflamm.* 2020; 2020: 8829674. doi: 10.1155/2020/8829674
59. Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A. Neutrophil extracellular traps (NETs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs): Two potential targets for COVID-19 treatment. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 7527953. doi: 10.1155/2020/7527953
60. Chen X, Guo H, Qiu L, Zhang C, Deng Q, Leng Q. Immunomodulatory and antiviral activity of metformin and its potential implications in treating coronavirus disease 2019 and lung injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 2056. doi: 10.3389/fimmu.2020.02056
61. Street ME. HMGB1: A possible crucial therapeutic target for COVID-19? *Horm Res Paediatr.* 2020; 93: 73-75. doi: 10.1159/000508291

Сведения об авторах

Айтбаев Кубаныч Авеннович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, e-mail: kaitbaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркamilов Илхом Торобекович – кандидат медицинских наук, врач-нефролог; исполняющий обязанности доцента кафедры факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева; старший преподаватель, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина; Председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: fomin@mma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова Индира Орозобаевна – доктор медицинских наук, профессор, ректор, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, e-mail: k_i_o2403@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупов Фуркат Абдулахатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета, Ошский государственный университет; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана; главный невролог Южного региона Кыргызстана, e-mail: furcat_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Information about the authors

Kubanych A. Aitbaev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Pathological Physiology, Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine; Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan, e-mail: kaitbaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Ilkhom T. Murkamilov – Cand. Sc. (Med.), Nephrologist, Acting Associate Professor at the Department of Intermediate Level Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; Senior Lecturer, B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University; Chairman of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Viktor V. Fomin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Intermediate Level Therapy N 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Vice-Rector for Clinical Service and Advanced Professional Education, I.I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University), e-mail: fomin@mma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Indira O. Kudaibergenova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Rector, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, e-mail: k_i_o2403@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Furkat A. Yusupov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry of Medical Faculty, Osh State University; Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan; Chief Neurologist of the Southern Region of Kyrgyzstan, e-mail: furcat_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>