



Нейтрофильные внеклеточные ловушки и туберкулез: патогенетическая роль и особенности формирования

А.В. МОРДЫК, О.Г. ИВАНОВА, А.Н. ЗОЛОТОВ, М.А. РОМАНОВА, А.О. ПТУХИН, Д.Г. НОВИКОВ

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведен анализ 69 источников литературы, посвященных обсуждению механизмов формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Показаны особенности образования нейтрофильных внеклеточных ловушек при активном туберкулезе органов дыхания, их роль в патогенезе распространенных деструктивных форм заболевания. Приведены сведения о возрастных особенностях нетозоформирующей функции нейтрофилов при туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: нетоз, нейтрофильные внеклеточные ловушки, *M. tuberculosis*, фагоцитоз, функциональная активность нейтрофилов, туберкулез органов дыхания.

Для цитирования: Мордык А.В., Иванова О.Г., Золотов А.Н., Романова М.А., Птухин А.О., Новиков Д.Г. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и туберкулез: патогенетическая роль и особенности формирования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 5. – С. 102–111. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-5-102-111>

Neutrophil Extracellular Traps and Tuberculosis: Pathogenetic Role and Formation Patterns

A.V. MORDYK, O.G. IVANOVA, A.N. ZOLOTOV, M.A. ROMANOVA, A.O. PTUKHIN, D.G. NOVIKOV

Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Omsk, Russia

ABSTRACT

The review analyzes 69 publications discussing formation mechanisms of neutrophil extracellular traps in various infectious and non-infectious diseases. It depicts patterns of formation of neutrophil extracellular traps in active respiratory tuberculosis and their role in the pathogenesis of disseminated destructive forms of the disease. It provides information on age-related characteristics of the neutrophil net-forming function in tuberculosis infection.

Key words: netosis, neutrophil extracellular traps, *M. tuberculosis*, phagocytosis, functional activity of neutrophils, respiratory tuberculosis.

For citation: Mordyk A.V., Ivanova O.G., Zolotov A.N., Romanova M.A., Ptukhin A.O., Novikov D.G. Neutrophil extracellular traps and tuberculosis: pathogenetic role and formation patterns. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 5, pp. 102–111. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-5-102-111>

Для корреспонденции:

Иванова Ольга Георгиевна

E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Correspondence:

Olga G. Ivanova

Email: olga-ivanova1969@mail.ru

Введение

Туберкулез остается серьезной проблемой современного здравоохранения. В 2022 г. зарегистрировано 10,6 млн новых случаев заболевания и 1,3 млн смертей от этого заболевания [66]. Несмотря на значительное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в последнее десятилетие, широкое распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза диктует необходимость поиска новых методов лечения, в том числе тех, в основе которых лежит воздействие на основные звенья патогенеза заболевания, в том числе связанные с коррекцией функциональной активности макрофагов.

Нейтрофилы являются первыми иммунными клетками, контактирующими с возбудителями

инфекции [44], осуществляющими защиту от микроорганизмов посредством фагоцитоза, высвобождения активных форм кислорода (АФК) и дегрануляции [57]. Кроме перечисленных традиционных механизмов, нейтрофилы способны высвобождать нити ДНК, называемые нейтрофильными внеклеточными ловушками (НВЛ, NETs), которые захватывают бактерии, грибы, простейшие и вирусы, облегчая их уничтожение [10, 29, 41, 50, 56].

При этом механизмы формирования НВЛ и их роль при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях до сих пор недостаточно изучены. Представляет интерес возможная роль НВЛ в переходе латентной туберкулезной инфекции в манифестную, а также сроки образования, характер и особенности НВЛ у больных туберкулезом

органов дыхания в разные фазы курса химиотерапии при благоприятном и неблагоприятном исходе заболевания.

Механизмы формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек в норме и патологии

Нетоз представляет собой процесс образования НВЛ [1]. Основная роль этого процесса заключается в захвате и предотвращении распространения инфекционных агентов, что реализуется с помощью сетеподобной структуры НВЛ. Далее происходит уничтожение патогенных микроорганизмов под действием высоких локальных концентраций антимикробных молекул [11]. В НВЛ нити деконденсированных волокон хроматина связаны с гистонами (H1, H2A, H2B, H3 и H4) и белками, включая нейтрофильную эластазу, миелопероксидазу, катепсин G, протеиназу 3, белок группы высокой подвижности B1, кальпротектин, кателицидины и дефензины [2, 11, 67]. Белковый компонент НВЛ непостоянен и определяется микросредой непосредственно окружающей клетки [60, 62]. Помимо участия в экспрессии на НВЛ волокон, нейтрофильная эластаза и миелопероксидаза также способны регулировать образование НВЛ [49].

Участие активных форм кислорода (АФК), полученных из НАДФН-оксидазы, в высвобождении НВЛ, возможно, зависит от длительности стимуляции. По некоторым данным, АФК могут вызвать нетоз примерно через 1 ч. после стимуляции [38]. Существует и достаточно быстро формирующийся нетоз (через 5–30 мин. после стимуляции), который не зависит от АФК, и опосредован, по-видимому, toll-рецепторами нейтрофилов в ответ на действие патогена (например, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*) [13]. Скорость нетоза и сигнальные каскады, опосредующие этот процесс, могут варьировать в зависимости от стимула [51].

Известно, что центральным этапом формирования НВЛ является цитруллинирование гистонов пептидил-аргинин-деаминазой 4 типа (PAD4) [38]. Для высвобождения нитей ДНК требуются процессы аутофагии, активации р38 MAPK-сигнального пути и сигнальных путей Raf-МЕК-ERK [36].

Нетоз отличается от других вариантов клеточной гибели благодаря характерной морфологии НВЛ. Исследование ультраструктуры НВЛ показало, что они состоят из модифицированных нуклеосом, представленных гладкими филаментами диаметром 17 нм, на которых располагаются глобулярные домены (белки гранул нейтрофилов), диаметром 50 нм [8, 12]. Все основные компоненты НВЛ (ДНК, специфические модифицированные гистоны, АФК), образуемые в процессе формирования сетеподобной структуры, а также ферменты, ассоциированные с НВЛ, обладают выраженной антимикробной активностью [18, 53]. НВЛ, сформированные при индукции нетоза в естественных условиях, способны занимать объем, превосходящий размеры первоначальной клетки в 10–15 раз. Например, если

нейтрофил располагался в альвеоле легкого, НВЛ может занять все пространство альвеолы [12].

Выделены две основные формы нетоза. Классический (суицидальный) вариант формирования НВЛ сопровождается клеточной гибелью и реализуется приблизительно в течение 3 часов [26] с максимумом выраженности через 2 часа [53]. В процессе формирования НВЛ из нейтрофила высвобождается не только ядерная ДНК: при праймировании нейтрофилов гранулярно-макрофагальным колоннестимулирующим фактором и стимуляции липополисахаридом или компонентом комплемента C5a происходит высвобождение митохондриальной ДНК по АФК-зависимому механизму. В этом случае ядро нейтрофила сохраняется и антимикробные функции не страдают [68].

В 2010 г. был обнаружен еще один вариант формирования НВЛ – быстрый (витальный) нетоз [52], отличие которого от классического (суицидального) состоит в том, что нейтрофил после формирования НВЛ не погибает. В ходе быстрого нетоза ядро нейтрофила округляется и уплотняется, внешняя и внутренняя его ядерные мембраны разделяются и формируются везикулы, содержащие ДНК. Везикулы выводятся во внеклеточное пространство без нарушения целостности мембраны нейтрофила. Вне клетки мембрана разрушается, ДНК, обладающая ограниченной протеолитической активностью, высвобождается. Быстрый нетоз не зависит от образования и действия АФК и реализуется за 5–60 минут. Такой вариант нетоза, например, возникает в ответ на стимуляцию стериламином [5].

По мнению Плесковой С.Н. с соавт. (2019 г.) [8], морфологические различия классического и быстрого нетоза лучше всего визуализируются при сканирующей электронной микроскопии [8]. При стимуляции нейтрофила опсонизированным *S. aureus*, сходными чертами НВЛ, образовавшихся в ходе классического и быстрого нетоза, являются: 1) оба типа НВЛ способны фиксировать как отдельные клетки стафилококка, так и их скопления-гроздь; 2) оба типа НВЛ легко разрушаются пучком электронов; 3) независимо от типа НВЛ хорошо визуализируются ДНК, ферменты, гистоны, ассоциированные с ДНК и объекты, заключенные в НВЛ [8]. Различиями НВЛ при разных типах нетоза являются: 1) при классическом нетозе НВЛ распространяются на большие расстояния и имеют больший объем, чем при быстром нетозе, в них могут фиксироваться не только бактерии, но и собственные клетки (эритроциты и другие нейтрофилы); 2) НВЛ классического нетоза более разрежены, основа их – нити ДНК могут располагаться по одной, либо в виде пучков, в то время как при быстром нетозе ДНК обычно однонитевые и формируют характерную структуру «бусины на нити» [52]. При флуоресцентной микроскопии заметно, что оба типа нетоза реализуются при активном участии миелопероксидазы. Быстрый нетоз сопровождается

формированием облакоподобной структуры НВЛ вокруг нейтрофила. Краситель DAPI помогает обнаруживать в отдельных клетках конденсацию и округление ядерного материала [8].

В классическом нетозе формируются характерные длинные нитевидные внеклеточные ловушки, имеющие разный диаметр нитей, в некоторых клетках – конденсация хроматина, при выраженном развитии классического нетоза наблюдается гибель клеток. В ряде клеток определяются цитруллинированные гистоны. Для классического нетоза характерен феномен индукции [53]: при достижении НВЛ соседних нейтрофилов в них также развивается нетоз и клеточная гибель.

Сравнение видеозахватов быстрого и классического нетозов при традиционной световой микроскопии показало, что в случае быстрого нетоза границы его четкие, окраска по Романовскому-Гимзе подтверждает, что ядерный материал не страдает. Нетоз часто наблюдается при близком расположении двух клеток. Окраска суданом черным 5 (наличие фосфолипидов) выявила высвобождение крупных гранул в виде полых симметричных структур на первом этапе инициации [53]. В случае формирования классического нетоза краситель Романовского-Гимзы показывает опустошение некоторых сегментов ядер или тотальное расхождение клеточного материала и формирование «теней клеток» [8].

Поскольку НВЛ могут формироваться только активированными нейтрофилами [61], а их активация происходит через толл-подобные рецепторы, внеклеточные домены которых осуществляют взаимодействие с микроорганизмом, большое значение имеет изучение роли полиморфизма генов данной группы рецепторов. Наиболее изученными у пациентов с внебольничной пневмонией являются полиморфные локусы rs5743708 (ген TLR2), rs4986790 (ген TLR4) [3, 59].

Патогенная роль нетоза была описана для многих болезней легких [35]: при этом в легочной ткани нарушается микроциркуляция, а НВЛ, образующиеся в альвеолах, могут легко расширяться, заполняя легкие, как, например, это происходит при кистозном фиброзе [11, 15].

Особенности формирования НВЛ при туберкулезе

Нейтрофилы являются основным типом клеток иммунной системы, содержащимся в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных туберкулезом [24], непосредственно осуществляющими фагоцитоз *M. tuberculosis* (МБТ) *in vitro* и *in vivo*, не уничтожая их, образуя своеобразный бактериальный резервуар [17]. Для нейтрофилов при туберкулезе характерны как положительные, так и отрицательные эффекты [19, 23]. Фагоцитоз нейтрофилами МБТ вызывает дегрануляцию, вследствие которой из нейтрофильных гранул высвобождаются ферменты-протеазы (эластаза, катепсин

G, протеаза 3), гидролазы, антимикробные пептиды и оксиданты – компоненты так называемого «кислородного взрыва» [17, 19, 42], разрушая окружающие ткани за счет активации различных металлопротеиназ [45]. Нейтрофилы вырабатывают АФК [40], способствующие развитию некроза самой клетки, блокирование этого процесса приводит к остановке развития некроза и эффероцитозу – поглощению макрофагами умирающих зараженных МБТ нейтрофилов, что вызывает защитный эффект при туберкулезе, способствуя подавлению инфекции [4, 20]. Один из компонентов кислородного взрыва – пероксид водорода (H_2O_2), непосредственно на МБТ воздействует слабо [64], но его образование способствует миграции нейтрофилов и пролонгирует воспаление в ткани [43]. АФК также воздействуют на NF- κ B [66] с последующей стимуляцией выработки IL-1 β и IL-8 (CXCL8). АФК способствуют секреции TNF α , MIP-2 и выбросу НВЛ [21]. Роль НВЛ при туберкулезе исследована недостаточно подробно, но установлено, что такие ловушки образуются при непосредственном воздействии микобактерий на нейтрофилы [27]. Предполагается, что НВЛ способствуют физическому задержанию МБТ и ограничивают их распространение в другие органы, а также создают барьер для токсических веществ [10], повышают концентрации антимикробных факторов [14]. Гранулы нейтрофилов могут сливаться с фаголизосомами с высвобождением 3 групп антимикробных пептидов: дефензины, кателицидины и гистатины [28]. Эти короткие, положительно заряженные молекулы проникают в бактериальные клетки, связываются с мембраной, образуя поры и каналы или выстилая ее изнутри, и формируют комплексы с ДНК и РНК, в результате чего бактерии погибают. В азурофильных гранулах содержатся α -дефензины. Однако вирулентные микобактерии успешно блокируют слияние фагосом с такими гранулами, вследствие чего эффект дефензинов ограничен [46]. Если же азурофильные гранулы апоптотических нейтрофилов попадают в макрофаги, рост МБТ в них подавляется [32]. Для некоторых дефензинов доказано прямое действие на МБТ. Так, NHP-1 подавляет рост МБТ в культуре и внутри макрофагов *in vivo* и *in vitro* [58]. Азуроцидин лишь частично подавляет рост МБТ в культуре [32]. Специфические гранулы нейтрофилов содержат белок кателицидин. Попадание МБТ в нейтрофилы приводит к отщеплению протеиназой 3 С-терминального пептида кателицидина LL-37 [55], который подавляет рост микобактерий в нейтрофилах [39]. Цитоплазматический белок нейтрофилов кальпротектин S100A8/A9, вырабатываемый в ответ на присутствие возбудителя, ограничивает рост микобактерий, связывая необходимые им катионы цинка [32].

Нейтрофилы высвобождают НВЛ при стимуляции двумя генотипами МБТ (H37Rv и *M. canettii*). Однако, окружив МБТ сетью, НВЛ не могут их уничтожить [54]. Отсутствие бактерицидной спо-

способности НВЛ по отношению к МБТ может способствовать разрушению легких при туберкулезе. Как показало исследование Ong C.W.M., et al. (2015 г.), нейтрофильная коллагеназа, также известная как матриксная металлопротеиназа-8, представлена на нитях НВЛ, индуцированных возбудителем туберкулеза *in vitro*, ее уровень коррелирует со степенью деструкции легочной ткани у пациентов с вторичным туберкулезом [47].

Влияние МБТ на индукцию НВЛ может быть опосредовано ранним секреторным антигеном-6 (ESAT-6) – белком, секретируемым МБТ и отвечающим за выход их из фагосом в цитоплазму [31]. Данное предположение может быть очевидным, поскольку ESAT-6 индуцирует продукцию НВЛ, связанных с миелопероксидазой [25]. Кроме того, ESAT-6 в больших количествах секретируется во внеклеточное пространство, взаимодействуя с иммунными клетками, стимулируя их и поддерживая хроническое воспаление в паренхиме легких у больных ТБ [48]. Известно, что нейтрофилы обеспечивают высокие уровни кальпротектина в гранулемах у пациентов с туберкулезом легких [28]. Urban C.F., et al. с соавт. (2009 г.) показал, что кальпротектин может входить в состав НВЛ, обеспечивающих защиту от *Candida albicans* [63]. В этой же работе было показано, что кальпротектин может высвобождаться из нейтрофилов двумя способами – сопряженным с нетозом и не сопряженным. Теоретически, выделение нейтрофилами кальпротектина при туберкулезе может быть связано с образованием НВЛ, так как цитоплазматические белки нейтрофилов могут присоединяться к волокнам ДНК перед высвобождением [4].

В работе Мордык А.В. с соавт. (2023 г.) изучена способность нейтрофилов от больных туберкулезом органов дыхания формировать НВЛ *in vitro* после стимуляции пробиотиком. Повышенную нетозоформирующую способность нейтрофильных гранулоцитов после стимуляции регистрировали как у пациентов с ограниченным туберкулезом (очаговая, инфильтративная форма с поражением 1-2 сегментов), так и с распространенным (инфильтративная форма с поражением 3-х и более сегментов). При этом у пациентов с распространенным процессом нетозоформирующая способность нейтрофилов была статистически значимо более выражена, чем у больных с ограниченным процессом, как в отношении образования облаковидных НВЛ (быстрый нетоз) – на 34,5%, так и нитевидных НВЛ (классический нетоз) – на 6,3% [7]. На фоне увеличения доли сформированных облаковидных и нитевидных НВЛ в группах больных с ограниченным и распространенным процессами наблюдался статистически значимый прирост клеток раннего нетоза, в сравнении с группой контроля (здоровые волонтеры). После стимуляции минимальное содержание интактных нейтрофилов наблюдалось в группе с распространенным процессом. Полученные данные отражали гипотезу о том, что нейтрофил, оказавшись в очаге

туберкулезного воспаления, может отреагировать на контакт с МБТ образованием НВЛ с определенными качественными и количественными характеристиками: количество и размеры сформированных сетей, тип сетей (облаковидная или нитевидная). Нейтрофил, обладающий значительным нетозоформирующим потенциалом, фактически мог спровоцировать усиление нетоза в очаге воспаления и способствовать появлению «нежелательных» эффектов нетоза. Максимальная нетозобразующая способность нейтрофила была у пациентов с распространенным туберкулезным процессом. При этом увеличение количества формируемых нейтрофилом сетей сопровождалось снижением качества НВЛ по способности к захвату бактерий (коэффициент захвата НВЛ бактерий (объектов на одну сеть) в группе с распространенным процессом был в 1,6 раз ниже), что могло свидетельствовать о преобладании отрицательных эффектов нетоза над положительными [7]. Эти данные соотносятся с результатами исследования de Melo M. G. M., et al. (2019 г.), которое показало, что НВЛ играют ключевую роль в неспецифическом воспалении и разрушении тканей у взрослых пациентов с туберкулезом легких, причем высокий уровень нетоза наблюдался у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями, у которых, вероятно, нарушался внутренний контроль альтерации, вызванной образованием НВЛ [22].

Возрастные особенности нетозоформирующей функции нейтрофилов при туберкулезной инфекции

Исследование возрастных особенностей нетозоформирующей функции нейтрофилов у больных туберкулезом легких и не болеющих данным заболеванием показало, что после воздействия стимулятора нетоза [6] нейтрофилы во всех исследуемых группах (дети, больные туберкулезом (первичный туберкулезный комплекс), взрослые с ограниченным туберкулезом легких, здоровые, не инфицированные МБТ дети, здоровые взрослые) формировали облаковидные и нитевидные НВЛ. В группах больных туберкулезом, как у детей, так и у взрослых, нейтрофилы после стимуляции формировали НВЛ интенсивнее, чем нейтрофилы у здоровых (детей и взрослых). Различий в содержании нитевидных НВЛ в препаратах нейтрофилов после стимуляции в группах больных туберкулезом и здоровых, не инфицированных МБТ детей, выявлено не было. Доля клеток раннего нетоза в препаратах от больных туберкулезом детей и взрослых была статистически значимо выше, чем в соответствующих контрольных группах. Показатель «коэффициент захвата объектов на 1 сеть» не продемонстрировал статистически значимых различий между группами больных туберкулезом и здоровых детьми и взрослыми.

Нетоз является высококонтролируемым процессом, результатом которого может быть гибель клетки или высвобождение внеклеточной ловуш-

ки [6]. Эти оба процесса во многом зависят от стимулов, которые действуют на нейтрофил. Например, форбол-12-миристат-13-ацетат или кристаллы холестерина вызывают поздний нетоз через АФК-зависимый механизм [34], а рецепторы комплемента, лиганды толл-подобных рецепторов 2 и 4 (TLR2/TLR4) или активированные TLR4 тромбоциты вызывают витальный нетоз через АФК-независимый механизм, но, в конечном итоге, оба процесса зависят от активации фермента пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD4) [34, 38]. Известно, что с возрастом в сетчатке мыши снижается экспрессия и цитруллинирование как PAD2, так и PAD4. В частности, максимум активности PAD4 у мышей наблюдался через 2-4 недели после рождения (соответствует возрасту детей у человека), быстро снижаясь в возрасте 6-8 недель (соответствует возрасту взрослого человека) [9, 16, 30]. Таким образом, можно предположить, что, вероятнее всего, активность PAD4, которая у детей выше в сравнении с взрослыми, определяет повышенную реактивность нейтрофила у детей при формировании НВЛ. Результаты исследования продемонстрировали, что при туберкулезе у детей способность нейтрофила к формированию нитевидных НВЛ сохранялась [6]. Однако у взрослых с ограниченным туберкулезом легких без распада легочной ткани нейтрофилы при стимуляции их *in vitro* формировали преимуще-

ственно облаковидные НВЛ. Облаковидные НВЛ, в отличие от нитевидных, характерны для незавершенного фагоцитоза при иммунопатологических процессах [68]. Преобладание облаковидного нетоза над нитевидным у взрослых можно объяснить сочетанием незавершенного фагоцитоза, характерного для специфического воспаления при туберкулезе, со сниженной активностью PAD4.

Заключение

Механизмы формирования НВЛ при туберкулезной инфекции сходны с таковыми, наблюдаемыми у пациентов, пораженных другими видами патогенов (бактерии, вирусы, грибы). Особенности нетозоформирующей способности нейтрофильных гранулоцитов у больных туберкулезом органов дыхания в сравнении с таковой у условно здоровых волонтеров являются более интенсивное образование НВЛ независимо от распространенности туберкулезного процесса в легких, формирование большего количества облаковидных (на 34,5%) и нитевидных (на 6,3%) НВЛ при распространенных, нежели при ограниченных процессах. Более низкий коэффициент захвата клеток НВЛ при распространенных процессах, отражает дефект контроля иммунной системой процессов альтерации у данной категории больных.

Обзор подготовлен в рамках выполнения НИР «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», №ГР 124021500060-1 от 15.02.2024 г., по Государственному заданию Минздрава России (Соглашение от 24.01.2024 г. № 056-03-2024-054; Государственное задание № 056-00066-24-00 от 28.12.2023 г.).

This review was prepared within the Project on Patient-Oriented Technologies for Management of Patients of Various Age Groups, Including Children and Adults with Latent Tuberculosis Infection, Drug-Sensitive and Drug-Sustainable Tuberculosis with a Different Comorbidity Index Based on Functional Characteristics of Neutrophilic Leukocytes and the Selection of Chemotherapy Adjuvants, No. GR 124021500060-1 as of February 15, 2024, according to the State Assignment of the Russian Ministry of Health (Agreement No. 056-03-2024-054 as of January 01, 2024; State Assignment No. 056-00066-24-00 as of December 28, 2023).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии // Биохимия. – 2020. – Т. 85, № 10. – С. 1383-1397.
2. Илиади В.А., Илиадис С.А., Константи́нидис Т.Г. Нейтрофильные внеклеточные ловушки // Modern Science. – 2020. – № 12. – С. 95-99.
3. Карнаушкина М.А., Гурьев А.С., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Корчагин В.И., Бобкова А.Ю., Васильева И.С., Кассина Д.В., Литвинова М.М. Ассоциации полиморфизмов генов толл-подобных рецепторов и активности нетоза как прогностические критерии тяжести течения пневмоний // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т.13, № 3. – С. 47-54. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.06>

REFERENCES

1. Vorobyeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biokhimiya*, 2020, vol. 85, no. 10, pp. 1383-1397. (In Russ.)
2. Iliadi V.A., Iliadis S.A., Konstantinidis T.G. Neutrophil extracellular traps. *Modern Science*, 2020, no. 12, pp. 95-99. (In Russ.)
3. Karnaushkina M.A., Guryev A.S., Mironov K.O., Dunaeva E.A., Korchagin V.I., Bobkova O.Yu., Vasilyeva I.S., Kassina D.V., Litvinova M.M. Associations of toll-like receptor gene polymorphisms with NETosis activity as prognostic criteria for the severity of pneumonia. *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 47-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.06>

4. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 5. – С. 809-819. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ACR-1670>
5. Лотош Н.Ю., Алясева С.О., Василев Р.Г., Селищева А.А. Стериламин вызывает образование нейтрофильных внеклеточных ловушек независимо от активных форм кислорода // Цитология. – 2019. – Т. 61, № 4. – С. 308-318. <https://doi.org/10.1134.S0041377119040035>
6. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г. и др. Возрастные особенности формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов у здоровых лиц и больных туберкулезом // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, № 6. – С. 37-45. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(6\).37-45](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(6).37-45)
7. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., Кириченко Н.А., Пахтусова П.О., Птухин А.О. Нейтрофильная способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 78-86. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86>
8. Плескова С.Н., Горшкова Е.Н., Боряков А.В., Крюков Р.Н. Морфологические особенности быстрого и классического некроза // Цитология. – 2019. – Т. 61, № 9. – С. 704-712.
9. Appelgren D., Enocsson H., Skogman B.H., et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Cerebrospinal Fluid Samples from Children and Adults with Central Nervous System Infections // Cells. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 43. <https://doi.org/10.3390/cells9010043>
10. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // Science. – 2004. – Vol. 303, № 5663. pp. 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
11. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs // Nat Rev Microbiol. – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 577-582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1710>
12. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? // J. Cell Biol. – 2012. – Vol. 198, № 5 – P. 773-783. <https://doi.org/10.1083/jcb.201203170>
13. Byrd A.S., O'Brien X.M., Johnson C.M., Lavigne L.M., Reichner J.S. An extracellular matrix-based mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to *Candida albicans* // J Immunol. – 2013. – Vol. 190, № 8 – P. 4136-4148. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202671>
14. Castillo E.F., Dekonenko A., Arko-Mensah J., Mandell M.A., Dupont N., Jiang S., Delgado-Vargas M., Timmins G.S., Bhattacharya D., Yang H., Hutt J., Lyons C.R., Dobos K.M., Deretic V. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109, № 46. – P.E3168-E3176. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210500109>
15. Cheng O.Z., Palaniyar N. NET balancing: a problem in inflammatory lung diseases // Front Immunol. – 2013. – № 4. – P. 1. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00001>
16. Colón D.F., Wanderley C.W., Franchin M., et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) exacerbate severity of infant sepsis // Crit Care. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 113. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2407-8>
17. Corleis B., Korbel D., Wilson R., Bylund J., Chee R., Schaible U.E. Escape of *Mycobacterium tuberculosis* from oxidative killing by neutrophils // Cell Microbiol. – 2012. – Vol. 14, № 7. – P.1109-1121. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01783.x>
18. Dabrowska D., Jablonska E., Garley M., Ratajczak-Wrona W., Ivaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps // Scand. J. Immunol. – 2016. – Vol. 84, № 6 – P. 317-322. <https://doi.org/10.1111/sji.12494>
19. Dallenga T., Repnik U., Corleis B., Eich J., Reimer R., Griffiths G.W., Schaible U.E. M. tuberculosis-induced necrosis of infected neutrophils promotes bacterial growth following phagocytosis by macrophages // Cell Host Microbe. – 2017. – Vol. 22, № 6 – P. 519. – P. 519-530.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.09.003>
20. Dapino P., Dallegri F., Ottonello L., Sacchetti C. Induction of neutrophil respiratory burst by tumour necrosis factor- α : priming effect of solid-phase fibronectin and intervention of CD 11b-CD18 integrins // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – Vol. 94, № 3. – P. 533-538. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1993.tb08230.x>
21. DeLeo F.R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens // Apoptosis. – 2004. – Vol. 9, № 4 – P. 399-413. <https://doi.org/10.1023/B:APP.20000031448.64969.f9>
22. De Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M., Silva-Monteiro C., Silveira A.K.A., Malaquias T.S., Dutra T.C.P., Galliez R.M., Kritski A.L., Silva E.C. Imbalance of NET and Alpha-1-Antitrypsin in Tuberculosis Patients Is Related With Hyper Inflammation and Severe Lung Tissue Damage // Front. Immunol. – 2019. – № 9. – P. 3147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03147>
4. Linge I.A., Apt A.S. A controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 809-819. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ACR-1670>
5. Lotosh N.Yu., Alyaseva S.O., Vasilov R.G., Selischeva A.A. Sterilamine induces the formation of neutrophil extracellular traps independently of reactive oxygen species. *Tsitologiya*, 2019, vol. 61, no. 4, pp. 308-318. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134.S0041377119040035>
6. Mordyk A.V., Zolotov A.N., Novikov D.G. et al. Age-related differences of forming neutrophil extracellular traps in healthy individuals and in tuberculosis patients. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2023, vol. 16, no. 6, pp. 37-45. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(6\).37-45](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(6).37-45)
7. Mordyk A.V., Zolotov A.N., Novikov D.G., Kirichenko N.A., Pakhtusova P.O., Ptukhin A.O. NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 3, pp. 78-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86>
8. Pleskova S.N., Gorshkova E.N., Boryakov A.V., Kryukov R.N. Morphological features of fast and classical netosis. *Tsitologiya*, 2019, vol. 61, no. 9, pp. 704-712. (In Russ.)
9. Appelgren D., Enocsson H., Skogman B.H. et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in the cerebrospinal fluid samples from children and adults with central nervous system infections. *Cells*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 43. <https://doi.org/10.3390/cells9010043>
10. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, vol. 303, no. 5663, pp. 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
11. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, vol. 5, no. 8, pp. 577-582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1710>
12. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? *J. Cell Biol.*, 2012, vol. 198, no. 5, pp. 773-783. <https://doi.org/10.1083/jcb.201203170>
13. Byrd A.S., O'Brien X.M., Johnson C.M., Lavigne L.M., Reichner J.S. An extracellular matrix-based mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to *Candida albicans*. *J. Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 8, pp. 4136-4148. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202671>
14. Castillo E.F., Dekonenko A., Arko-Mensah J., Mandell M.A., Dupont N., Jiang S., Delgado-Vargas M., Timmins G.S., Bhattacharya D., Yang H., Hutt J., Lyons C.R., Dobos K.M., Deretic V. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 46, pp. E3168-E3176. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210500109>
15. Cheng O.Z., Palaniyar N. NET balancing: a problem in inflammatory lung diseases. *Front Immunol.*, 2013, no. 4, pp. 1. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00001>
16. Colón D.F., Wanderley C.W., Franchin M. et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) exacerbate severity of infant sepsis. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 113. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2407-8>
17. Corleis B., Korbel D., Wilson R., Bylund J., Chee R., Schaible U.E. Escape of *Mycobacterium tuberculosis* from oxidative killing by neutrophils. *Cell Microbiol.*, 2012, vol. 14, no. 7, pp. 1109-1121. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01783.x>
18. Dabrowska D., Jablonska E., Garley M., Ratajczak-Wrona W., Ivaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. *Scand. J. Immunol.*, 2016, vol. 84, no. 6, pp. 317-322. <https://doi.org/10.1111/sji.12494>
19. Dallenga T., Repnik U., Corleis B., Eich J., Reimer R., Griffiths G.W., Schaible U.E. M. tuberculosis-induced necrosis of infected neutrophils promotes bacterial growth following phagocytosis by macrophages. *Cell Host Microbe*, 2017, vol. 22, no. 6, pp. 519-530.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.09.003>
20. Dapino P., Dallegri F., Ottonello L., Sacchetti C. Induction of neutrophil respiratory burst by tumour necrosis factor- α : priming effect of solid-phase fibronectin and intervention of CD 11b-CD18 integrins. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, vol. 94, no. 3, pp. 533-538. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1993.tb08230.x>
21. DeLeo F.R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens. *Apoptosis*, 2004, vol. 9, no. 4, pp. 399-413. <https://doi.org/10.1023/B:APP.20000031448.64969.f9>
22. De Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M., Silva-Monteiro C., Silveira A.K.A., Malaquias T.S., Dutra T.C.P., Galliez R.M., Kritski A.L., Silva E.C. Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in tuberculosis patients is related with hyper inflammation and severe lung tissue damage. *Front. Immunol.*, 2019, no. 9, pp. 3147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03147>

23. Dorhoi A., Iannaccone M., Maertzdorf J., Nouailles G., Weiner J. 3rd, Kaufmann S.H. Reverse translation in tuberculosis: neutrophils provide clues for understanding development of active disease // *Front Immunol.* – 2014. – № 5. – P. 36. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00036>
24. Eum S.Y., Kong J.H., Hong M.S., Lee Y.J., Kim J.H., Hwang S.H., et al. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, № 1 – P. 122-128. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0903>
25. Francis R.J., Butler R.E., Stewart G.R. *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 is a leukocidin causing Ca²⁺ influx, necrosis and neutrophil extracellular trap formation // *Cell Death Dis.* – 2014. – Vol. 5, № 10. – P. e1474. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.394>
26. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps // *J Cell Biol.* – 2007. – Vol. 176, № 2. – P. 231-241. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>
27. Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Reprint of neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways // *Int. Immunopharmacology.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 1185-1197. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.11.010>
28. Gopal R., Monin L., Torres D., Slight S., Mehra S., McKenna K.C., et al. S100A8/ A9 proteins mediate neutrophilic inflammation and lung pathology during tuberculosis // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 188, № 9. – P.1137-1146. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0803OC>
29. Guimarães-Costa A.B., Nascimento M.T.C., Froment G., Soares R.P.P., Morgado F.N., Conceição-Silva F., et al. *Leishmania amazonensis* promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Vol. 106, № 16 – P. 6748-6753. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900226106>
30. Hollingsworth T.J., Radic M.Z., Beranova-Giorgianni S., et al. Murine Retinal Citrullination Declines With Age and is Mainly Dependent on Peptidyl Arginine Deiminase 4 (PAD4) // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – Vol. 59, № 10. – P. 3808-3815. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24118>
31. Houben D., Demangel C., van Ingen J., Perez J., Baldeon L., Abdallah A.M., et al. ESX-1-mediated translocation to the cytosol controls virulence of mycobacteria // *Cell Microbiol.* – 2012. – Vol. 14, № 8. – P. 1287-1298. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01799.x>
32. Jena P., Mohanty S., Mohanty T., Kallert S., Morgelin M., Lindström T., Borregaard N., Stenger S., Sonawane A., Sørensen O.E. Azurophil granule proteins constitute the major mycobactericidal proteins in human neutrophils and enhance the killing of mycobacteria in macrophages // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 12 – P. e50345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.005034>
33. Jenne C.N., Wong C.H.Y., Zemp F.J., McDonald B., Rahman M.M., Forsyth P.A., et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps // *Cell Host Microbe.* – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.01.005>
34. Jorch S.K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease // *Nat Med.* – 2017. – Vol. 23, № 3. – P.279-287. <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
35. Kaplan M.J., Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity // *J Immunol.* – 2012. – Vol. 189, № 6 – P. 2689-2695. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>
36. Keshari R.S., Verma A., Barthwal M.K., Dikshit M. Reactive oxygen species-induced activation of ERK and p38 MAPK mediates PMA-induced NETs release from human neutrophils // *J Cell Biochem.* – 2012. – Vol. 114, № 3. – P. 532-540. <https://doi.org/10.1002/jcb.24391>
37. Kirchner T., Möller S., Klinger M., Solbach W., Laskay T., Behnen M. The impact of various reactive oxygen species on the formation of neutrophil extracellular traps // *Mediators Inflamm.* – 2012. – № 2012. – P. 849136. <https://doi.org/10.1155/2012/849136>
38. Li P., Li M., Lindberg M.R., Kennett M.J., Xiong N., Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps // *J Exp Med.* – 2010. – Vol. 207, № 9 – P. 1853-1862. <https://doi.org/10.1084/jem.20100239>
39. Martineau A.R., Newton S.M., Wilkinson K.A., Kampmann B., Hall B.M., Nawroly N., Packe G., Davidson R.N., Griffiths C.J., Wilkinson R.J. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 7 – P. 1988-1994. <https://doi.org/10.1172/JCI31097>
40. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The Multifaceted functions of neutrophils // *Annu. Rev. Pathol.* – 2014. – № 9. – P. 181-218. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164023>
23. Dorhoi A., Iannaccone M., Maertzdorf J., Nouailles G., Weiner J. 3rd, Kaufmann S.H. Reverse translation in tuberculosis: neutrophils provide clues for understanding development of active disease. *Front Immunol.*, 2014, no. 5, pp. 36. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00036>
24. Eum S.Y., Kong J.H., Hong M.S., Lee Y.J., Kim J.H., Hwang S.H., et al. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 1, pp. 122-128. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0903>
25. Francis R.J., Butler R.E., Stewart G.R. *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 is a leukocidin causing Ca²⁺ influx, necrosis and neutrophil extracellular trap formation. *Cell Death Dis.*, 2014, vol. 5, no. 10, pp. e1474. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.394>
26. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.*, 2007, vol. 176, no. 2, pp. 231-241. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>
27. Futosi K., Fodor S., Mócsai A. Reprint of neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int. Immunopharmacology*, 2013, vol. 17, no. 4, pp. 1185-1197. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.11.010>
28. Gopal R., Monin L., Torres D., Slight S., Mehra S., McKenna K.C. et al. S100A8/ A9 proteins mediate neutrophilic inflammation and lung pathology during tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 188, no. 9, pp. 1137-1146. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0803OC>
29. Guimarães-Costa A.B., Nascimento M.T.C., Froment G., Soares R.P.P., Morgado F.N., Conceição-Silva F. et al. *Leishmania amazonensis* promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 16, pp. 6748-6753. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900226106>
30. Hollingsworth T.J., Radic M.Z., Beranova-Giorgianni S. et al. Murine retinal citrullination declines with age and is mainly dependent on peptidyl arginine deiminase 4 (PAD4). *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 2018, vol. 59, no. 10, pp. 3808-3815. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24118>
31. Houben D., Demangel C., van Ingen J., Perez J., Baldeon L., Abdallah A.M. et al. ESX-1-mediated translocation to the cytosol controls virulence of mycobacteria. *Cell Microbiol.*, 2012, vol. 14, no. 8, pp. 1287-1298. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01799.x>
32. Jena P., Mohanty S., Mohanty T., Kallert S., Morgelin M., Lindström T., Borregaard N., Stenger S., Sonawane A., Sørensen O.E. Azurophil granule proteins constitute the major mycobactericidal proteins in human neutrophils and enhance the killing of mycobacteria in macrophages. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 12, pp. e50345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.005034>
33. Jenne C.N., Wong C.H.Y., Zemp F.J., McDonald B., Rahman M.M., Forsyth P.A. et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host Microbe*, 2013, vol. 13, no. 2, pp. 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.01.005>
34. Jorch S.K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat. Med.*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 279-287. <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
35. Kaplan M.J., Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 6, pp. 2689-2695. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>
36. Keshari R.S., Verma A., Barthwal M.K., Dikshit M. Reactive oxygen species-induced activation of ERK and p38 MAPK mediates PMA-induced NETs release from human neutrophils. *J. Cell Biochem.*, 2012, vol. 114, no. 3, pp. 532-540. <https://doi.org/10.1002/jcb.24391>
37. Kirchner T., Möller S., Klinger M., Solbach W., Laskay T., Behnen M. The impact of various reactive oxygen species on the formation of neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm.*, 2012, no. 2012, pp. 849136. <https://doi.org/10.1155/2012/849136>
38. Li P., Li M., Lindberg M.R., Kennett M.J., Xiong N., Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.*, 2010, vol. 207, no. 9, pp. 1853-1862. <https://doi.org/10.1084/jem.20100239>
39. Martineau A.R., Newton S.M., Wilkinson K.A., Kampmann B., Hall B.M., Nawroly N., Packe G., Davidson R.N., Griffiths C.J., Wilkinson R.J. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. *J. Clin. Invest.*, 2007, vol. 117, no. 7, pp. 1988-1994. <https://doi.org/10.1172/JCI31097>
40. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The Multifaceted functions of neutrophils. *Annu. Rev. Pathol.*, 2014, no. 9, pp. 181-218. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164023>

41. McCormick A., Heesemann L., Wagener J., Marcos V., Hartl D., Loeffler J., et al. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold // *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect.* – 2010. – Vol. 12, № 12-13. – P. 928-936. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.06.009>
42. Miralda I., Uriarte S.M., McLeish K.R. Multiple phenotypic changes define neutrophil priming // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2017. – № 7. – P. 217. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00217>
43. Nathan C., Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 349-361. <https://doi.org/10.1038/nri3423>
44. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 173-182. <https://doi.org/10.1038/nri1785>
45. Nathan C. Points of control in inflammation // *Nature.* – 2002. – Vol. 420, № 6917. – P. 846-852. <https://doi.org/10.1038/nature01320>
46. N'Diaye E.-N., Darzacq X., Astarie-Dequeker C., Daffé M., Calafat J., Maridonneau-Parini I. Fusion of azurophilic granules with phagosomes and activation of the tyrosine kinase hck are specifically inhibited during phagocytosis of mycobacteria by human neutrophils // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, № 9. – P. 4983-4991.
47. Ong C.W.M., Elkington P.T., Brilha S., Ugarte-Gil C., Tome-Esteban M.T., Tezera L.B., et al. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis // *PLoS Pathog.* – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. e1004917. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004917>
48. Orme I.M. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2014. – Vol. 94, № 1. – P. 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.07.004>
49. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps // *J Cell Biol.* – 2010. – Vol. 191, № 3. – P. 677-691. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006052>
50. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease // *Nat Rev Immunol.* – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 134-147.
51. Parker H., Dragunow M., Hampton M.B., Kettle A.J., Winterbourn C.C. Requirements for NADPH oxidase and myeloperoxidase in neutrophil extracellular trap formation differ depending on the stimulus // *J Leukoc Biol.* – 2012. – Vol. 92, № 4. – P. 841-849. <https://doi.org/10.1189/jlb.1211601>
52. Pilszczek F.H., Salina D., Poon K.K.H., Fahey C., Yipp B.G., Sibley C.D., et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus* // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 12. – P. 7413-7425. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000675>
53. Pleskova S.N., Gorshkova E.N., Kriukov R.N. Dynamics of formation and morphological features of neutrophil extracellular traps formed under the influence of opsonized *Staphylococcus aureus* // *J. Mol. Recognition.* – 2018. – Vol. 31, № 7. – P. e2707. <https://doi.org/10.1002/jur.2707>
54. Ramos-Kichik V., Mondragón-Flores R., Mondragón-Castelán M., Gonzalez- Pozos S., Muñoz-Hernandez S., Rojas-Espinosa O., et al. Neutrophil extracellular traps are induced by *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis.* – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2008.09.009>
55. Rivas-Santiago B., Hernandez-Pando R., Carranza C., Juarez E., Contreras J.L., Aguilar-Leon D., Torres M., Sada E. Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 3. – P. 935-941. <https://doi.org/10.1128/IAI.01218-07>
56. Saitoh T., Komano J., Saitoh Y., Misawa T., Takahama M., Kozaki T., et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1 // *Cell Host Microbe.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.05.015>
57. Segal A.W. How neutrophils kill microbes // *Annu Rev Immunol.* – 2005. – № 23. – P. 197-223. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653>
58. Sharma S., Verma I., Khuller G.K. Therapeutic potential of human neutrophil peptide 1 against experimental tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2001. – Vol. 45, № 2. – P. 639-640. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.2.639-640.2001>
59. Siebert J.N., Hamann L., Verolet C.M., Gameiro C., Grillet S., Siegrist C.A., Posfay-Barbe K.M. Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adaptor protein 180L singlenucleotide polymorphism is associated with susceptibility to recurrent pneumococcal lower respiratory tract infections in children // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 1780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01780>
41. McCormick A., Heesemann L., Wagener J., Marcos V., Hartl D., Loeffler J., et al. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold. *Aspergillus fumigatus*. *Microbes Infect.*, 2010, vol. 12, no. 12-13, pp. 928-936. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.06.009>
42. Miralda I., Uriarte S.M., McLeish K.R. Multiple phenotypic changes define neutrophil priming. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2017, no. 7, pp. 217. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00217>
43. Nathan C., Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 5, pp. 349-361. <https://doi.org/10.1038/nri3423>
44. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 6, no. 3, pp. 173-182. <https://doi.org/10.1038/nri1785>
45. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*, 2002, vol. 420, no. 6917, pp. 846-852. <https://doi.org/10.1038/nature01320>
46. N'Diaye E.-N., Darzacq X., Astarie-Dequeker C., Daffé M., Calafat J., Maridonneau-Parini I. Fusion of azurophilic granules with phagosomes and activation of the tyrosine kinase hck are specifically inhibited during phagocytosis of mycobacteria by human neutrophils. *J. Immunol.*, 1998, vol. 161, no. 9, pp. 4983-4991.
47. Ong C.W.M., Elkington P.T., Brilha S., Ugarte-Gil C., Tome-Esteban M.T., Tezera L.B. et al. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 5, pp. e1004917. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004917>
48. Orme I.M. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2014, vol. 94, no. 1, pp. 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.07.004>
49. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.*, 2010, vol. 191, no. 3, pp. 677-691. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006052>
50. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 134-147.
51. Parker H., Dragunow M., Hampton M.B., Kettle A.J., Winterbourn C.C. Requirements for NADPH oxidase and myeloperoxidase in neutrophil extracellular trap formation differ depending on the stimulus. *J. Leukoc Biol.*, 2012, vol. 92, no. 4, pp. 841-849. <https://doi.org/10.1189/jlb.1211601>
52. Pilszczek F.H., Salina D., Poon K.K.H., Fahey C., Yipp B.G., Sibley C.D. et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 12, pp. 7413-7425. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000675>
53. Pleskova S.N., Gorshkova E.N., Kriukov R.N. Dynamics of formation and morphological features of neutrophil extracellular traps formed under the influence of opsonized *Staphylococcus aureus*. *J. Mol. Recognition*, 2018, vol. 31, no. 7, pp. e2707. <https://doi.org/10.1002/jur.2707>
54. Ramos-Kichik V., Mondragón-Flores R., Mondragón-Castelán M., Gonzalez- Pozos S., Muñoz-Hernandez S., Rojas-Espinosa O. et al. Neutrophil extracellular traps are induced by *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*, 2009, vol. 89, no. 1, pp. 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2008.09.009>
55. Rivas-Santiago B., Hernandez-Pando R., Carranza C., Juarez E., Contreras J.L., Aguilar-Leon D., Torres M., Sada E. Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, no. 3, pp. 935-941. <https://doi.org/10.1128/IAI.01218-07>
56. Saitoh T., Komano J., Saitoh Y., Misawa T., Takahama M., Kozaki T. et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.05.015>
57. Segal A.W. How neutrophils kill microbes. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, no. 23, pp. 197-223. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653>
58. Sharma S., Verma I., Khuller G.K. Therapeutic potential of human neutrophil peptide 1 against experimental tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, vol. 45, no. 2, pp. 639-640. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.2.639-640.2001>
59. Siebert J.N., Hamann L., Verolet C.M., Gameiro C., Grillet S., Siegrist C.A., Posfay-Barbe K.M. Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adaptor protein 180L singlenucleotide polymorphism is associated with susceptibility to recurrent pneumococcal lower respiratory tract infections in children. *Front Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 1780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01780>

60. Skendros P, Mitroulis I, Ritis K. Autophagy in Neutrophils: From Granulopoiesis to Neutrophil Extracellular Traps // *Front Cell Dev Biol.* – 2018. – № 6. – P. 109. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00109>
61. Sousa-Rocha D, Thomaz-Tobias M, Diniz L.F, Souza P.S., Pinge-Filho P, Toledo K.A. Trypanosoma cruzi and its soluble antigens induce NET release by stimulating tolllike receptors // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. e0139569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139569>
62. Stakos D.A., Kambas K., Konstantinidis T. et al. Immunomodulatory Role of Clarithromycin in *Acinetobacter baumannii* Infection via Formation of Neutrophil Extracellular Traps // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 1040-1048.
63. Urban C.F, Ermert D., Schmid M., Abu-Abed U., Goosmann C., Nacken W., et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans* // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, № 10. – P. e1000639. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000639>
64. Voskuil M.I., Bartek I.L., Visconti K., Schoolnik G.K. The response of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive oxygen and nitrogen species // *Front. Microbiol.* – 2011. – № 2. – P. 105. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00105>
65. Warnatsch A., Tsourouktsoglou T.D., Branzk N., Wang Q., Reincke S., Herbst S., Gutierrez M., Papayannopoulos V. Reactive oxygen species localization programs inflammation to clear microbes of different size // *Immunity.* – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 421-432. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.013>
66. World Health Organization // Global tuberculosis report. – Geneva: World Health Organization. – WHO, 2023. – Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851> [Accessed: 15.02.2023].
67. Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M., et al. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation // *Front Immunol.* – 2016. – № 7. – P. 302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00302>
68. Yousefi S., Simon H.U. NETosis - Does It Really Represent Nature's "Suicide Bomber"? // *Front Immunol.* – 2016. – № 7. – P. 328. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00328>
69. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 75, № 1. – P. 39-48. <https://doi.org/10.1189/jlb.0403147>
60. Skendros P, Mitroulis I, Ritis K. Autophagy in neutrophils: from granulopoiesis to neutrophil extracellular traps. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2018, no. 6, pp. 109. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00109>
61. Sousa-Rocha D, Thomaz-Tobias M, Diniz L.F, Souza P.S., Pinge-Filho P, Toledo K.A. Trypanosoma cruzi and its soluble antigens induce NET release by stimulating tolllike receptors. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 10, pp. e0139569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139569>
62. Stakos D.A., Kambas K., Konstantinidis T. et al. Immunomodulatory role of clarithromycin in *Acinetobacter baumannii* infection via formation of neutrophil extracellular traps. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 1040-1048.
63. Urban C.F, Ermert D., Schmid M., Abu-Abed U., Goosmann C., Nacken W. et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 10, pp. e1000639. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000639>
64. Voskuil M.I., Bartek I.L., Visconti K., Schoolnik G.K. The response of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive oxygen and nitrogen species. *Front. Microbiol.*, 2011, no. 2, pp. 105. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00105>
65. Warnatsch A., Tsourouktsoglou T.D., Branzk N., Wang Q., Reincke S., Herbst S., Gutierrez M., Papayannopoulos V. Reactive oxygen species localization programs inflammation to clear microbes of different size. *Immunity*, 2017, vol. 46, no. 3, pp. 421-432. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.013>
66. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, World Health Organization. WHO, 2023. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851> Accessed February 15, 2023
67. Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M. et al. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front Immunol.* 2016, no. 7, pp. 302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00302>
68. Yousefi S., Simon H.U. NETosis - does it really represent nature's "suicide bomber"? *Front Immunol.*, 2016, no. 7, pp. 328. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00328>
69. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, vol. 75, no. 1, pp. 39-48. <https://doi.org/10.1189/jlb.0403147>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12
Тел.: +7 (3812) 95-70-01

Мордык Анна Владимировна
Д. м. н., профессор,
заведующий кафедрой фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней
E-mail: amordik@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Иванова Ольга Георгиевна
Д. м. н., доцент, профессор кафедры фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0208-3017>

Золотов Александр Николаевич
К. м. н., старший научный сотрудник центральной
научно-исследовательской лаборатории
E-mail: azolotov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Omsk State Medical University,
Russian Ministry of Health
12, Lenina St., Omsk, 644099
Phone: +7 (3812) 95-70-01

Anna V. Mordyk
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Phthysiology,
Pulmonology and Infectious Diseases
Email: amordik@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Olga G. Ivanova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Department
of Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases
Email: olga-ivanova1969@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0208-3017>

Aleksandr N. Zolotov
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Central Research Laboratory
Email: azolotov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

Романова Мария Алексеевна

*К. м. н., доцент кафедры фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней*
E-mail: rmaril@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1775-6078>

Птухин Александр Олегович

*Аспирант кафедры фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней*
E-mail: phtysiatra-omsk@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2830-161X>

Новиков Дмитрий Георгиевич

*К. м. н., заведующий центральной
научно-исследовательской лабораторией*
E-mail: Novikov.dm.omsk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

Maria A. Romanova

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases*
Email: rmaril@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1775-6078>

Aleksandr O. Ptukhin

*Post-Graduate Student of Department of Phthisiology,
Pulmonology and Infectious Diseases*
Email: phtysiatra-omsk@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2830-161X>

Dmitriy G. Novikov

*Candidate of Medical Sciences,
Head of Central Research Laboratory*
Email: Novikov.dm.omsk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

Поступила 15.07.2024

Submitted as of 15.07.2024