

УДК 577.152.1

НЕЙТРОФИЛЫ: ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

© 2025 г. Е. Э. Мозговая^{а, *}, С. А. Бедина^{а, б}, А. С. Трофименко^а,
С. С. Спицина^{а, б}, М. А. Мамус^а, И. А. Зборовская^а

^аФедеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград, 400138 Россия

^бФедеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, 400131 Россия

*E-mail: nauka@pebma.org

Поступила в редакцию 20.08.2024 г.

После доработки 24.11.2024 г.

Принята к публикации 30.11.2024 г.

В обзоре обобщены представленные в современной научной литературе данные, касающиеся участия нейтрофилов в развитии патологических процессов при системной красной волчанке (СКВ). Выступая в качестве связующего звена между врожденным и приобретенным иммунитетом, они играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе СКВ. В обзоре рассматриваются фенотипическое разнообразие и функции данных гранулоцитов. Показаны особенности изменений качественного и количественного состава их популяции при СКВ. Для заболевания характерно нарушение процессов аутофагии, фагоцитоза, продукции активных форм кислорода и клиренса нейтрофилов. Важное значение имеет процесс образования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs). Предложена математическая модель, направленная на изучение его вклада в процесс инициации СКВ. Изменения функциональных свойств нейтрофилов, образование NETs способствуют развитию тромбофилических состояний, эндотелиальной дисфункции, поражению сосудов, почек, легких, кожи. Терапевтические стратегии, позволяющие воздействовать на процессы, связанные с функционированием нейтрофилов, имеют перспективы в плане повышения эффективности лечения заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; патогенез; нейтрофилы; нейтропения; внеклеточные ловушки нейтрофилов

DOI: 10.31857/S0301179825010024 EDN: VFURDI

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) является мультифакториальным заболеванием и рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека [5]. За последние десятилетия в связи с улучшением диагностики и доступностью

данных из международных регистров, показатели заболеваемости и распространенности СКВ возросли во всех странах. В настоящее время считается, что общая заболеваемость СКВ колеблется от 0.3 до 23.2 случаев/100000 человеко-лет в зависимости от рассматриваемого географического региона.

Сокращения: Анти-дсДНК – антитела к дсДНК; АФК – активные формы кислорода; ВН – волчаночный нефрит; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; дсДНК – двуспиральная ДНК; МПО – миелопероксидаза; нСКВ – неполная СКВ; РНК – рибонуклеиновая кислота; СКВ – системная красная волчанка; APRIL – индуцирующий пролиферацию лиганд; BAFF – В-клеточный активационный фактор; CDK – циклин-зависимая киназа; C1q – фактор комплемента 1q; DAMP – молекулярные паттерны, связанные с повреждением тканей; DC – дендритные клетки; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; IFN – интерферон; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; IP-10 – IFN- γ -индуцируемый белок 10; IRE1 α – inositol-requiring enzyme 1 α ; LDG – гранулоциты низкой плотности; MMP – матриксная металлопротеиназа; NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NDG – гранулоциты нормальной плотности; NETosis – процесс формирования NETs; NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки; NOX – NADPH-оксидаза; PAD – пептидил-аргинин деиминаза; RNP – рибонуклеопротеин; Th – T-helper; TLR – Toll-подобные рецепторы; TNF- α – фактор некроза опухоли α .

Афроамериканское население имеет самую высокую заболеваемость и смертность от СКВ, за ним следуют латиноамериканцы и азиаты, в то время как у европеоидного населения эти показатели самые низкие [12].

СКВ поражает преимущественно женщин репродуктивного возраста, что объясняется модулирующим влиянием женских половых гормонов на иммунную систему [10, 83].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в понимании патогенеза заболевания и разработке эффективных таргетных методов лечения, позволяющих реализовать концепцию персонализированной терапии, СКВ продолжает оставаться в фокусе внимания многих исследователей.

Согласно современным представлениям, СКВ входит в группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний, основу патологического процесса которых составляет взаимное потенцирование аутоиммунитета и аутовоспаления [4, 86]. При этом нейтрофилы оказываются активно вовлечены в механизм ее развития [60]. Недавние открытия показали, что нейтрофилы и, в частности, внеклеточные ловушки нейтрофилов, которые они могут высвобождать при активации, могут играть центральную роль в иницировании и сохранении системных аутоиммунных нарушений, регулировать сложные воспалительные реакции, которые приводят к повреждению органов [93].

НЕЙТРОФИЛЫ: ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ФУНКЦИИ

Нейтрофилы (нейтрофильные гранулоциты) — наиболее многочисленная группа гранулоцитов человека и признаются важной составляющей эффекторных и регуляторных цепей, контролирующей иммунный ответ [1]. Согласно классическим представлениям, считалось, что средняя продолжительность жизни нейтрофилов в циркуляции коротка, составляя 8–12 часов. Однако недавние исследования опровергли данное утверждение, установив, что этот показатель составляет 5.4 суток, и такой временной период достаточен для формирования у клеток фенотипического и функционального разнообразия [3, 61, 71]. В связи с отсутствием в настоящее время общепринятой фенотипической классификации интерес представляют систематизированные данные о некоторых фенотипах нейтрофилов. В зависимости от функциональных свойств клеток автор выделяет иммуносупрессорные, стареющие, ангиогенные, связанные с атопией (аллергией), обратно мигрирующие, активированные нейтрофилы, нейтрофилы, экспрессирующие TCR $\alpha\beta$ (гетеродимер рецептора T-клеток, состоящий из двух трансмембранных гликопротеиновых цепей, α и β), гликопротеины,

обладающие способностью коэкспрессироваться с mPR3 (membrane-bound proteinase-3) [3]. Методом одноклеточного секвенирования РНК было продемонстрировано, что циркулирующие нейтрофильные гранулоциты человека представляют собой транскрипционно динамичные клетки, которые развиваются из относительно незрелых клеток (Nh0) через переходный фенотип (Nh1) в один из двух различных транскрипционных фенотипов, что определяется либо относительной неактивностью транскрипции (Nh2), либо высокой экспрессией генов, индуцируемых интерфероном (IFN) I типа (Nh3) [92]. Показана гетерогенность нейтрофилов на основе дифференциальной экспрессии мембранных белков, таких как ольфактомедин, CD177, CXCR4 + CD62L [87].

Участвуя в ответе организма на патогенные микроорганизмы и продукты распада тканей, нейтрофилы играют ключевую роль в реализации врожденного иммунитета [11]. В то же время они могут активироваться во время стерильного воспаления, например, в ответ на эндогенные лиганды и особенно молекулярные паттерны, связанные с повреждением тканей (DAMP) [62]. Функции нейтрофилов реализуются через механизм фагоцитоза, продукцию активных форм кислорода (АФК) и азота, высвобождение гранул, содержащих протеазы и антимикробные пептиды, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), секреции хемокинов и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 8 и фактор некроза опухоли α (TNF- α) [62]. Также описаны неклассические функции нейтрофильных гранулоцитов: участие в презентации антигенов; продукция IFN I типа; взаимодействие с естественными клетками-киллерами, дендритными клетками (DC), провоспалительными Th (T-helper) 17 лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, регуляторными T-лимфоцитами, B-клетками; секреция растворимого CEACAM8 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 8); выработка IL-10 [41, 74]. Эти данные позволяют предположить, что нейтрофилы являются связующим звеном между врожденным и приобретенным (адаптивным) иммунитетом [76], играя фундаментальную роль в иммунопатогенезе ревматических заболеваний [59].

ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ СКВ

В патогенезе СКВ участвуют как нейтрофилы костного мозга, так и клетки, находящиеся в циркуляции. Нейтрофилы костного мозга могут быть мощными источниками IFN I типа, B-клеточного активационного фактора (BAFF) и индуцирующего пролиферацию лиганда (APRIL), которые способствуют активации B- и T-клеток [80].

В периферической крови больных СКВ широко представлена субпопуляция провоспалительных нейтрофилов — гранулоциты низкой плотности (LDG) [18]. Их присутствие, а также уровни связаны с активностью заболевания и такими клиническими проявлениями, как васкулопатия, коронарный атеросклероз, поражения почек и кожи [43, 93]. LDG стимулируют продукцию IFN- γ и TNF- α CD4⁺-клетками и характеризуются повышенной способностью образовывать NETs [20, 75]. По мнению авторов, LDG, экспрессирующие маркер созревания CD10, по-видимому, обладают более высокой способностью к нетозу и фагоцитозу по сравнению с менее зрелыми CD10⁻ LDG [63].

В недавнем исследовании было продемонстрировано, что выделенные у пациентов с СКВ нейтрофилы нормальной плотности (NDG) имеют отчетливый функциональный фенотип, что позволяет им вносить отличный от LDG вклад в патогенез заболевания. Авторы отмечают, что функциональные различия нейтрофилов могут быть результатом дифференциальной экспрессии генов с участием микроРНК. Повышенная продукция IP-10 (IFN- γ -индуцируемый белок 10), APRIL и IL-21 NDG при СКВ позволяет предположить, что они могут модулировать Т-клеточные и гуморальные реакции. Напротив, в присутствии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора NDG продуцируют меньше воспалительных цитокинов и больше матриксной металлопротеиназы (ММП) 8 и лактоферрина, что предполагает их потенциальную регуляторную роль [50].

Нейтрофилы пациентов с СКВ содержат цитозольные гранулы, содержащие белки ORF1p, Rob60 (волчаночный аутоантиген), геликазу MOV10 (волчаночный аутоантиген), ZBP1, а также гибриды ДНК: РНК, которые исчезают при обработке клеток ORF2p-селективным ингибитором обратной транскриптазы. Эти макромолекулярные агрегаты, имеющие вирусоподобный состав и размер, могут сохраняться при разрушении нейтрофилов в результате реализации программ воспалительных путей клеточной гибели (процесса формирования NETs (NETosis) и пироптоза), в отличие от невоспалительного апоптоза. Внеклеточные гранулы ORF1p, вероятно, представляют собой форму, поглощаемую антигенпредставляющими клетками, что приводит к преобладанию аутоантител к ORF1p у пациентов с СКВ. Поскольку титры этих аутоантител выше у пациентов с активным процессом, авторы предполагают, что гранулы ORF1p высвобождаются из разрушающихся нейтрофилов преимущественно во время обострения заболевания [64].

Интерес представляют полученные методом масс-спектрометрии экспериментальные данные,

свидетельствующие, что индуцированные гомоцистеином паттерны посттрансляционных модификаций белков нейтрофилов связаны с сигнальными путями, задействованными при СКВ [87].

НЕЙТРОПЕНИЯ ПРИ СКВ

Нейтропению обычно определяют как аномально низкий уровень нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$. Это состояние является частым признаком СКВ, встречаясь у 50—60% пациентов. При этом в большинстве случаев диагностируется легкая ($1.0\text{--}1.5 \times 10^9/\text{л}$) нейтропения, умеренная ($0.5\text{--}1.0 \times 10^9/\text{л}$) — выявляется реже — в 17% наблюдений. Особую настороженность вызывает тяжелая нейтропения ($<0.5 \times 10^9/\text{л}$) с высоким риском присоединения оппортунистической инфекции, развивающаяся у небольшого числа пациентов [32].

Патогенез нейтропении при СКВ до конца не изучен. Предполагается, что в нем могут быть задействованы как гуморальный, так и клеточный механизмы иммунитета [32]. В качестве причин наблюдаемой при СКВ нейтропении называют образование антител непосредственно к лейкоцитам, нейтрализующих аутоантитела к факторам роста нейтрофилов и клеткам — предшественникам миелоидного ряда, супрессию костного мозга, участие нейтрофилов в процессах апоптоза и NETosis [7]. Кроме этого известно, что СКВ характеризуется образованием антител, опсонизирующих нейтрофилы для поглощения другими фагоцитирующими клетками [9, 81]. Однако этот механизм реализуется не во всех случаях. Более чем у 50% больных антинейтрофильные антитела выявляются при отсутствии нейтропении, что, по мнению авторов, может обуславливаться дефектами фагоцитарной системы, позволяющими опсонизированным клеткам дольше оставаться в кровотоке [2]. В литературе представлены данные о корреляции уровней нейтрофилов и антител к цитоплазматическому антигену SS-A(RO), а также о выявлении антител к гемопоэтическим стволовым клеткам (CD34⁺), что может сопровождаться ингибцией гемопоэза *in toto* [2, 23]. Снижение количества клеток-предшественников гранулоцитов/моноцитов в костном мозге также может быть связано с подавляющим влиянием Т-лимфоцитов [9, 95].

Опубликованы данные о наличии корреляции между снижением количества нейтрофилов периферической крови при СКВ и клиническими параметрами. Так, пациенты с низким уровнем нейтрофилов имели высокие показатели индекса почечной активности и индекса хронизации [57].

Наряду со снижением уровня нейтрофилов при СКВ наблюдаются изменения функциональных свойств этих форменных элементов.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ СКВ

Популяции нейтрофилов пациентов с СКВ претерпевают сопровождающиеся экспрессией специфических генов изменения, что отличает их от клеток здоровых людей. При СКВ нейтрофильные гранулоциты имеют признаки нарушения фагоцитарного клиренса, повышенного апоптоза, усиления аутофагии и аномального окислительного метаболизма [57, 93].

Заболевание характеризуется ассоциированным с нейтропенией снижением фагоцитарной способности нейтрофилов [80], что приводит к накоплению апоптотических клеток, являющихся потенциальным источником поддерживающих хроническое иммунное воспаление аутоантигенов [12].

Окислительная способность нейтрофилов при СКВ, как правило, патологически повышается [7]. У больных отмечается более высокий, в сравнении со здоровыми лицами, уровень удельной спонтанной продукции АФК, удельной пиковой и интегральной активности нейтрофилов. При этом радикал-продуцирующая активность клеток наиболее выражена у больных с наличием волчаночного нефрита, сопровождающегося нефротическим синдромом [8]. В то же время у некоторых пациентов с СКВ выявлено генетически контролируемое уменьшение внеклеточной продукции нейтрофилами АФК, что ведет к снижению функционального потенциала этих форменных элементов [67]. Надо отметить, что генерация нейтрофилами АФК, которая в норме имеет физиологическое значение, обеспечивая гибель клеток, при СКВ способствует повреждению эндотелия [15].

По данным литературы, связанные с нейтрофилами нарушения процесса фагоцитоза и регуляции продукции АФК ассоциируются с рассматриваемыми в качестве факторов риска развития СКВ вариантами генов ITGAM, NCF1, NCF2 [12, 45, 47, 67].

Взаимодействие нейтрофилов с тканевым окружением выходит за рамки стадии живой клетки, и тип гибели нейтрофилов определяет иммунные реакции и ремоделирование тканей в норме и при заболевании [21]. Существуют разнообразные формы гибели нейтрофилов, которые влекут за собой различные последствия для здоровья и болезней. На сегодняшний день описаны апоптоз, пироптоз, некроз, некроптоз аутофагических клеток, NETosis [26]. Апоптотические клетки могут быть удалены разными категориями фагоцитов посредством эффероцитоза. В качестве наиболее заметного сигнала типа «съешь меня» на их поверхности выступает фосфатидилсерин, который распознается различными рецепторами в фагоцитарном синапсе. Наряду с этим апоптотические нейтрофилы активируют дополнительные поверхностные сигналы:

аннексин-1 и калретикулин [21]. Известно, что при СКВ способность нейтрофилов распознаваться и удаляться по C1q /калретикулин/CD91-опосредованному апоптотическому пути снижается [80]. Во время не удаленные апоптотические нейтрофилы прогрессируют в сторону вторичного некроза [21]. Гибель нейтрофилов в результате некроза рассматривается в качестве пускового механизма воспаления [40], в то время как эффероцитоз апоптотических нейтрофилов макрофагами, наоборот, способствует его самоограничению и разрешению [3].

Нейтрофилы периферической крови пациентов с СКВ характеризуются усилением процесса аутофагии, что сопровождается повышением экспрессии связанного с аутофагией гена NIF1A (индуцируемого гипоксией фактора 1A) [57].

NETs ПРИ СКВ

С патогенезом СКВ тесно связано усиление образования NETs и нарушение механизмов их физиологического клиренса [31, 41, 82]. Так, плазма пациентов с СКВ способна индуцировать более выраженное высвобождение NETs нормальными нейтрофилами, чем плазма здоровых лиц, и высокие уровни NETs ассоциированы с повышенными уровнями антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), IFN [90]. Нейтрофилы, полученные от пациентов с СКВ, в отличие от нейтрофилов здоровых лиц, формируют NETs более активно [4].

NETs представляют собой сетевидные структуры, остов которых состоит из нитей деконденсированного хроматина, в том числе гистонов и ДНК. Эти нити имеют диаметр около 15–17 нм. На нитевидном каркасе фиксированы многочисленные скопления глобулярных структур диаметром около 50 нм. В их состав входят протеолитические ферменты (нейтрофильная эластаза, катепсин G, протеиназа 3, MMP 9), миелопероксидаза, кальгранулин, бактерицидные белки (BPI (белок, повышающий проницаемость), дефенсины, лактоферрин, пептид кателицидин LL-37 (антимикробный пептид с ангиогенной активностью), пентраксин 3, пептидогликан-распознающий белок-S), а также некоторые другие цитоплазматические и цитоскелетные молекулы [88]. Недавние исследования показали, что в NETs пациентов с СКВ, особенно в LDG-ассоциированных, также присутствуют РНК, которые могут оказывать провоспалительное действие на клетки-мишени, по крайней мере частично, за счет вовлечения Toll-подобных рецепторов (TLR) [19]. Помимо этого, NETs содержат биоактивные цитокины (например, IL-17a, IL-33), приводящие к тромбообразованию и выработке IFN- α у пациентов с СКВ [25].

В качестве триггеров NETosis выступают различные факторы инфекционной и неинфекционной

природы, включая перекись водорода, оксид азота, цитокины, аутоантитела, иммунные комплексы. Процесс запускается посредством вовлечения поверхностных рецепторов нейтрофилов (рецепторы цитокинов, Fc γ -рецепторы, TLR, DAMP, рецепторы комплемента C5aR, рецепторы аденозина A1 или A3), что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca²⁺, запуску мультимолекулярного ферментного комплекса NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) оксидазы (NOX) и/или активации митохондрий, образованию АФК, слиянию гранул нейтрофилов с ядром, активации белков клеточного цикла CDK (циклин-зависимая киназа) 4 и CDK6, цитруллинированию гистонов, разрушению ядерной и плазматической мембран с высвобождением NETs [93]. Наряду с NOX путем при СКВ выявлено NOX-независимое образование NETs [70]. Композицию NETs определяют сигнальные пути, опосредуемые протеинкиназой C и Raf/MERK/ERK (extracellular signal-regulated kinase) [4].

В качестве потенциальных индукторов NETs при СКВ рассматриваются аутоантитела к рибонуклеопротеину (RNP)±IFN- α , антитела к дсДНК, иммунные комплексы, циркулирующие нуклеосомы, IFN- α [49, 62]. NETosis, вызванный антителами к RNP, зависит от Fc γ RIIa, NADPH и TLR7. Блокада каждого из этих рецепторов приводит к прекращению высвобождения NETs [37]. Индукция NETosis антителами к дсДНК опосредуется молекулами воспалительного ответа и окислительного стресса иммунных и эндотелиальных клеток (сигнальными молекулами IFN I типа, цитокинами / хемокинами, перекисями). Также антитела к дсДНК (анти-дсДНК) могут напрямую индуцировать NETosis, связываясь с Fc-рецепторами нейтрофилов. При этом происходит увеличение уровней известных триггеров этого процесса, таких как пептидил-аргинин деиминаза (PAD) 4 типа, АФК и некоторые цитокины. У пациентов с СКВ формируется порочный круг, в котором непрерывная генерация анти-дсДНК прямо или косвенно поддерживает продукцию NETs, а их неадекватная элиминация способствует постоянному присутствию аутоантигенов для продукции анти-дсДНК [69]. RNP иммунный комплекс, обнаруженный при СКВ, инициирует образование NETs, способствуя выработке АФК митохондриями [56]. Авторами предложена модель биологической роли малой некодирующей РНК tRF-His-GTG-1, TLR8 и тромбоцитов в образовании / гиперактивации NETs. Согласно ей иммунные комплексы пациентов с СКВ индуцируют повышенную экспрессию tRF-His-GTG-1 в нейтрофилах, стимулируя активацию TLR8 и образование NETs, а также усиливают экспрессию tRF-His-GTG-1 в тромбоцитах с последующей ее передачей нейтрофилам посредством внеклеточных везикул, что усиливает исходное образование NETs [25].

На примере СКВ показано, что в формировании и высвобождении NETs, выработке воспалительных цитокинов в нейтрофилах участвует стресс эндоплазматического ретикулума, возникающий как следствие нарушения гомеостаза этой крупнейшей внутриклеточной органеллы. Данный процесс реализуется через сигнальные пути IRE1 α -XBP1 (inositol-requiring enzyme 1 α -X box binding protein 1) и CHOP (фактор транскрипции, участвующий в регуляции апоптоза) [56]. Сообщается, что в нейтрофилах, выделенных из крови пациентов с СКВ, была обнаружена повышенная активность IRE1 α . В нескольких мышечных моделях СКВ ингибирование IRE1 α снижало высвобождение NETs и задерживало прогрессирование заболевания [84].

При СКВ описаны генетические полиморфизмы, связанные с процессами дисрегуляции нейтрофилов, ведущими к увеличению образования NETs [24, 55, 65]. Мутации, приводящие к потере функции белка STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), усиливают спонтанный NETosis у пациентов с СКВ [39].

УЧАСТИЕ НЕЙТРОФИЛОВ И NETs В ПАТОГЕНЕЗЕ СКВ

Участие NETs в прогрессировании заболевания опосредуется макрофагами, В-клетками, Т-клетками, тромбоцитами, дендритными и эндотелиальными клетками, комплементом, а также представлением аутоантигенов, ослаблением эндотелий-зависимой вазодилатации [4, 30, 35, 62].

Повышенное образование NETs, так же как и снижение их клиренса, могут стимулировать активацию макрофагов, усиливая воспалительную реакцию [12, 51]. Сывороточный IL-26, также известный как опсонин ДНК, может связываться с NETs, переносить их в моноциты и индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов в STING (stimulator of interferon genes) и инфламмосом-зависимой манере [72]. Убиквитин, присутствующий в NETs, является одним из компонентов, регулирующих поток кальция в макрофагах посредством передачи сигналов CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4). Нарушения в механизмах интернализации NETs и внеклеточном пути убиквитинирования могут играть важную роль в развитии воспалительных реакций при СКВ [17].

По мере накопления в тканях NETs могут активировать В-лимфоциты и плазматоцитоподобные дендритные клетки через эндосомальные TLR и другие внутриклеточные сенсоры, активируя сигнальные пути, поддерживающие воспаление. При этом сигналинг усиливается связанными с ДНК иммуностимулирующими молекулами, такими как IL-33, HMGB1 (high-mobility group protein B1) и LL37 [93].

Известно, что NETs могут оказывать прямое влияние на генерацию аутоантител при СКВ. Механизм процесса заключается в проникновении содержащегося в них комплекса ДНК с LL-37 в эндосомальные компартменты В-клеток с последующей стимуляцией TLR9, что ведет к поликлональной активации В-лимфоцитов, специфической экспансии аутореактивных В-клеток памяти, которые продуцируют анти-LL-37-антитела [38].

Кроме того, резидентные нейтрофилы могут обеспечивать независимую от стимуляции TLR продукцию IFN I типа и способствовать аномальному развитию В-клеток в костном мозге. При этом повышаются уровни факторов выживания В-клеток BAFF и APRIL, происходит ингибирование раннего В-лимфопоэза. Снижение количества В-клеток-предшественников, попадающих в компартмент переходных клеток, может негативно отражаться на качестве их отбора и, как следствие, привлечению аутореактивных клонов в репертуар зрелых В-клеток [44, 68].

Согласно современным представлениям NETs считаются одним из потенциальных источников аутоантигенов и DAMP или даже сами могут рассматриваться в качестве DAMP. Как таковые они могут быть ключевыми эндогенными лигандами, участвующими в стерильном воспалении [62]. Посттрансляционные модификации компонентов NETs во время их сборки и обработки NET-связанных частиц, по-видимому, являются источником различных неопептидов [88].

Важную роль в формировании NETs играет цитруллинирование белков (гистонов, особенно H3 и H4, виментина, α -енолазы и др.). Считается, что данные цитруллинированные эпитопы имеют ключевое значение для распознавания NETs аутоантигенами. Однако, в недавнем исследовании были представлены данные, ставящие под сомнение это заключение. Показано, что, несмотря на частое выявление аутоантител против NETs в сыворотке крови больных СКВ, цитруллин-зависимые эпитопы, по-видимому, не играют основной роли в распознавании ими внеклеточных ловушек [28, 88]. Получено экспериментальное подтверждение, что PAD4-зависимая цитруллинирование белка и образование NETs не служат патогенетическими механизмами в развитии СКВ у мышей с мутациями гена A20, являющегося геном предрасположенности к данному заболеванию [89].

Цитруллирование белков является наиболее известным, но не единственным химическим изменением внутри NETs. Так, разрушение фиксированных в NET молекул протеазами гранулярного происхождения может приводить к образованию остаточных эпитопов [88]. В недавнем исследовании было высказано предположение, что антитела к NETs, относящиеся к иммуноглобулинам (Ig) G,

вероятно направлены на их белковые антигены, в то время как IgM ориентированы на ДНК [97].

Усиление генерации NETs при СКВ сопровождается ослаблением деградации этих структур. Молекулярные компоненты NETs и аутоантитела к ДНК могут образовывать комплексы с этой нуклеиновой кислотой, что делает их устойчивыми к ферментативному расщеплению дезоксирибонуклеазами [12, 52]. Недавно было показано, что белки AIM2 (absent in melanoma 2) и IFI16 (interferon gamma inducible protein 16) являются сеткой, которая связывает аутоантигены, защищая их от деградации дезоксирибонуклеазой I (DNase I) [14]. Сниженная секреция DNase1L3 и наличие соответствующих аутоантител заметно препятствуют деградации NETs у пациентов с СКВ [46].

Важная роль в патогенезе СКВ отводится IFN I типа [73]. Что касается NETs, то IFN- α стимулирует их выработку, а это, в свою очередь, запускает дальнейшую секрецию цитокина плазматоидными DC [49, 54].

По данным литературы, развитие волчаночного нефрита (ВН) связано с возрастанием экспрессии нейтрофил-специфических генов [16]. В качестве потенциального механизма его развития рассматривается избыточный NETosis. Представленные авторами результаты, касающиеся ассоциации между образованием NETs и ВН, носят противоречивый характер [6]. Интерес представляют данные, полученные в ходе крупного исследования когорты из 170-ти пациентов с СКВ в Бразилии, которые показывают, что высокие уровни NETs связаны с гломерулонефритом, феноменом Рейно и индексом SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [29]. Продемонстрировано наличие корреляции между дефицитом витамина С, увеличением образования NETs и повышением уровня IL-8 у детей с волчаночным нефритом [79]. Усиление аутофагии нейтрофилов при СКВ может индуцировать повышенное образование NETs, внося определенный вклад в повреждение тканей почечных клубочков [57]. Избыток содержащихся в гранулах нейтрофилов белков, таких как миелопероксидаза (МПО), эластаза, катепсин G, разрушает структуру клубочков при волчаночном нефрите [87]. Полученные группой ученых данные обосновывают возможность использования определения комплекса МПО-ДНК, являющегося характерным индикатором образования NETs, в качестве биомаркера для оценки активности поражения почек при СКВ [6].

Способность высвобождать внеклеточные ловушки позволяет рассматривать нейтрофилы как проатерогенные клетки [34]. Неконтролируемая выработка NETs, а также нарушение их деградации нуклеазами вызывает повреждение тканей, активирует систему свертывания крови, способствуя

образованию тромбов, ведет к эндотелиальной дисфункции [69]. NETs способствуют развитию тромбофилических состояний, таких как вторичный антифосфолипидный синдром, сопровождающий СКВ. В качестве механизмов авторами рассматриваются ингибирование ингибиторов пути тканевых факторов, активация тромбоцитов и прокоагулянтных факторов, индукция резистентности к активированному протеину С [27, 33]. Помимо этого, аутоантитела к компонентам NETs ухудшают их клиренс, опосредованный DNase I, усиливают активацию комплемента. Показано, что дефектный клиренс NETs может привести к активации системы комплемента при отложении остаточного фактора комплемента 1q (C1q) на NETs. Однако не только NETs-содержащие иммунные комплексы, но и свободные NETs способны связывать C1q и активировать каскад комплемента, что приводит к выработке анафилотоксина C5a. Сложное взаимодействие между компонентами комплемента,

медиаторами воспаления и белками коагуляции приводит к повреждению эндотелия, состоянию гиперкоагуляции, развитию тромботической микроангиопатии (рис. 1) [49, 62]. Развитию эндотелиальной дисфункции также способствует IFN I типа, выработку которого стимулируют NETs. Данный цитокин воздействует на эндотелий как непосредственно, так и через праймирование иммунных клеток [13].

Нейтрофилы и NETs способствуют формированию кожных повреждений при красной волчанке. Наличие активированного нейтрофильного инфильтрата на ранних и более поздних стадиях кожной красной волчанки является хорошо известным гистопатологическим признаком. Инфильтрация нейтрофильными клетками наблюдается при острой, буллезной, дискоидной форме поражений кожи, волчаночном панникулите [94]. По мнению авторов, нейтрофилы могут функционировать как переносчики сигналов повреждения (например,



Рис. 1. Механизм взаимодействия между активацией комплемента и иммуно-воспалительными реакциями. Активация комплемента сопровождается генерацией анафилотоксинов C3a и C5a и рекрутированием нейтрофилов. Активированные нейтрофилы образуют NETs, которые содержат компоненты, запускающие альтернативный путь с созданием воспалительной петли обратной связи. Наряду с этим комплекс мембранной атаки вызывает повреждение эндотелия с выделением воспалительных цитокинов, дополнительно стимулирующих NETosis. Повреждение эндотелиальных тканей приводит к выделению протромботических факторов, что усугубляется C5a-опосредованным высвобождением белков, способствующих гиперкоагуляции [48].

ультрафиолетового излучения) и мигрировать с кожи, находящейся на солнце, в почки, вызывая нефрит [60]. Недавние исследования выявили повышенное образование NETs в тканях кожи при волчаночном панникулите, острой и подострой красной волчанке [78, 94]. Они способствуют повреждению эпидермиса и сосудов кожи, запуская каскад воспалительных реакций в ответ на алармины. При этом происходит стимуляция макрофагов, что ведет к секреции IL-1 β и дальнейшей активации нейтрофилов. Петля положительной обратной связи между нейтрофилами и NETs способствует дальнейшему образованию NETs, которые воздействуют на кератиноциты. IL-33, содержащийся в NETs, индуцирует устойчивый IFN- α -ответ плазматических DC через рецептор ST2L. Также рассматривается роль протеаз нейтрофильного происхождения в усилении воспаления кожи за счет активации цитокинов семейства IL-36 [94].

Серьезным осложнением СКВ является фиброз легких. В развитии этого процесса участвуют NETs, способствующие эпителиально-мезенхимальному переходу в эпителиальных клетках легких. В пользу этого утверждения свидетельствуют результаты исследования *in vitro*, согласно которым стимуляция NETs значительно усиливает экспрессию α -SMA (alpha smooth muscle actin), белков Twist и Snail с одновременным снижением экспрессии белка E-кадгерина [58].

Неполная СКВ (нСКВ) относится к ранней стадии болезни, характеризующейся наличием симптомов, которых недостаточно для постановки диагноза СКВ. Однако до 57% пациентов с этой патологией прогрессируют до системной формы заболевания [53]. В недавнем исследовании было показано, что при нСКВ аналогично СКВ наблюдается дисфункция нейтрофильных клеток, включая более высокий уровень LDG и повышенное образование NETs [43].

Математическое моделирование патофизиологических процессов в настоящее время широко применяется в биомедицинских исследованиях. В разное время было предложено несколько моделей СКВ [22, 36, 42, 96]. Особое внимание заслуживает математическая модель, представляющая собой попытку описания некоторых из сложных процессов, развивающихся на начальной стадии СКВ до нарушения иммунной толерантности, приводящей к изменениям в гуморальном и адаптивном иммунном ответе. Данная модель направлена на изучение вклада NETosis в процесс инициации СКВ. Она демонстрирует, что повышенный выход продукции аутоантигенов в результате NETosis является достаточным условием для образования и поддержания апоптотических отходов и выработки аутоантигенов. Однако существуют случаи, когда выработка аутоантигена может сохраняться с течением времени конвергентным или колебательным образом,

несмотря на слабый выход ядерного материала из NETs [85].

АССОЦИИРОВАННЫЕ С NETs ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ СКВ

Перспективы терапевтических стратегий при СКВ находятся в том числе в плоскости воздействия на процессы, связанные с функционированием нейтрофилов. Учитывая, что высокие уровни NETs ассоциированы с активностью и разнообразными клиническими проявлениями заболевания, они рассматриваются в качестве возможной терапевтической мишени многими авторами. Направления фармакотерапии, ориентированной на снижение образования NETs, подробно описаны в статье [4]. В дополнение к представленным авторами данным приводим сведения, касающиеся этого вопроса, из более поздних публикаций. Так, тофацитиниб препятствует образованию NETs, способствуя регрессу эндотелиально-мезенхимального перехода в эпителиальных клетках легких, что имеет важное значение для лечения фиброза легких [58]. Таксифолин и гидроксихлорохин способствуют уменьшению образования NETs [43, 57, 77]. Ингибитор tRF-His-GTG-1 подавляет образование /гиперактивацию NETs, запускаемые иммунными комплексами [25]. Экзогенный рекомбинантный человеческий серпин В1 вариант С334А подавляет образование NETs, опосредованное иммунными комплексами, путем ингибирования химотрипсиноподобной протеазы [91]. Наряду с этим в литературе представлены результаты экспериментального исследования, в котором показано, что нежелательные явления, возникающие у пациентов с активной СКВ на фоне применения пульс-терапии метилпреднизолоном, связанные с нарушениями микроциркуляции, включая идиопатический остеонекроз головки бедренной кости, сопряжены с избыточным образованием NETs и пренилцистеиноксидазой 1. Эти данные могут лечь в основу разработки новых терапевтических стратегий для устранения побочных эффектов метилпреднизолонa [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с реализацией важных физиологических функций, участием в ответе организма на патогенные агенты и устранением продуктов распада тканевой, нейтрофилы обладают провоспалительным потенциалом. Изменения их функционального статуса, включая образование NETs, занимают важное место в патогенезе СКВ (рис. 2).

Выступая в качестве связующего звена между врожденным и приобретенным иммунитетом, опосредуя повреждение тканей, нейтрофилы вносят определенный вклад в формирование органной

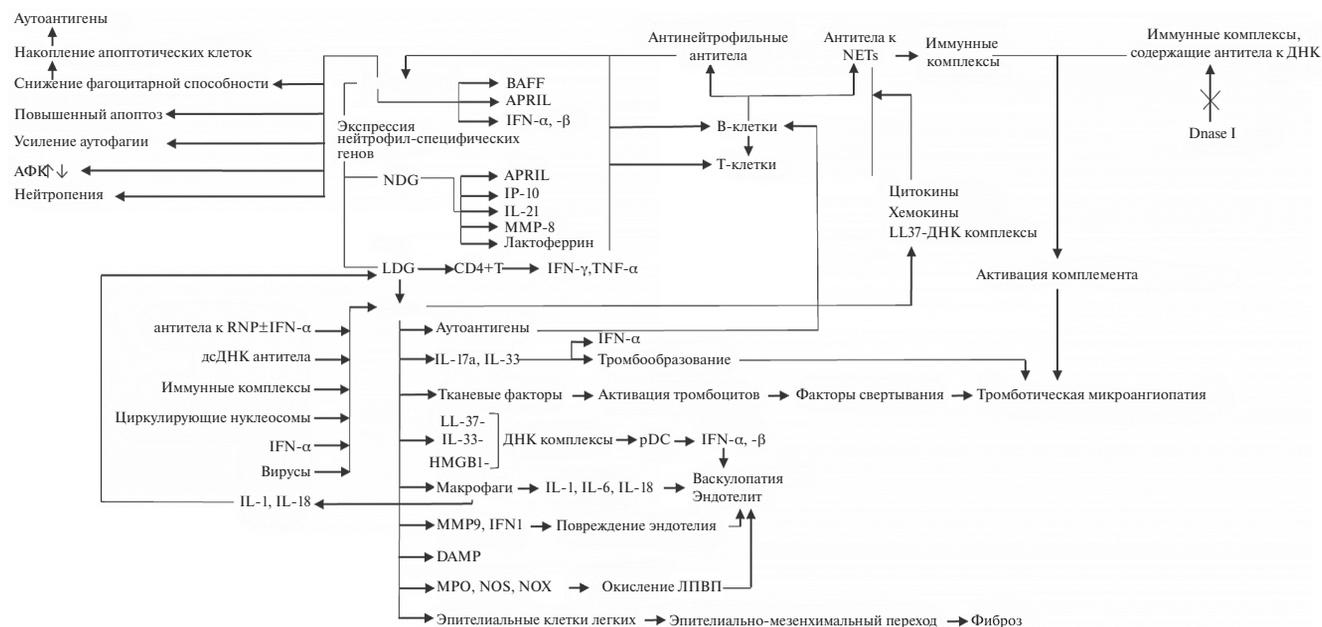


Рис. 2. Роль нейтрофилов в патогенезе СКВ [по 3, 78, в собственной модификации]. АФК – активные формы кислорода; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; дсДНК – двуспиральная ДНК; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; МРО – миелопероксидаза; APRIL – индуцирующий пролиферацию лиганд; BAFF – B cell-activating factor; DAMP – молекулярные паттерны, связанные с повреждением тканей; HMGB1 – high-mobility group protein B1; pDC – плазматические дендритные клетки; DNase I – дезоксирибонуклеаза I; IFN – интерферон; IL – интерлейкин; IP-10 – IFN- γ -индуцируемый белок 10; LDG – гранулоциты низкой плотности; LL-37 – антимикробный пептид; MMP – матриксная металлопротеиназа; NDG – гранулоциты нормальной плотности; NOS – синтаза оксида азота; NOX – NADPH-оксидаза; RNP – рибонуклеопротеин; TLR – Toll-подобные рецепторы; TNF- α – фактор некроза опухоли α .

патологии и клинических проявлений заболевания. Перспективы совершенствования терапии СКВ находятся в плоскости как углубления представлений о влиянии применяемых при данной патологии препаратов на процессы, связанные с функциональной активностью нейтрофилов, так и разработки новых фармакологических субстанций, способных контролировать провоспалительную активность этих клеток.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме № 122012100236-4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Беляева А.С., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В.* Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета // *Иммунология*. 2016. Т. 37. № 2. С. 129–133. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-2-129-133>
2. *Богданов А.Н., Тыренко В.В., Щербак С.Г.* Изменения системы крови при ревматических заболеваниях // *Вестник Российской*
3. *Долгушин И.И.* Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18. № 1. С. 30–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-30-37>
4. *Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Решетняк Т.М., Алексанкин А.П., Рубцов Ю.П.* Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний // *Научно-практическая ревматология*. 2023. Т. 61. № 5. С. 513–530. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-513-530>
5. *Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В.* Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра // *Терапевтический архив*. 2023. Т. 95. № 5. С. 365–374. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.05.202246>
6. *Решетняк Т.М., Нурбаева К.С., Пташник И.В. и др.* Нетоз при волчаночном нефрите // *Терапевтический архив*. 2024. Т. 96. № 5.

- C. 453–458.
<https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202699>
7. Смирнова Е.В., Краснова Т.Н., Проскурнина Е.В., Мухин Н.А. Роль дисфункции нейтрофилов в патогенезе системной красной волчанки // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 12. С. 110–113.
<https://doi.org/10.17116/terarkh20178912110-113>
 8. Смирнова Е.В., Проскурнина Е.В., Краснова Т.Н. Особенности функционального статуса нейтрофилов у больных волчаночным нефритом // Здоровье и образование в XXI в. 2017. Т. 19. № 12.
<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-277-280>
 9. Тасибекова Г.Т., Калиев Э.А., Кожжахметова А.Н. Особенности изменения гематологических показателей крови при системной красной волчанке. Обзор литературы // Ылым жэне Денсаулык сактау. 2020. Т. 22. № 5. С. 57–67.
<https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.5.005>
 10. Федорова Е.В., Матвеева Н.К., Ванько Л.В. и др. Клинико-иммунологическая характеристика беременных женщин с системной красной волчанкой // Акушерство и гинекология. 2013. № 12. С. 46–51.
 11. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. ГЭОТАР-Медиа. М. 2019. 328 с.
 12. Accapezzato D., Caccavale R., Paroli M.P. et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 7. P. 6578.
<https://doi.org/10.3390/ijms24076578>
 13. Ambler W.G., Kaplan M.J. Vascular damage in systemic lupus erythematosus // Nat. Rev. Nephrol. 2024. V. 20. P. 251–265.
<https://doi.org/10.1038/s41581-023-00797-8>
 14. Antiochos B., Trejo-Zambrano D., Fenaroli P. et al. The DNA sensors Aim2 and Ifi16 are SLE Autoantigens that bind neutrophil extracellular traps // Elife. 2022. V. 1. e72103.
<https://doi.org/10.7554/eLife.72103>
 15. Apel F., Zychlinsky A., Kenny E.F. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases // Nat. Rev. Rheumatol. 2018. V. 14. P. 467–475.
<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0039-z>
 16. Bancheureau R., Hong S., Cantarel B. et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients // Cell. 2016. V. 165. № 3. P. 551–565.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.008>
 17. Barrera-Vargas A., Gómez-Martín D., Carmona-Rivera C. et al. Differential ubiquitination in NETs regulates macrophage responses in systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. 2018. V. 77. № 6. P. 944–950.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212617>
 18. Bashant K.R., Aponte A.M., Randazzo D. et al. Proteomic, biomechanical and functional analyses define neutrophil heterogeneity in systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. 2021. V. 80. № 2. P. 209–218.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218338>
 19. Blanco L.P., Wang X., Carlucci P.M. et al. RNA Externalized by Neutrophil Extracellular Traps Promotes Inflammatory Pathways in Endothelial Cells // Arthritis Rheumatol. 2021. V. 73. № 12. P. 2282–2292.
<https://doi.org/10.1002/art.41796>
 20. Boeltz S., Amini P., Anders H.J. et al. To NET or not to NET: current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps // Cell. Death. Differ. 2019. V. 26. P. 395–408.
<https://doi.org/10.1038/s41418-018-0261-x>
 21. Brostjan C., Oehler R. The role of neutrophil death in chronic inflammation and cancer // Cell. Death. Discov. 2020. V. 6. № 26.
<https://doi.org/10.1038/s41420-020-0255-6>
 22. Budu-Grajdeanu P., Schugart R.C., Friedman A. et al. Mathematical framework for human SLE nephritis: disease dynamics and urine biomarkers // Theor. Biol. Med. Model. 2010. V. 7. P. 14.
<https://doi.org/10.1186/1742-4682-7-14>
 23. Capsoni F., Sarzi-Puttini P., Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia // Arthritis. Res. Ther. 2005. V. 7. № 5. P. 208–214.
<https://doi.org/10.1186/ar1803>
 24. Chang H.H., Dwivedi N., Nicholas A.P., Ho I.C. The W620 Polymorphism in PTPN22 Disrupts Its Interaction With Peptidylarginine Deiminase Type 4 and Enhances Citrullination and NETosis // Arthritis Rheumatol. 2015. V. 67. № 9. P. 2323–2334.
<https://doi.org/10.1002/art.39215>
 25. Chen Y.M., Tang K.T., Liu H.J. et al. tRF-His-GTG-1 enhances NETs formation and interferon- α production in lupus by extracellular vesicle // Cell. Commun. Signal. 2024. V. 22.

- № 1. P. 354.
<https://doi.org/10.1186/s12964-024-01730-7>
26. *Dąbrowska D., Jabłońska E., Iwaniuk A., Garley M.* Many Ways – One Destination: Different Types of Neutrophils Death // *Int. Rev. Immunol.* 2019. V. 38. № 1. P. 18–32.
<https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1540616>
 27. *De Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M.* NETosis, complement, and coagulation: A triangular relationship // *Cell. Mol. Immunol.* 2019. V. 16. P. 19–27.
<https://doi.org/10.1038/s41423-018-0024-0>
 28. *De Bont C., Pruijn G.J.M.* Citrulline is not a major determinant of autoantibody reactivity to neutrophil extracellular traps // *Philos. Trans. R Soc. Lond B Biol Sci.* 2023. V. 378. № 1890. P. 20220249.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0249>
 29. *Delabio Auer E., Bumiller-Bini Hoch V., Borges da Silva E. et al.* Association of neutrophil extracellular trap levels with Raynaud’s phenomenon, glomerulonephritis and disease index score in SLE patients from Brazil // *Immunobiology.* 2024. V. 229. № 3. P. 152803.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2024.152803>
 30. *Dömer D., Walther T., Möller S. et al.* Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils // *Frontiers in Immunology.* 2021. V. 12. P. 636954.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636954>
 31. *Euler M., Hoffmann M.H.* The double-edged role of neutrophil extracellular traps in inflammation // *Biochemical Society Transactions.* 2019. V. 47. № 6. P. 1921–1930.
<https://doi.org/10.1042/BST20190629>
 32. *Fayyaz A., Igoe A., Kurien B.T. et al.* Haematological manifestations of lupus // *Lupus. Sci. Med.* 2015. V. 3. № 2(1). e000078.
<https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000078>
 33. *Foret T., Dufrost V., du Mont L.S. et al.* A new pro-thrombotic mechanism of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid syndrome: Impact on activated protein C resistance // *Rheumatology.* 2022. V. 61. P. 2993–2998.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab853>
 34. *Fousert E., Toes R., Desai J.* Neutrophil extracellular traps (NETs) take the central stage in driving autoimmune responses // *Cells.* 2020. V. 9. P. 915. <https://doi.org/10.3390/cells9040915>
 35. *Fresneda A.M., McLaren Z., Wright H.L.* Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same foe different M.O. // *Frontiers in Immunology.* 2021. V. 12. P. 649693.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649693>
 36. *Gao X., He J., Sun X., Li F.* Dynamically modeling the effective range of IL-2 dosage in the treatment of systemic lupus erythematosus // *iScience.* 2022. V. 25. № 9. P. 104911.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104911>
 37. *Garcia-Romo G.S., Caielli S., Vega B. et al.* Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus // *Sci. Transl. Med.* 2011. V. 3. № 73. 73ra20.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001201>
 38. *Gestermann N., Di Domizio J., Lande R. et al.* Netting neutrophils activate autoreactive B cells in lupus // *J. Immunol.* 2018. V. 200. № 10. P. 3364–3371.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700778>
 39. *Goel R.R., Nakabo S., Dizon B.L.P. et al.* Lupus-like autoimmunity and increased interferon response in patients with STAT3-deficient hyper-IgE syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. V. 147. P. 746–749.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.024>
 40. *Grecian R., Whyte M.K. B., Walmsley S.R.* The role of neutrophils in cancer // *Br. Med. Bull.* 2018. V. 128. № 1. P. 5–14.
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldy029>
 41. *Haidar Ahmad A., Melbouci D., Decker P.* Polymorphonuclear neutrophils in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: more complicated than anticipated // *Immuno.* 2022. V. 2. P. 85–103.
<https://doi.org/10.3390/immuno2010007>
 42. *Hao W., Rovin B.H., Friedman A.* Mathematical model of renal interstitial fibrosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 39. P. 14193–14198.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1413970111>
 43. *Henning S., Reimers T., Abdulahad W. et al.* Low density granulocytes and neutrophil extracellular trap formation are increased in incomplete systemic lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford), keae300.* 2024.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae300>
 44. *Herrero-Cervera A., Soehnlein O., Kenne E.* Neutrophils in chronic inflammatory diseases // *Cell. Mol. Immunol.* 2022. V. 19. № 2. P. 177–191.
<https://doi.org/10.1038/s41423-021-00832-3>

45. *Hom G., Graham R.R., Modrek B. et al.* Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358. P. 900–909. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707865>
46. *Huang J., Mao T., Zhang J. et al.* Decreased DNase1L3 secretion and associated antibodies induce impaired degradation of NETs in patients with sporadic SLE // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2024. V. 40. № 1. P. 43–50.
47. *Jacob C.O., Eisenstein M., Dinauer M.C. et al.* Lupus-associated causal mutation in neutrophil cytosolic factor 2 (NCF2) brings unique insights to the structure and function of NADPH oxidase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. P. E59–E67. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113251108>
48. *Java A., Apicelli A.J., Liszewski M.K. et al.* The complement system in COVID-19: friend and foe? // *JCI. Insight.* 2020. V. 6. № 5(15). e140711. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711>
49. *Java A., Kim A.H.J.* The Role of Complement in Autoimmune Disease-Associated Thrombotic Microangiopathy and the Potential for Therapeutics // *The Journal of Rheumatology.* 2023. V. 50. № 6. P. 730–740. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220752>
50. *Jog N.R., Wagner C.A., Aberle T. et al.* Neutrophils isolated from systemic lupus erythematosus patients exhibit a distinct functional phenotype // *Front Immunol.* 2024. V. 15. 1339250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339250>
51. *Kahlenberg J.M., Carmona-Rivera C., Smith C.K., Kaplan M.J.* Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages // *J. Immunol.* 2013. V. 190. P. 1217–1226. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202388>
52. *Kubota T.* An Emerging Role for Anti-DNA Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus // *Int J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 22. P. 16499. <https://doi.org/10.3390/ijms242216499>
53. *Lambers W.M., Westra J., Bootsma H., de Leeuw K.* From incomplete to complete systemic lupus erythematosus: a review of the predictive serological immune markers // *Semin. Arthritis. Rheum.* 2021. V. 51. P. 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.006>
54. *Lande R., Ganguly D., Facchinetti V. et al.* Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus // *Sci. Transl. Med.* 2011. V. 3. 73ra19. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001180>
55. *Li D., Matta B., Song S. et al.* IRF5 genetic risk variants drive myeloid-specific IRF5 hyperactivation and presymptomatic SLE // *JCI Insight.* 2020. V. 5. e124020. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124020>
56. *Li H.Y., Huang L.F., Huang X.R. et al.* Endoplasmic Reticulum Stress in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis: Potential Therapeutic Target // *J. Immunol. Res.* 2023. P. 7625817. <https://doi.org/10.1155/2023/7625817>
57. *Li M., Weng L., Yu D. et al.* Increased formation of neutrophil extracellular traps induced by autophagy and identification of autophagy-related biomarkers in systemic lupus erythematosus // *Exp. Dermatol.* 2024. V. 33. № 1. e14881. <https://doi.org/10.1111/exd.14881>
58. *Lin H., Liu J., Li N. et al.* NETosis promotes chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus and COVID-19 // *Clin. Immunol.* 2023. V. 254. P. 109687. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109687>
59. *Liu Y., Kaplan M.J.* Neutrophils in the Pathogenesis of Rheumatic Diseases: Fueling the Fire // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2021. V. 60. № 1. P. 1–16. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08816-3>
60. *Ma S., Jiang W., Zhang X., Liu W.* Insights into the pathogenic role of neutrophils in systemic lupus erythematosus // *Cur.r Opin. Rheumatol.* 2023. V. 35. № 2. P. 82–88. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000912>
61. *Manz M.G., Boettcher S.* Emergency granulopoiesis // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. V. 14. P. 302–314. <https://doi.org/10.1038/nri3660>
62. *Melbouci D., Ahmad A.H., Decker P.* Neutrophil extracellular traps (NET): not only antimicrobial but also modulators of innate and adaptive immunities in inflammatory autoimmune diseases // *RMD Open.* 2023. V. 9. № 3. e003104. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003104>
63. *Mistry P., Nakabo S., O'Neil L. et al.* Transcriptomic, epigenetic, and functional analyses implicate neutrophil diversity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2019. V. 116. № 50. P. 25222–25228. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908576116>
64. *Moadab F., Sohrabi S., Wang X. et al.* Subcellular location of L1 retrotransposon-encoded ORF1p,

- reverse transcription products, and DNA sensors in lupus granulocytes // *Mob. DNA*. 2024. V. 15. № 1. P. 14.
<https://doi.org/10.1186/s13100-024-00324-x>
65. *Odqvist L., Jevnikar Z., Riise R. et al.* Genetic variations in A20 DUB domain provide a genetic link to citrullination and neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. V. 78. P. 1363–1370.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215434>
66. *Ogawa H., Yokota S., Hosoi Y. et al.* Methylprednisolone pulse-enhanced neutrophil extracellular trap formation in mice with imiquimod-induced lupus-like disease, resulting in ischaemia of the femoral head cartilage // *Lupus. Sci. Med.* 2023. V. 10. № 2. e001042.
<https://doi.org/10.1136/lupus-2023-00104>
67. *Olsson L.M., Johansson A.C., Gullstrand B. et al.* A single nucleotide polymorphism in the NCF1 gene leading to reduced oxidative burst is associated with systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. V. 76. P. 1607–1613.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211287>
68. *Palanichamy A., Bauer J.W., Yalavarthi S. et al.* Neutrophil mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine SLE // *J. Immunol.* 2014. V. 192. № 3. P. 906–918.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302112>
69. *Patiño-Trives A.M., Pérez-Sánchez C., Pérez-Sánchez L. et al.* Anti-dsDNA Antibodies Increase the Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus Promoting a Distinctive Immune and Vascular Activation // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021. V. 41. № 9. P. 2417–2430.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.315928>
70. *Pieterse E., Rother N., Yanginlar C. et al.* Cleaved N-terminal histone tails distinguish between NADPH oxidase (NOX)-dependent and NOX-independent pathways of neutrophil extracellular trap formation // *Ann Rheum Dis.* 2018. V. 77. № 12. P. 1790–1798.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213223>
71. *Pillay J., den Braber I., Vrisekoop N. et al.* In vivo labeling with $^2\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days // *Blood*. 2010. V. 116. P. 625–627.
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-259028>
72. *Poli C., Augusto J.F., Dauvé J. et al.* IL-26 confers proinflammatory properties to extracellular DNA // *J Immunol.* 2017. V. 198. № 9. P. 3650–3661.
73. *Psarras A., Wittmann M., Vital E.M.* Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022. V. 18. № 10. P. 575–590.
<https://doi.org/10.1038/s41584-022-00826-z>
74. *Puga I., Cols M., Barra C.M. et al.* B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen // *Nat. Immunol.* 2012. V. 13. P. 170–80.
<https://doi.org/10.1038/ni.2194>
75. *Rahman S., Sagar D., Hanna R.N. et al.* Low-density granulocytes activate T cells and demonstrate a non-suppressive role in systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. V. 78. P. 957–966.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214620>
76. *Rosales C.* Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity // *J. Leukoc Biol.* 2020. V. 108. № 1. P. 377–396.
<https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>
77. *Rysenga C.E., May-Zhang L., Zahavi M. et al.* Taxifolin inhibits NETosis through activation of Nrf2 and provides protective effects in models of lupus and antiphospholipid syndrome // *Rheumatology (Oxford)*. 2024. V. 63. № 7. P. 2006–2015.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead547>
78. *Safi R., Al-Hage J., Abbas O. et al.* Investigating the presence of neutrophil extracellular traps in cutaneous lesions of different subtypes of lupus erythematosus // *Exp. Dermatol.* 2019. V. 28. № 11. P. 1348–1352.
<https://doi.org/10.1111/exd.14040>
79. *Santiworakul C., Saisorn W., Siripen N. et al.* Interleukin-8 and neutrophil extracellular traps in children with lupus nephritis and vitamin C deficiency // *Pediatr Nephrol.* 2024. V. 39. № 4. P. 1135–1142.
<https://doi.org/10.1007/s00467-023-06189-1>
80. *Smith C.K., Kaplan M.J.* The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus // *Current Opinion in Rheumatology*. 2015. V. 27. № 5. P. 448–453.
<https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000197>
81. *Starkebaum G., Price T.H., Lee M.Y. et al.* Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 1978. V. 21.

- P. 504–512.
<https://doi.org/10.1002/art.1780210503>
82. *Stojkov D., Gigon L., Peng S. et al.* Physiological and pathophysiological roles of metabolic pathways for NET formation and other neutrophil functions // *Frontiers in Immunology*. 2022. V. 13. P. 826515.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.826515.826515>
83. *Sukhikh G.T., Safronova V.G., Vanko L.V. et al.* Phagocyte activity in the peripheral blood of pregnant women with systemic lupus erythematosus and in the cord blood of their newborns // *Int. J. Rheum Dis*. 2017. V. 20. № 5. P. 597–608.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.13085>
84. *Sule G., Abuaita B.H., Steffes P.A. et al.* Endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 α propels neutrophil hyperactivity in lupus // *The Journal of Clinical Investigation*. 2021. V. 131. № 7. P. 2021. e137866.
<https://doi.org/10.1172/JCI137866>
85. *Suvandjjeva V., Tsacheva I., Santos M. et al.* Modelling the Impact of NETosis During the Initial Stage of Systemic Lupus Erythematosus // *Bull Math Biol*. 2024. V. 86. № 6. P. 66.
<https://doi.org/10.1007/s11538-024-01291-3>
86. *Szekanecz Z., McInnes I.B., Schett G. et al.* Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021. V. 17. № 10. P. 585–595.
<https://doi.org/10.1038/s41584-021-00652-9>
87. *Thimmappa P.Y., Nair A.S., D'silva S. et al.* Neutrophils display distinct post-translational modifications in response to varied pathological stimuli // *International Immunopharmacology*. 2024. V. 132. P. 111950.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111950>
88. *Trofimenko A.S., Mozgovaya E.E., Bedina S.A., Spasov A.A.* Ambiguities in neutrophil extracellular traps. Ongoing concepts and potential biomarkers for rheumatoid arthritis: A narrative review // *Current Rheumatology Reviews*. 2021. V. 17. № 3. P. 283–293.
<https://doi.org/10.2174/1573397116666201221113100>
89. *Van Damme K.F.A., Hertens P., Martens A. et al.* Protein citrullination and NET formation do not contribute to the pathology of A20/TNFAIP3 mutant mice // *Sci Rep*. 2023. V. 13. № 1. P. 17992.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-45324-8>
90. *Van der Linden M., van den Hoogen L.L., Westerlaken G.H.A. et al.* Neutrophil extracellular trap release is associated with antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome // *Rheumatology (Oxford)*. 2018. V. 57. № 7. P. 1228–1234.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key067>
91. *Wang T., Rathee A., Pemberton P.A., Lood C.* Exogenous serpin B1 restricts immune complex-mediated NET formation via inhibition of a chymotrypsin-like protease and enhances microbial phagocytosis // *J. Biol. Chem*. 2024. V. 300. № 8. P. 107533.
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107533>
92. *Wigerblad G., Cao Q., Brooks S. et al.* Single-cell analysis reveals the range of transcriptional States of circulating human neutrophils // *J. Immunol*. 2022. V. 209. P. 772–782.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200154>
93. *Wigerblad G., Kaplan M.J.* Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases // *Nat. Rev. Immunol*. 2023. V. 23. P. 274–288.
<https://doi.org/10.1038/s41577-022-00787-0>
94. *Yamamoto T.* Role of neutrophils in cutaneous lupus erythematosus // *J. Dermatol*. 2024. V. 51. № 2. P. 180–184.
<https://doi.org/10.1111/1346-8138.17036>
95. *Yamasaki K., Niho Y., Yanase T.* Granulopoiesis in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 1983. V. 26. № 516–521.
<https://doi.org/10.1002/art.1780260410>
96. *Yazdani A., Bahrami F., Pourgholaminejad A. et al.* A biological and a mathematical model of SLE treated by mesenchymal stem cells covering all the stages of the disease // *Theor Biosci*. 2023. V. 142. № 2. P. 167–179
<https://doi.org/10.1007/s12064-023-00390-4>
97. *Zuo Y., Navaz S., Tsodikov A. et al.* Anti-neutrophil extracellular trap antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking clinical database and repository // *Arthritis Rheumatol*. 2023. V. 75. P. 1407–1414.
<https://doi.org/10.1002/art.42489>

Neutrophils: Importance in the Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis

E. E. Mozgovaya^{1, *}, S. A. Bedina^{1, 2}, A. S. Trofimenko¹, S. S. Spitsina^{1, 2},
M. A. Mamus¹, I. A. Zborovskaya¹

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy", Volgograd, 400138 Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia

*E-mail: nauka@pebma.org

Abstract — The review summarizes the modern scientific data concerning the neutrophils participation in the development of systemic lupus erythematosus (SLE) pathological processes. Acting as a link between innate and adaptive immunity, they play a fundamental role in the SLE immunopathogenesis. The review considers the phenotypic diversity and functions of these granulocytes. The features of changes in the qualitative and quantitative composition of their population in SLE are shown. The disease is characterized by impaired autophagy, phagocytosis, production of reactive oxygen species and neutrophil clearance. The process of formation of neutrophil extracellular traps (NETs) is of great importance. The mathematical model aimed at studying its contribution to the process of SLE initiation is proposed. Changes in the functional properties of neutrophils, the NETs formation contribute to the development of thrombophilic conditions, endothelial dysfunction, damage to the vessels, kidneys, lungs, and skin. Therapeutic strategies that allow influencing the associated with the functioning of neutrophils processes have potential in terms of increasing the disease treatment effectiveness.

Keywords: systemic lupus erythematosus; pathogenesis; neutrophils; neutropenia; neutrophil extracellular traps