

# Роль нейтрофилов при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Воркель Е.Н.<sup>1,2</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит (ААВ) является потенциально опасным аутоиммунным заболеванием и характеризуется некротизирующим воспалением мелких кровеносных сосудов. В патогенезе ААВ как врожденный, так и адаптивный иммунитет тесно связан с функцией нейтрофилов. Изучение патогенетических механизмов активации нейтрофилов при ААВ может послужить предпосылкой для разработки более точных и современных методов лабораторной диагностики, а также новых подходов к лечению, направленных на нейтрофилы. В обзоре представлен анализ исследований, в которых рассматриваются вопросы активации нейтрофилов при ААВ.

**Ключевые слова:** ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит; нейтрофилы; NETоз; нейтрофильные внеклеточные ловушки.

**Контакты:** Евгения Николаевна Воркель; [evgenya.harlamova@yandex.ru](mailto:evgenya.harlamova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Воркель ЕН, Решетняк ТМ, Лиля АМ. Роль нейтрофилов при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Современная ревматология. 2024;18(6):90–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-90-97

## *The role of neutrophils in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies* *Vorkel E.N.<sup>1</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (AAV) is a potentially dangerous autoimmune disease characterized by necrotizing inflammation of small blood vessels. In the pathogenesis of AAV, both innate and adaptive immunity are closely linked to neutrophil function. The study of the pathogenetic mechanisms of neutrophil activation in AAV may serve as a prerequisite for the development of more accurate and modern methods of laboratory diagnostics as well as new treatment approaches targeting neutrophils. The review presents an analysis of studies addressing the issue of neutrophil activation in AAV.

**Keywords:** vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies; neutrophils; NETosis; neutrophil extracellular traps.

**Contact:** Evgeniya Nikolaevna Vorkel; [evgenya.harlamova@yandex.ru](mailto:evgenya.harlamova@yandex.ru)

**For reference:** Vorkel EN, Reshetnyak TM, Lila AM. The role of neutrophils in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):90–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-90-97

Ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулит (ААВ) характеризуется некротизирующим воспалением мелких сосудов и сопровождается выработкой аутоантител к компонентам цитоплазмы нейтрофилов (НФ), в частности к протеиназе 3 (ПР3) или миелопероксидазе (МПО) [1–3]. В число ААВ входят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. ААВ обусловлен сложными иммуноопосредованными нарушениями, при которых повреждение тканей является результатом взаимодействия инициирующего воспалительного процесса и хронического аутоиммунного ответа. В патогенезе ААВ как врожденный, так и адаптивный иммунитет тесно связан с функцией НФ. Потеря

толерантности к одному из двух белков нейтрофильных гранул (ПР3 или МПО) приводит к выработке АНЦА [4]. Дальнейшая АНЦА-опосредованная активация НФ вызывает повреждение органов и тканей. Наиболее часто и серьезно поражаются почки и легкие с развитием широкого спектра патологических изменений, включая быстро прогрессирующий гломерулонефрит и диффузное альвеолярное кровоотечение [5].

Оценка активности, а также прогнозирование рецидивов и осложнений у пациентов с ААВ остаются сложной задачей. Стандартная терапия глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами продемонстрировала впечатляющие результаты при ААВ. Однако не решены такие важные проблемы, как уменьшение частоты рецидивов и развития сопутствующих

заболеваний, уменьшение токсичности иммуносупрессантов, обеспечение стероидсберегающего эффекта и улучшение долгосрочного прогноза.

В настоящем обзоре анализируются наиболее значимые работы, посвященные активации НФ при ААВ. Более глубокое изучение патофизиологии этих заболеваний позволит идентифицировать новые биомаркеры для диагностики, оценки активности и выявления повреждения органов при ААВ, а также станет ключом к созданию перспективных подходов к лечению ААВ и оптимизации прогноза у таких пациентов.

### НФ

НФ – это самые распространенные белые кровяные клетки миелоидного происхождения, составляющие большинство циркулирующих лейкоцитов (50–70%), их особенностью является гетерогенность и пластичность [6]. НФ образуются в костном мозге в процессе гранулопоэза и затем попадают в кровотоки, где циркулируют 1–8 ч (при воспалении они могут находиться в крови более 5 дней). Присутствующие в кровотоке НФ могут быть условно разделены на две группы: свободно циркулирующие и маргинальные (занимающие краевое положение в сосудах, в непосредственном контакте с эндотелиальными клетками). По мере старения на НФ увеличивается экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 (C-X-C chemokine receptor 4), что способствует проникновению клеток в периферические ткани (преимущественно в селезенку, легкие и печень), там они находятся в течение нескольких дней [7, 8]. Стареющие НФ подвергаются фагоцитозу макрофагами. У здоровых людей число НФ в крови составляет  $2-7 \cdot 10^9$ /л. Организм обеспечивает постоянство этого показателя. Однако во время инфекции выработка НФ может увеличиваться в 10 раз.

НФ являются частью врожденной иммунной системы и первыми реагируют на инфекцию [6]. При воспалении происходит быстрое высвобождение НФ из костного мозга в кровь. Если воспаление продолжается, из костного мозга высвобождаются более незрелые НФ, что называется «сдвигом влево». Эти незрелые клетки чаще всего представляют собой палочкоядерные НФ, однако при сильном воспалительном стимуле могут наблюдаться и более молодые формы, такие как метамелоциты, миелоциты и даже более ранние формы. Миграция НФ из сосудистого русла в очаг инфекции происходит под действием цитокинов и хемотаксических факторов. Этот процесс обычно включает перекачивание, активацию и адгезию к эндотелиальным клеткам [6]. Он является результатом взаимодействия между различными рецепторами, экспрессируемыми на НФ, и лигандами, экспрессируемыми на эндотелии сосудов.

Защита организма активированными НФ от патогенов происходит посредством нескольких механизмов [9]. НФ в качестве «профессиональных» фагоцитов уничтожают патогены путем фагоцитоза. После дегрануляции НФ выделяются бактерицидные белки, содержащиеся в трех типах гранул (см. таблицу) [10, 11]. Активация никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы (НАДФ-оксидазы) приводит к массовой генерации активных форм кислорода (АФК), которые помогают уничтожать патогены как внутри, так

и вне клеток. Кроме того, НФ вырабатывают воспалительные цитокины и хемокины, которые привлекают и активируют другие типы иммунных клеток. Наконец, существует еще один антимикробный механизм, который заключается в высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек – NETs (neutrophil extracellular traps) [9, 11].

### NETs и NETоз

В 2004 г. V. Brinkmann и соавт. [12] обнаружили, что активированные НФ могут высвобождать хроматин и гранулярные белки, которые вместе образуют внеклеточные волокна, связывающие грамположительные и грамотрицательные бактерии, – NETs. Они представляют собой сетчатые структуры, состоящие из внеклеточных волокон ДНК, цитруллинированных гистонов и гранулярных белков, таких как МПО, ПРЗ, нейтрофильная эластаза (НЭ), катепсин G (CG), кальпротектин (КЛП) и др. [13, 14]. Поскольку образование NETs сопровождается гибелью клеток, этот процесс получил название «NETоз». В NETозе выделяют две принципиально различающиеся формы: суицидальную (классическую) и витальную (прижизненную) [14]. В случае суицидального NETоза НФ погибает, что делает термин «NETоз» более подходящим для описания этого явления. При витальном NETозе жизнеспособность и эффекторные функции НФ сохраняются, поэтому предпочтительнее использовать термин «формирование NETs». Деградация NETs происходит в процессе фагоцитоза их макрофагами, они также разрушаются ДНКазой I, которая расщепляет хроматин [15].

Стимулами, индуцирующими образование NETs, являются патогены (бактерии, вирусы, грибы и простейшие), а также липополисахариды (ЛПС) бактериальной клеточной стенки. Кроме того, активировать NETоз могут «стерильные» стимулы: антитела и иммунные комплексы, цитокины: интерлейкин (ИЛ) 8, ИЛ17, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), а также хемокины, кристаллы мочевой кислоты и пирофосфата кальция [14]. В экспериментах *in vitro* для индукции NETоза часто используют форболовые эфиры (в частности, форболмиристан-ацетат, ФМА), кальциевые (иономицин, A23187) и калиевые (нигерицин) ионофоры [14].

В течение многих лет НФ считались короткоживущей гомогенной группой клеток, специализирующихся на борьбе с патогеном. Но исследования последних лет показали, что НФ, благодаря своим фенотипическим особенностям, вовлечены в неинфекционное, «стерильное» воспаление [11, 16]. Неконтролируемая активация НФ, избыточное формирование и/или замедленная элиминация NETs ассоциируются с дисрегуляцией врожденного и приобретенного иммунного ответа [17]. НФ могут напрямую презентировать антигены CD4+ Т-клеткам, участвовать в коммуникации между естественными киллерами, дендритными клетками, моноцитами,

Типы нейтрофильных гранул [10, 11]  
Types of neutrophil granules [10, 11]

| Тип гранул               | Белок  |
|--------------------------|--|
| Азурофильные, первичные  | МПО, бактерицидный/повышающий проницаемость белок, дефензины, НЭ, ПРЗ и CG                     |
| Специфические, вторичные | Щелочная фосфатаза, лизоцим, НАДФ-оксидаза, коллагеназа, лактоферрин, гистаминаза, кателицидин |
| Третичные                | Катепсин, желатиназа и коллагеназа   |

макрофагами, Т-хелперами (Th17), Т-регуляторными клетками, а также в синтезе интерферона типа I, ИЛ10, ИЛ8 и ФНО $\alpha$  [11, 18]. Кроме того, НФ стимулируют дифференцировку В-клеток и выработку аутоантител посредством фактора, активирующего В-клетки (B cell-activating factor, BAFF), также известного как стимулятор В-лимфоцитов (B lymphocyte stimulator, BLyS) [19]. Это подчеркивает важную роль НФ и NETs в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, включая ААВ [11, 20].

### Роль НФ в патогенезе ААВ

ААВ представляет собой модель болезни НФ. Последние играют ключевую роль в патогенезе ААВ, поскольку являются как мишенью для АНЦА, так и эффекторными клетками, ответственными за повреждение эндотелия [4, 11, 20–27]. Основными антигенами-мишенями для АНЦА являются гранулярные белки азурофильных гранул НФ – PR3 или МПО. ААВ развивается в результате потери иммунологической толерантности Т- и В-клеток к этим нейтрофильным белкам [4].

На рисунке<sup>1</sup> показана схема патогенеза ААВ. Дендритные клетки презентуют антигены, полученные от патогенов, например вирусов, наивным Т-клеткам. Взаимодействие с трансформирующим фактором роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ) и ИЛ6 приводит к дифференцировке этих Т-клеток в Th17, которые вырабатывают ИЛ17а. Впоследствии ИЛ17а стимулирует выработку макрофагами ФНО $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$ , которые действуют как основные праймирующие факторы.

Одновременно С5а-компонент комплемента, образующийся при активации альтернативного пути комплемента патогенами, связывается с рецептором С5а на НФ, что также способствует их стимуляции. Далее под действием этих провоспалительных стимулов (ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , С5а) или ЛПС происходит экспрессия аутоантигенов (PR3/МПО) на поверхности НФ [4, 21–26]. Это так называемый прайминг НФ, или предварительная подготовка НФ к активации. Аутоантигены презентуются дендритными клетками CD4+ Т-клеткам, которые через ИЛ21 и BAFF стимулируют В-клетки. BAFF продуцируется активированными НФ, его уровень повышен у пациентов с ААВ [28]. Это позволяет предположить, что взаимодействие между BAFF и его рецепторами на аутореактивных В-клетках и плазмочитах приводит к развитию аутоиммунитета. После истощения В-клеток BAFF может способствовать рецидиву, стимулируя восстановление аутореактивных В-клеток.

Существует два типа взаимодействия между АНЦА и НФ. Один включает связь Fab-фрагмента АНЦА с PR3 или МПО на «праймированных» НФ, что вызывает образование иммунных комплексов. В то же время область фрагмента (Fc) АНЦА связывается с рецептором Fc $\gamma$  на НФ. Таким образом, взаимодействие АНЦА как с аутоантигеном (МПО или PR3), так и с Fc $\gamma$ -рецептором на поверхности цитокин-праймированных и С5а-праймированных НФ способствует чрезмерной активации НФ, что приводит к их дегрануляции с высвобождением воспалительных цитокинов, АФК, литических ферментов. Кроме того, компоненты дегрануляции НФ активируют компоненты комплемента С3 и С5, что снова запускает альтернативный путь активации комплемента [29].

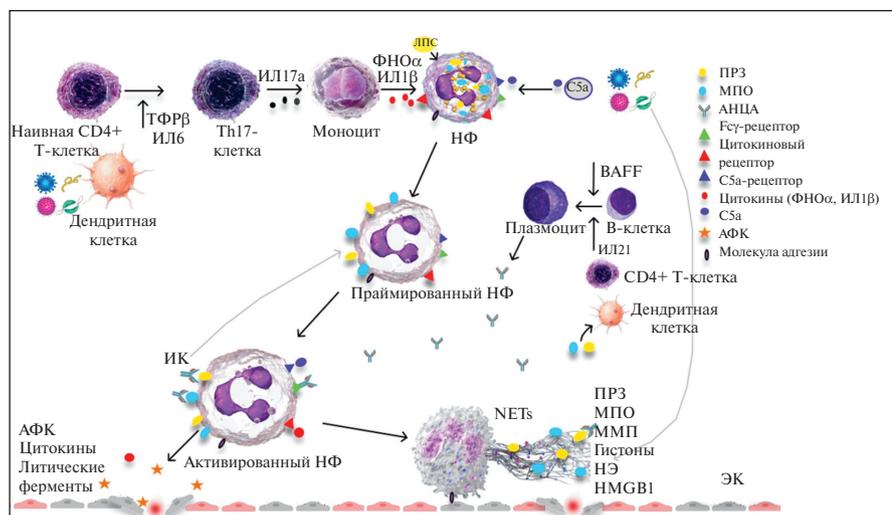
После активации НФ происходит избыточное формирование NETs [4, 21–26]. Процесс NETоза включает высвобождение кальция из эндоплазматического ретикула НФ, сборку комплекса НАДФ-оксидазы, образование АФК [30]. За этими событиями следует МПО-зависимая миграция НЭ из первичных гранул в ядро, где она расщепляет гистоны, вызывая деконденсацию хроматина [31]. АФК инициируют активацию пептидил-аргининдезаминазы 4 (ПАД4), которая участвует в цитруллировании гистонов и тем самым опосредует деконденсацию хроматина [32]. В конечном счете ядерная и гранулярная мембраны разрушаются под влиянием НЭ и МПО, что приводит к смешиванию деконденсированного хроматина и гранулярных белков в цитоплазме с последующим высвобождением NETs из клетки и лизисом НФ [33].

При ААВ возникает порочный круг продукции АНЦА [4, 21–26]. Иммунные комплексы могут дополнительно увеличивать экспрессию аутоантигенов на поверхности НФ связывания с АНЦА. Избыточное количество NETs также усиливает продукцию АНЦА, так как в их составе идентифицированы аутоантигены (МПО и PR3), которые презентуются дендритными клетками CD4+ Т-клеткам для стимуляции В-лимфоцитов [34]. Образованные аутоантитела связываются с поверхностью НФ, что может дополнительно способствовать их активации. Это усиливает воспалительную реакцию и активацию адаптивной иммунной системы, что свидетельствует о тесной связи между воспалением и аутоиммунитетом.

Активированные НФ локализуются в микрососудистом русле, это опосредовано молекулой адгезии интегрином и воздействием хемокинов. АНЦА усиливают контакт между НФ и эндотелиальными клетками (ЭК) через  $\beta_2$ -интегрины и рецептор 2 СХС-хемокина (CXCR2). Прилипшие НФ вызывают повреждение эндотелия под действием высвобождающихся АФК, литических ферментов, NETs. NETs, индуцированные АНЦА, высвобождают гистоны и матриксную металлопротеиназу (ММП), которые вызывают деструкцию ЭК. МПО способствует выработке хлорноватистой кислоты *in vitro*, стимулируя окислительное повреждение эндотелия. Все эти процессы приводят к некротизирующему воспалению сосудов микроциркуляции, в результате которого высвобождаются провоспалительные цитокины и молекулярные фрагменты, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [35]. DAMPs, такие как белок группы высокой мобильности В1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1), участвуют в образовании АНЦА-индуцированных NETs посредством взаимодействия с Toll-подобными рецепторами (TLR) 2, TLR4 и рецептором конечных продуктов расширенного гликирования (Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE), и этот процесс зависит от НАДФ-оксидазы [36]. HMGB1 может инициировать активацию НФ, увеличивая транслокацию антигенов АНЦА на мембрану НФ, и праймированные НФ могут дополнительно индуцироваться АНЦА, что приводит к дыхательному взрыву и дегрануляции. При блокировании TLR4 и RAGE происходит значительное снижение транслокации АНЦА-антигенов и дегрануляции НФ, вызванной HMGB1 [37].

Появились сведения об участии семафоринов (SEMA) в воспалительном процессе [39]. SEMA – растворимые и свя-

<sup>1</sup>Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net>



Патогенез ААВ. ИК – иммунные комплексы (по [23, 38] в модификации авторов)  
 Pathogenesis of AAV. ИК – immune complexes (according to [23, 38],  
 modified by the authors)

занные с мембраной белки, которые первоначально были идентифицированы как направляющие молекулы, отвечающие за свертывание конусов роста аксонов и участвующие в развитии нервной системы [40]. По данным D. Ito и соавт. [40], некоторые SEMA также участвуют в различных фазах иммунных реакций, как физиологических, так и патологических. Это так называемые иммунные семафорины, такие как SEMA3A, 3E, 4A, 4D, 6D и 7A. Некоторые SEMA регулируют активацию или дифференцировку иммунных клеток, в то время как другие управляют перемещением иммунных клеток. В частности SEMA7A экспрессируется в эритроцитах и способствует тромбовоспалению [41]. Взаимодействие SEMA IV класса D (SEMA4D) с плексином В2 на ЭК регулирует воспалительную активацию НФ, ингибируя образование NETs за счет снижения продукции АФК [42]. SEMA4D представляет собой трансмембранный белок НФ. Его экспрессия на клеточной поверхности НФ снижена у пациентов с ААВ, что является следствием протеолитического расщепления мембранного SEMA4D при активации НФ [42]. При этом уровень растворимого SEMA4D в сыворотке крови повышен и коррелирует с показателями активности ААВ [42]. Рекombинантный плексин В2 подавляет активацию НФ через внутриклеточный домен SEMA4D и ингибирует вызванный патогеном или АНЦА-индуцированный окислительный взрыв и образование NETs [42].

У пациентов с ААВ наблюдается увеличение количества провоспалительных НФ – гранулоцитов низкой плотности (ГНП) [43–45]. Это название образовано от метода их выделения путем центрифугирования в градиенте плотности. ГНП представлены как зрелыми, так и незрелыми НФ и отличаются от НФ нормальной плотности [43–44]. Они с большей вероятностью продуцируют NETs и вызывают развитие микрососудистого тромбоза и повреждение органов [46].

Механизмы внесосудистого повреждения тканей включают экстравазацию воспалительных лейкоцитов и образование гранул, которые могут представлять аутоантигены Т-клеткам, продуцировать провоспалительные цитокины и АНЦА *in situ* [27].

Стоит отметить, что существуют различия между васкулитом, ассоциированным с МПО-АНЦА, и васкулитом, связанным с PR3-АНЦА, в отношении потери иммунологической толерантности, вовлеченных подтипов НФ и механизмов повреждения эндотелия [4, 21, 47]. Это приводит к развитию различных патологических и клинических признаков. Васкулит, ассоциированный с МПО-АНЦА, с большей вероятностью обусловлен гломерулосклерозом и интерстициальным фиброзом легких, в отличие от васкулита, ассоциированного с PR3-АНЦА, для которого характерно гранулематозное поражение верхних и нижних дыхательных путей [47]. С учетом этих данных в последнее время обсуждается вопрос о классификации больных с ААВ не по клиническому фенотипу (ГПА, МПА или ЭГПА), а на основе серологии АНЦА (PR3-АНЦА- или МПО-АНЦА-ассоциированный васкулит), которые связаны с предрасполагающими генетическими факторами риска, гранулематозным заболеванием, профилями цитокинов, реакцией на терапию ритуксимабом и клиническими исходами [47, 48]. Это обеспечивает более точный и индивидуальный подход к характеристике ААВ.

### Маркеры НЕТоза

Общепринятых стандартных методов диагностики и исследования НЕТоза, пригодных для применения в клинической практике, не разработано. Для оценки НЕТоза можно использовать прямые и непрямые методы. К прямым методам относят различные варианты микроскопии (электронные и световую) и проточную цитометрию с модификациями, которая позволяет выявлять основные компоненты NETs в цельной крови [12]. Вместо дорогостоящих методов проточной цитометрии могут быть применены более чувствительные, высокоспецифичные иммуноферментные тесты (иммуноферментный анализ, ИФА) в качестве непрямого метода [7]. Несмотря на некоторые сложности со стандартизацией результатов, ИФА является одним из самых актуальных, объективных количественных методов мониторинга NETs. В непрямом методе оцениваются уровни продуктов НЕТоза в крови – цитруллинированного гистона 3 (цит-Н3), комплекса МПО-ДНК, комплекса НЭ-ДНК, свободно циркулирующих ДНК, сывороточного КЛП.

Об активации НФ и усиленном образовании NETs у пациентов с ААВ свидетельствует повышение в сыворотке крови уровня маркеров НЕТоза [25, 49–51], таких как комплекс МПО-ДНК [51], комплекс НЭ-ДНК [25], цит-Н3 [51], КЛП [49]. Получены неоднозначные данные о корреляции продуктов НЕТоза с активностью ААВ. В работе D. Soderberg и соавт. [50], у 93 больных с ААВ были обнаружены высокие уровни остатков NETs при высокой активности заболевания и большем количестве НФ по сравнению с таковыми у пациентов в стадии ремиссии и у здоровых лиц контрольной группы. В другом исследовании уровни маркеров НЕТоза, в частности МПО-ДНК, цит-Н3, не коррелировали

с активностью ААВ [51]. Эти данные согласуются с сообщением D. Michailidou и соавт. [25], которые не обнаружили различий в уровнях комплексов НЭ-ДНК у пациентов в стадии ремиссии и у пациентов с обострением ААВ. Различия в популяциях больных, размерах выборки и статусе АНЦА-позитивности, скорее всего, могут объяснить противоречивые результаты этих исследований. Уровни NETs, по-видимому, не являются надежным маркером активности заболевания при ААВ, но они могут указывать на хроническое низкоинтенсивное воспаление, которое способно привести к повреждению органов, описанному при системной красной волчанке (СКВ) [52, 53].

Другим важным маркером активации НФ является сывороточный КЛП, или S100A8/A9 и S100A12 [54]. Этот белок высвобождается активированными НФ во время воспаления. Сигнальными путями, через которые действует КЛП, являются TLR4 и RAGE, что приводит к индукции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ8 и ИЛ23, хемокинов и молекул адгезии, усиливающих воспалительную реакцию и вызывающих адгезию лейкоцитов к эндотелию [55]. Было показано, что у больных ААВ с высокой активностью заболевания повышены уровень циркулирующего в крови КЛП, а также его экспрессия на поверхности НФ [56–58]. Кроме того, даже в стадии ремиссии у пациентов с ААВ увеличивается уровень сывороточного КЛП, что указывает на субклиническую активность заболевания, связанную с активацией НФ [49, 59].

Высокая экспрессия NETs также отмечалась в биоптатах пораженных органов. Иммуноокрашивание с флуоресцентной меткой образцов биопсии почек у больных ААВ выявило присутствие NETs в зонах воспаления, вокруг участков фибриноидного некроза и вдоль стенок междольковых артерий [50, 60]. Образование NETs у пациентов с МПО-ААВ тесно связано с отложением МПО в клубочках почек [61]. NETs присутствуют и в нервной системе [62], и в легочных капиллярах [63]. Фрагменты NETs обнаружены в сосудистых тромбах [64] у пациентов с МПА. Это позволяет предположить, что образование NETs участвует в повреждении сосудов и активации иммунной системы при ААВ.

Повышенный уровень маркеров НЕТоza у пациентов с ААВ может объясняться не только чрезмерным образованием NETs, но и снижением их элиминации в результате подавления активности ферментов, обеспечивающих разрушение внеклеточной ДНК [25]. D. Michailidou и соавт. [25] выявили снижение деградации NETs при ГПА и МПА, схожее с описанным при СКВ [65] и ревматоидном артрите (РА) [66]. При СКВ нарушение деградации NETs вызвано присутствием ингибитора ДНКазы I и антител к NETs [67]. У пациентов с ААВ были обнаружены значительно более высокие уровни ДНКазы I, чем у здоровых лиц контрольных групп [51]. Хотя и было отмечено повышение концентрации ДНКазы I в активной стадии ААВ по сравнению с ремиссией, существенной

разницы в активности ДНКазы I между этими двумя стадиями не наблюдалось [51]. Это свидетельствует о том, что на уровень NETs могут влиять не только активность и концентрация ДНКазы I, но, возможно, и другие механизмы, действующие при нарушении баланса между образованием и деградацией NETs.

Можно предположить, что маркеры НЕТоza могут быть использованы для прогнозирования рецидива ААВ на ранних стадиях и это позволит избежать значительного повреждения органов, улучшить прогноз у таких больных. Результаты некоторых исследований показывают, что сывороточный КЛП является прогностическим биомаркером последующего ухудшения функции почек и рецидивов у пациентов с ремиссией или низкой активностью ААВ [58, 59].

Последствия чрезмерного высвобождения NETs особенно пагубны для заболеваний легких [24]. Как было продемонстрировано *in vitro* компоненты NETs (ДНК, гистоны, МПО) способствуют активации фибробластов легких и их дифференцировке в фенотип миофибробластов, что, вероятно, опосредовано направленным действием НЭ [24]. M. Negreiros и L.F. Flores-Suarez [68] предположили, что NETs-ассоциированные белки могут действовать как медиаторы развития фиброза за счет модификации состава внеклеточного матрикса, повышения уровня коллагена, остеопонтина и фибронектина. NETs-ассоциированные белки увеличивают количество и активность фибробластов и профибротических цитокинов и ингибируют апоптоз фибробластов.

Активация НФ и избыточное образование NETs также тесно связаны с формированием иммунного тромбоза у пациентов с ААВ. NETs высвобождают тканевый фактор, инициирующий внутренний путь свертывания крови [69]. НЭ и МПО, высвобождаемые NETs, могут еще больше повышать свертываемость крови за счет элиминации естественных антикоагулянтов, ингибитора пути тканевого фактора и тромбомодулина [70]. Эти изменения могут объяснить высокую частоту венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ААВ, особенно в период активного заболевания [25, 48, 71].

### Заключение

За последнее десятилетие были изучены многогранные функции НФ. Полученные данные могут быть использованы для создания новых терапевтических стратегий при аутоиммунных заболеваниях. Исследования в этой области имеют фундаментальное значение для понимания механизмов и последствий индуцированного НФ повреждения. Дальнейшее исследование роли НФ в патогенезе ААВ будет способствовать созданию новых таргетных терапевтических средств, а также совершенствованию методов лабораторной диагностики заболевания, а следовательно, и улучшению прогноза при ААВ.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.  
2. Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики си-

стемных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Терапевтический архив. 2018;90(5):13-21.  
[Beketova TV. Diagnostic algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated

systemic vasculitis. *Tерапевтический архив.* 2018;90(5):13-21. (In Russ.).  
3. Новиков ПИ, Семенкова ЕН, Моисеев СВ. Современная номенклатура системных васкулитов. Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(1):70-74.

- [Novikov PI, Semenkov EN, Moiseev SV. Modern nomenclature od systemic vasculitides. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;22(1):70-74. (In Russ.)].
4. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.
  5. Oristrell J, Loureiro-Amigo J, Solans R, et al. Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns. *Clin Exp Immunol*. 2021 Feb;203(2):209-218. doi: 10.1111/cei.13530.
  6. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):159-75. doi: 10.1038/nri3399.
  7. Авдеева АС, Алексанкин АП. Нетоз нейтрофилов: методы лабораторной оценки и роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024;69(5):206-214. [Avdeeva AS, Aleksankin AP. NETosis: assessment methods and role in the pathogenesis of systemic autoimmune rheumatic diseases (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024;69(5):206-214. (In Russ.)].
  8. Wigerblad G, Cao Q, Brooks S, et al. Single-Cell Analysis Reveals the Range of Transcriptional States of Circulating Human Neutrophils. *J Immunol*. 2022 Aug 15;209(4):772-782. doi: 10.4049/jimmunol.2200154.
  9. Shafqat A, Khan JA, Alkachem AY, et al. How Neutrophils Shape the Immune Response: Reassessing Their Multifaceted Role in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 18;24(24):17583. doi: 10.3390/ijms242417583.
  10. Sheshachalam A, Srivastava N, Mitchell T, et al. Granule protein processing and regulated secretion in neutrophils. *Front Immunol*. 2014 Sep 19;5:448. doi: 10.3389/fimmu.2014.00448.
  11. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ и др. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, et al. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023; 61(5):513-530. (In Russ.)].
  12. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. doi: 10.1126/science.1092385.
  13. Sorensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps — the dark side of neutrophils. *J Clin Invest*. 2016 May 2;126(5):1612-20. doi: 10.1172/JCI84538.
  14. Воробьева НВ, Черняк БВ. Нетоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия*. 2020;85:1383-97. [Vorob'eva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biokhimiya*. 2020;85:1383-97. (In Russ.)].
  15. Hakkim A, Füllrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 25;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107.
  16. Silvestre-Roig C, Fridlender ZG, Glogauer M, Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):565-583. doi: 10.1016/j.it.2019.04.012.
  17. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020 Jul;108(1):377-396. doi: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.
  18. Bert S, Nadkarni S, Perretti M. Neutrophil-T cell crosstalk and the control of the host inflammatory response. *Immunol Rev*. 2023 Mar;314(1):36-49. doi: 10.1111/imr.13162.
  19. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):545-52. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and april in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(5):545-52. (In Russ.)].
  20. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023 May;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0.
  21. Ge S, Zhu X, Xu Q, et al. Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: Mechanisms and implications for management. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 23;13:957660. doi: 10.3389/fphar.2022.957660.
  22. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 3;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319.
  23. Walulik A, Lysak K, Blazkiewicz M, et al. The Role of Neutrophils in ANCA-Associated Vasculitis: The Pathogenic Role and Diagnostic Utility of Autoantibodies. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 7;24(24):17217. doi: 10.3390/ijms242417217.
  24. d'Alessandro M, Conticini E, Bergantini L, et al. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis and Interstitial Lung Disease: A Scoping Review. *Life (Basel)*. 2022 Feb 20;12(2):317. doi: 10.3390/life12020317.
  25. Michailidou D, Kuley R, Wang T, et al. Neutrophil extracellular trap formation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated and large-vessel vasculitis. *Clin Immunol*. 2023 Apr;249:109274. doi: 10.1016/j.clim.2023.109274.
  26. Shiratori-Aso S, Nakazawa D. The involvement of NETs in ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol*. 2023 Sep 14;14:1261151. doi: 10.3389/fimmu.2023.1261151.
  27. Aymonnier K, Amsler J, Lamprecht P, et al. The neutrophil: A key resourceful agent in immune-mediated vasculitis. *Immunol Rev*. 2023 Mar;314(1):326-356. doi: 10.1111/imr.13170.
  28. Bader L, Koldingsnes W, Nossent J. B-lymphocyte activating factor levels are increased in patients with Wegener's granulomatosis and inversely correlated with ANCA titer. *Clin Rheumatol*. 2010 Sep;29(9):1031-5. doi: 10.1007/s10067-010-1526-z.
  29. Brilland B, Garnier AS, Chevailler A, et al. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. *Autoimmun Rev*. 2020 Jan;19(1):102424. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102424.
  30. Gupta AK, Giaglis S, Hasler P, Hahn S. Efficient neutrophil extracellular trap induction requires mobilization of both intracellular and extracellular calcium pools and is modulated by cyclosporine A. *PLoS One*. 2014 May 12;9(5):e97088. doi: 10.1371/journal.pone.0097088.
  31. Tessarz P, Kouzarides T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Nov;15(11):703-8. doi: 10.1038/nrm3890.
  32. Wang Y, Li M, Stadler S, et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J Cell Biol*. 2009 Jan 26;184(2):205-13. doi: 10.1083/jcb.200806072.
  33. Metzler KD, Goosmann C, Lubojemska A, et al. A myeloperoxidase-containing complex regulates neutrophil elastase release and actin dynamics during NETosis. *Cell Rep*. 2014 Aug 7;8(3):883-96. doi: 10.1016/j.celrep.2014.06.044.
  34. Sun XJ, Li ZY, Chen M. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatol Immunol Res*. 2023 Apr 18;4(1):11-21. doi: 10.2478/rir-2023-0003.
  35. Mucoz LE, Lauber K, Schiller M, et al. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 May;6(5):280-9. doi: 10.1038/nrrheum.2010.46.
  36. Ma YH, Ma TT, Wang C, et al. High-mobility group box 1 potentiates antineutrophil cytoplasmic antibody-inducing neutrophil extracellular traps formation. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 6;18:2. doi: 10.1186/s13075-015-0903-z.
  37. Wang C, Wang H, Chang DY, et al. High mobility group box 1 contributes to anti-neutrophil cytoplasmic antibody-induced neutrophils activation through receptor for advanced glycation end products (RAGE) and Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 18;17(1):64. doi: 10.1186/s13075-015-0587-4.
  38. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):123. doi: 10.1038/s41584-019-0168-z.
  39. Kuklina E. Semaphorin 4D as a guidance

- molecule in the immune system. *Int Rev Immunol.* 2021;40(4):268-273. doi: 10.1080/08830185.2021.1905807.
40. Ito D, Nojima S, Kumanoogoh A. The role of semaphorin family in immune systems. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2014;37(1):1-10. doi: 10.2177/jsci.37.1.
41. Hong L, Li F, Tang C, et al. Semaphorin 7A promotes endothelial to mesenchymal transition through ATF3 mediated TGF- $\beta$ 2/Smad signaling. *Cell Death Dis.* 2020 Aug 10;11(8):695. doi: 10.1038/s41419-020-02818-x.
42. Nishide M, Nojima S, Ito D, et al. Semaphorin 4D inhibits neutrophil activation and is involved in the pathogenesis of neutrophil-mediated autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1440-1448. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210706.
43. Ui Mhaonaigh A, Coughlan AM, Dwivedi A, et al. Low Density Granulocytes in ANCA Vasculitis Are Heterogeneous and Hypo-Responsive to Anti-Myeloperoxidase Antibodies. *Front Immunol.* 2019 Nov 7;10:2603. doi: 10.3389/fimmu.2019.02603.
44. Jones BE, Herrera CA, Agosto-Burgos C, et al. ANCA autoantigen gene expression highlights neutrophil heterogeneity where expression in normal-density neutrophils correlates with ANCA-induced activation. *Kidney Int.* 2020 Sep;98(3):744-757. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.037.
45. Lipka S, Ostendorf L, Schneider U, et al. Increased levels of immature and activated low density granulocytes and altered degradation of neutrophil extracellular traps in granulomatosis with polyangiitis. *PLoS One.* 2023 Mar 15;18(3):e0282919. doi: 10.1371/journal.pone.0282919.
46. Montaldo E, Lusito E, Bianchessi V, et al. Cellular and transcriptional dynamics of human neutrophils at steady state and upon stress. *Nat Immunol.* 2022 Oct;23(10):1470-1483. doi: 10.1038/s41590-022-01311-1.
47. Arnold S, Kitching AR, Witko-Sarsat V, et al. Myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol.* 2024 May;6(5):e300-e313. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00025-0.
48. Kronbichler A, Leierer J, Shin JJ, et al. Association of Pulmonary Hemorrhage, Positive Proteinase 3, and Urinary Red Blood Cell Casts With Venous Thromboembolism in Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov;71(11):1888-1893. doi: 10.1002/art.41017.
49. Michailidou D, Duvvuri B, Kuley R, et al. Neutrophil activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis and large-vessel vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2022 Jun 29;24(1):160. doi: 10.1186/s13075-022-02849-z.
50. Soderberg D, Kurz T, Motamedi A, et al. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Nov;54(11):2085-94. doi: 10.1093/rheumatology/kev217.
51. Wang H, Sha LL, Ma TT, et al. Circulating Level of Neutrophil Extracellular Traps Is Not a Useful Biomarker for Assessing Disease Activity in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *PLoS One.* 2016 Feb 3;11(2):e0148197. doi: 10.1371/journal.pone.0148197.
52. Moore S, Juo HH, Nielsen CT, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps Regarding Patients at Risk of Increased Disease Activity and Cardiovascular Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2020 Nov 1;47(11):1652-1660. doi: 10.3899/jrheum.190875.
53. Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Лиля АМ. Нетоз в патогенезе антифосфолипидного синдрома и системной красной волчанки. Современная ревматология. 2021;15(5):96-102. [Nurbaeva KS, Reshetnyak TM, Lila AM. Netosis in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):96-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-96-102.
54. Manfredi M, Van Hoovels L, Benucci M, et al. Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2023 May;22(5):103295. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295.
55. Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Apr;242(8):859-873. doi: 10.1177/1535370216681551.
56. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2013 Jun;83(6):1150-8. doi: 10.1038/ki.2013.2.
57. Anton-Pampols P, Martinez Valenzuela L, Fernandez Lorente L, et al. Combining neutrophil and macrophage biomarkers to detect active disease in ANCA vasculitis: a combinatory model of calprotectin and urine CD163. *Clin Kidney J.* 2022 Dec 7;16(4):693-700. doi: 10.1093/ckj/sfac257.
58. Romand X, Pacllet MH, Chuong MV, et al. Serum calprotectin and renal function decline in ANCA-associated vasculitides: a post hoc analysis of MAINRITSAN trial. *RMD Open.* 2023 Oct;9(4):e003477. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003477.
59. Martinez Valenzuela L, Draibe J, Quero Ramos M, et al. Calprotectin as a smoldering activity detection tool and renal prognosis biomarker in ANCA associated vasculitis. *PLoS One.* 2018 Oct 22;13(10):e0205982. doi: 10.1371/journal.pone.0205982.
60. Yoshida M, Sasaki M, Sugisaki K, et al. Neutrophil extracellular trap components in fibrinoid necrosis of the kidney with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Kidney J.* 2013 Jun;6(3):308-12. doi: 10.1093/ckj/sft048.
61. O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA, et al. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1030-46. doi: 10.1038/ki.2015.202.
62. Takeuchi H, Kawasaki T, Shigematsu K, et al. Neutrophil extracellular traps in neuropathy with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2017 Apr;36(4):913-917. doi: 10.1007/s10067-017-3546-4.
63. Matsuda Y, Hamayasu H, Seki A, et al. Presence of Citrullinated Histone H3-Positive Neutrophils in Microscopic Polyangiitis from the Early Phase: An Autopsy Proven Case. *Pathol Int.* 2016 Aug;66(8):466-71. doi: 10.1111/pin.12434.
64. Nakazawa D, Tomaru U, Yamamoto C, et al. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. *Front Immunol.* 2012 Nov 12;3:333. doi: 10.3389/fimmu.2012.00333.
65. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol.* 2012 Apr 1;188(7):3522-31. doi: 10.4049/jimmunol.1102404.
66. Bach M, Moon J, Moore R, et al. A Neutrophil Activation Biomarker Panel in Prognosis and Monitoring of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan;72(1):47-56. doi: 10.1002/art.41062.
67. Frangou E, Vassilopoulos D, Boletis J, Boumpas DT. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun Rev.* 2019 Aug;18(8):751-760. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.011.
68. Negreros M, Flores-Suarez LF. A proposed role of neutrophil extracellular traps and their interplay with fibroblasts in ANCA-associated vasculitis lung fibrosis. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr;20(4):102781. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102781.
69. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol.* 2020 Dec;202(3):394-402. doi: 10.1111/cei.13498.
70. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010 Aug;16(8):887-96. doi: 10.1038/nm.2184.
71. Харламова ЕН, Решетняк ТМ, Тарасова ГМ. Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Современная ревматология. 2023;17(2):93-99. [Kharlamova EN, Reshetnyak TM, Tarasova GM. Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(2):93-99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-93-99.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.08.2024/29.10.2024/01.11.2024

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 122040400024-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic № 122040400024-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Воркель Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>