

Содержание катепсина S в плазме крови при бронхиальной астме тяжелого течения

А.Ю.Крапошина^{1,2} ✉, Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, А.Б.Кацер¹, О.В.Казмерчук¹, Ю.И.Абрамов¹, Н.С.Эйдемиллер²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

Резюме

Целью исследования явилось выявление возможной связи уровня катепсина S с клинико-функциональными и лабораторными показателями у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с ТБА ($n = 114$: 96 (84,2 %) женщин и 18 (15,8 %) мужчин), которые были разделены на 2 группы: 1-я – больные аллергической ТБА, 2-я – больные неаллергической ТБА. Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плетизмографии (Erich Jaeger, Германия). Определение концентрации цитокинов интерлейкинов (IL)-4, -5 и -13, периостина, катепсина S, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в плазме крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (eBioscience, США). **Результаты.** Фиксированная обструкция регистрировалась в 48 и 50 % случаев, а эозинофилия периферической крови – в 41,5 и 25 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно. Повышение содержания IL-5, IL-13 и катепсина S в плазме крови наблюдалось в обеих группах. При неаллергической ТБА выявлено повышение уровня IL-4 и TGF- β . При аллергической ТБА отмечалось повышение содержания периостина в плазме крови в сравнении с контролем и показателями больных 2-й группы. Статистически значимая корреляционная связь между содержанием катепсина S и концентрацией IL-4, -5 в плазме крови установлена в обеих группах. Слабая корреляционная связь между уровнем катепсина S в плазме крови и клиническими симптомами заболевания, такими как частота использования КДБА и приступы удушья, выявлена только в 1-й группе. В обеих группах зафиксирована значимая корреляционная связь между уровнем катепсина S и TGF- β . **Заключение.** В обеих группах пациентов с ТБА установлена значимая корреляционная связь между уровнем катепсина S и TGF- β в сыворотке крови, что может косвенно свидетельствовать об участии катепсина S в процессах ремоделирования дыхательных путей независимо от формы заболевания.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, фенотип, воспаление, катепсин S.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Этическая экспертиза. От пациентов получено согласие на использование медицинских данных без указания персональных.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования и спонсорской поддержки при проведении исследования.

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Эйдемиллер Н.С. Содержание катепсина S в плазме крови при бронхиальной астме тяжелого течения. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 678–686. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-678-686

Blood plasma cathepsin S in severe bronchial asthma

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2} ✉, Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Anna B. Katser¹, Olga V. Kazmerchuk¹, Yury I. Abramov¹, Nina S. Eydemiller²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The aim. To determine the level of cathepsin S and to identify its possible relationships with clinical, functional and laboratory indicators in patients with severe bronchial asthma. **Methods.** 114 patients with severe bronchial asthma were examined. 96 women (84.2%) and 18 (15.8%) men were divided into 2 groups: allergic and non-allergic severe bronchial asthma. The external respiration function was assessed with whole-body plethysmography (“Erich Jaeger”, Germany). The plasma concentration of cytokines IL-4, IL-5, IL-13, periostin, cathepsin S, TGF- β was estimated with ELISA (“eBioscience”, USA). **Results.** Fixed obstruction is reported in 48% and 50% of cases of allergic and non-allergic severe asthma, respectively. Peripheral blood eosinophilia occurs in 41.5% of cases with allergic and in 25% of cases with non-allergic asthma. IL-5, IL-13, and cathepsin S levels were increased in both groups. An increase in IL-4 and TGF- β levels was revealed in non-allergic asthma. Periostin levels were increased in patients with allergic asthma as compared with the control and the second group. Positive correlation between cathepsin S and concentration of IL-4, IL-5 was established in both groups. We identified weak positive correlation between cathepsin S levels and clinical symptoms of the disease, such as frequency of SABA use and asphyxiation attacks, only in the allergic asthma group. A positive correlation between cathepsin S and TGF- β was established in both groups. **Conclusion.** A positive correlation between serum cathepsin S and TGF- β was established in both allergic and non-allergic severe bronchial asthma. The found moderate relationship may indirectly indicate the involvement of cathepsin S in airway remodeling processes regardless of the disease type.

Key words: severe asthma, phenotype, inflammation, cathepsin S.

Conflict of interests. The authors of the article confirmed the absence of any conflicts of interest which should be reported.

Ethical expertise. The patients gave their consent for the use their medical data without any personal data.

Funding. The authors declare no funding and sponsorship for this study.

For citation: Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Eydemiller N.S. Blood plasma cathepsin S in severe bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 678–686 (in Russian). DOI: 10.18093 / 0869-0189-2022-32-5-678-686

Больные тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) – особая группа пациентов, ведение которых требует индивидуализированного подхода и глубокого понимания патогенетических механизмов заболевания. Это обусловлено тем, что традиционная терапия, эффективная в большинстве случаев БА, не позволяет контролировать тяжелое течение заболевания. Даже при адекватной степени тяжести терапии, высокой приверженности пациентов назначенному лечению, правильной технике ингаляции и компенсации сопутствующей патологии отсутствие контроля над заболеванием является поводом для таргетной терапии [1]. В свою очередь, таргетная терапия отвечает требованиям персонализированной медицины, и для ее разработки необходимо выделение фенотипов и эндотипов БА, а также определение биомаркеров, играющих ключевую роль в той или иной клинической ситуации [2, 3].

Исследования последних 60 лет показали, что протеазы могут вносить существенный вклад в патофизиологию бронхолегочных заболеваний [4]. Катепсины представляют собой группу лизосомальных ферментов, функции которых реализуются как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространстве [5]. Поскольку цистеиновые катепсины, в частности катепсин S, активно вовлечены в формирование иммунного ответа, они представляют большой интерес для исследователей, занимающихся изучением аллергических и аутоиммунных заболеваний [6]. В реакциях адаптивного иммунитета катепсин S участвует в процессинге и презентации антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК) посредством участия в расщеплении инвариантной цепи, препятствующей образованию комплекса антигена с молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса [4]. Секретция катепсина S в межклеточное пространство ассоциирована с повышением уровня экспрессии этого лизосомального фермента [5]. Отличительной особенностью катепсина S является возможность сохранения его протеолитической активности при нейтральном pH, что потенцирует его значимость в развитии процессов ремоделирования [5]. Известно, что межклеточный матрикс содержит большое количество белковых соединений, разрушению которых способствует избыточная активность протеиназ, что в итоге и приводит к ремоделированию ткани [7]. В свою очередь, ремоделирование является главной причиной формирования фиксированной обструкции дыхательных путей (ФОДП) у пациентов с ТБА, что приводит к снижению показателей функции внешнего дыхания (ФВД), влияет на прогноз заболевания и ухудшает качество жизни [8].

Примечательно, что наличие однонуклеотидных полиморфизмов в гене катепсина S (*Ctss*) связано с по-

вышенным риском развития БА: так, в исследовании *C.Li et al.*, проведенном в китайской популяции, при наличии однонуклеотидных полиморфизмов в гене *Ctss* повышался риск развития аллергической БА с сенсибилизацией к акароидным клещам [9].

При изучении моделей эозинофильного воспаления и гиперреактивности дыхательных путей в опытах на животных регистрировалось повышение активности катепсина S [9]. Напротив, у мышей, нокаутных по *Ctss*, не развивалось выраженное аллергическое воспаление в дыхательных путях в ответ на сенсибилизацию овальбумином [10]. Интересно, что если применение профилактических доз ингибитора катепсина S препятствовало развитию воспаления при последующем контакте с аллергеном, то воздействие указанного ингибитора на развившееся аллерген-индуцированное воспаление не имело значимого эффекта [10]. Таким образом, снижение активности катепсина S приводит к снижению антигенной презентации и соответственно препятствует развитию иммунного ответа и аллергического воспаления, чем была доказана роль катепсина S в патогенезе атопической БА. Следует отметить, что у пациентов с БА снижается уровень катепсина S после недельного курса лечения метилпреднизолоном [4].

Патофизиологическая роль катепсинов не ограничивается их способностью к протеолизу и соответственно разрушению компонентов межклеточного матрикса, что в итоге способствует развитию фиброза в поврежденных тканях. Активность катепсинов подвергается строгой регуляции на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, следовательно, нарушение механизмов регуляции может приводить к развитию заболевания [4, 5]. Известно, что синтез катепсина S индуцируется такими провоспалительными цитокинами, как IL (интерлейкины)-1 β , -4 и -13, фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерферон (IFN)- γ ; обратный эффект имеет противовоспалительный цитокин IL-10 [4]. Катепсин S способен расщеплять не только коллаген и эластин, но и белки межклеточного взаимодействия, поэтому он может сам выступать регулятором активности хемокинов и мембранных рецепторов [11]. Известна также способность катепсина S регулировать передачу сигналов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который, в свою очередь, индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход, лежащий в основе ремоделирования [12, 13].

Представляется целесообразным предположить, что катепсин S может выступать одним из маркеров воспаления дыхательных путей 2-го типа (T2) и участвовать в их ремоделировании.

Целью настоящего исследования явилось выявление возможной связи уровня катепсина S с клинико-

функциональными и лабораторными показателями у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА).

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 114$: 96 (84,2 %) женщин, 18 (15,8 %) мужчин; медиана возраста – 55,5 [43; 62] года) с диагнозом ТБА. Все они включены в исследование через месяц после госпитализации по поводу обострения БА. Однако ни у одного пациента контроль над заболеванием не достигнут.

В соответствии с клинико-анамнестическими данными, а также критериями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2020), пациенты были распределены по 2 группам:

- 1-я (94 (82,46 %) пациента) – больные аллергической ТБА;
- 2-я (20 (17,54 %) пациентов) – больные неаллергической ТБА.

Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 30$: 15 (50 %) женщин, 15 (50 %) мужчин).

У всех пациентов до выполнения первых процедур получено информированное согласие на проведение исследования.

Критерии включения в исследование:

- БА тяжелого течения;
- возраст 18–65 лет;
- приверженность базисной терапии;
- возможность правильного использования базисных препаратов;
- объем базисной терапии, соответствующий IV–V ступени GINA (2020).

Критерии исключения:

- БА легкой и средней степени тяжести;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- курение на момент исследования или в анамнезе;
- злокачественные новообразования в анамнезе;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- цереброваскулярные заболевания;
- острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения;
- заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации;
- беременность, кормление грудью.

Критерии аллергической БА:

- четко прослеживаемая связь симптомов с воздействием аллергена;
- положительные кожные пробы с аллергенами;
- отягощенная наследственность по атопии;
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит).

Критерии неаллергической БА:

- отрицательные результаты кожных проб с аллергенами и/или отрицательный результат теста на специфический иммуноглобулин (Ig) E;
- чаще встречающийся поздний дебют заболевания (у 65 % пациентов 2-й группы БА дебютировала после достижения 40 лет, в 1-й группе таких больных было в 2 раза меньше).

В день визита в клинику обследование пациентов включало в себя сбор анамнестических данных, заполнение опросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-5*), физикальный осмотр, забор крови натощак, измерение уровня оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе, спирометрию с использованием бронхолитического препарата.

Контроль над БА оценивался по критериям GINA (2019), согласно которым необходимо наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- плохой контроль над симптомами (частые приступы, ограничение физической активности, ночные пробуждения);
- частые (≥ 2 в год) обострения, требующие применения системных глюкокортикостероидов (сГКС), или 1 обострение, потребовавшее госпитализации.

Контроль над симптомами определялся при помощи опросника ACQ-5:

- $< 0,5$ – контролируемая БА;
- $0,75–1,5$ балла – частично контролируемая БА;
- $\geq 1,5$ балла – отсутствие контроля над БА.

Кожные пробы проводились со стандартизированными аллергенами (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова) домашней пыли, клеща домашней пыли, шерсти кошки и собаки, микст-аллергенами пыльцы деревьев (береза, ольха, лещина), злаковых (тимофеевка, овсяница, ежа) и сорных трав (полынь, лебеда, амброзия). Выбор аллергенов для тестирования определялся на основании результатов аллергологического анамнеза и клинической картины заболевания, проба выполнялась на коже ладонной поверхности предплечья. В качестве положительного и отрицательного контроля использовались 0,01%-ный раствор гистамина и разводящий раствор соответственно. Проба считалась положительной при диаметре папулы ≥ 3 мм.

Исследование ФВД проводилось на аппарате общей плетизмографии (*Erich Jaeger*, Германия). Пациенту рекомендовалось воздержаться от курения и приема кофе в день обследования. Соблюдались следующие периоды отмены лекарственных средств: ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) и антихолинергические препараты следует отменить за 4–6 ч, β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА) – за 12 ч, пролонгированные холинолитики – за 24 ч до исследования. Измерения проводились в 9–10 ч утра, натощак, в удобной одежде, в положении сидя без наклона туловища вперед с использованием носового зажима. Пациенты были проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров.

Проба на обратимость бронхиальной обструкции выполнялась по стандартам проведения бронходилатационных тестов с 400 мкг сальбутамола, оценивалась через 15 мин и считалась положительной в случае увеличения ОФВ₁ более чем на 12 % и 200 мл.

Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) оценивалось при помощи портативной тест-системы *NO breath (Bedfont Scientific Limited*, Великобритания), где в качестве единицы измерения используется миллиардная доля концентрации (ppb). Ежедневно перед началом исследования в течение

60 секунд прибор автоматически осуществлял калибровку нуля.

Забор венозной крови в объеме 15 мл производился из кубитальной вены пациента в пробирки типа *Vacutainer* (BD, США) утром натощак после 12-часового голодания. Венозная кровь центрифугировалась, отделялась плазма. Образцы хранились в холодильнике при температуре $-18-20^{\circ}\text{C}$ не более 1 мес.

Выявление специфических IgE-антител проводилось методом *ImmunoCAP* (кЕд / л).

Исследование уровня про- и противовоспалительных цитокинов (IL-4, -5, -13, -10 и -17, TGF- β , периостин, общий IgE), а также катепсина S в плазме крови выполнялось при помощи иммуноферментного анализа на основе тест-системы *Platinum ELISA* (eBioscience, США).

Известно, что наиболее распространенным типом воспаления при БА является Т2-эндотип, а в качестве основной эффекторной клетки такового выступает эозинофил. Критериями Т2-воспаления являются количество эозинофилов в периферической крови $\geq 150/\text{мкл}$, FeNO ≥ 20 ppb, аллергическая БА, необходимость назначения ГКС для перорального применения, положительные кожные пробы с аллергенами, сопутствующие аллергические заболевания [1].

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программы *Statistica 10.0*. Определение различий между количественными признаками проводилось с помощью критерия Манна–Уитни с учетом отсутствия нормального распределения. Для определения различий по качественным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона. Выявление связей между признаками производилось с помощью корреляционного анализа по методу Спирмена: при значении коэффициента корреляции $r \geq 0,75$ связь между признаками оценивали как сильную, при коэффициенте $0,25 < r < 0,75$ – как зависимость средней

силы, при $r \leq 0,25$ – как слабую степень корреляции. Полученные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана и 1-й и 3-й квартили (*Me* [Q1; Q3]).

Результаты

Клиническая характеристика обследованных с ТБА представлена в табл. 1. В 1-й и 2-й группе преобладали женщины. Для пациентов с аллергической ТБА характерен более молодой, чем у больных неаллергической ТБА, возраст. Что касается сопутствующей патологии, то заболевания верхних дыхательных путей чаще отмечались при аллергической ТБА.

На протяжении 12 мес. до включения в исследование у всех пациентов течение ТБА было неконтролируемым: частые дневные и ночные симптомы, обострения и госпитализации. Значимых различий относительно выраженности клинических проявлений между 1-й и 2-й группами не получено (табл. 2). Неконтролируемое течение заболевания подтверждалось АСQ-5. Наиболее частой причиной обострения являлась вирусная инфекция: в 34,37 и 40,00 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно. Контакт с аллергеном провоцировал обострение у 32,3 % больных 1-й группы. Среди других причин обострения выделялся стресс: в 6,25 и 10,00 % случаев 1-й и 2-й группе соответственно. В обеих группах не выявлена причина обострения в $1/3$ случаев.

У всех испытуемых с ТБА объем терапии соответствовал V ступени GINA (2019). В качестве базисной терапии все пациенты получали высокие (≥ 1000 мкг в эквиваленте беклометазона дипропионата) дозы ингаляционных ГКС (иГКС) в сочетании с ДДБА. Тиотропия бромид дополнительно назначался в 15,6 и 35,0 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно. Во 2-й группе 1 пациент получал генно-инженер-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

Table 1
Clinical characteristics of patients with severe asthma

Показатель	1-я группа (n = 94)	2-я группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 30)
Пол, n (%):			
• мужской	16 (17)*	2 (10)*	15 (50)
• женский	78 (83)	18 (90)	15 (50)
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	54,0 [43,0; 60,0]*	61,0 [45,5; 67,0]* **	54 [52; 60]
Давность заболевания, годы, Me [Q1; Q3]	16,0 [7,0; 24,0]	8,5 [3,0; 18,5]	-
Сопутствующая патология, n (%):			
• аллергический ринит	61 (63,54)*	-	-
• риносинусит	31 (2,29)*	4 (20)	-
• гипертоническая болезнь	46 (47,92)	12 (60)	-
• ИБС	17 (17,71)	2 (10)	-
• ХСН	19 (20,21)	6 (30)	-

Примечание: ТБА – тяжелая бронхиальная астма; Me – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; различия между группами по количественным признакам рассчитаны * – (с использованием критерия Манна–Уитни); ** – по качественным признакам (критерий χ^2) ($p < 0,05$).

Note: *, differences between the groups in terms of quantitative characteristics were calculated using the Mann – Whitney test, **, in terms of qualitative characteristics, – using the χ^2 test ($p < 0,05$).

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, Me [Q1; Q3]

Table 2
Clinical and functional characteristics of patients with severe asthma, Me [Q1; Q3]

Показатель	1-я группа (n = 94)	2-я группа ТБА (n = 20)
Число дневных приступов удушья	4,0 [3,0; 6,0]	5,5 [3,5; 6,0]
Число ночных приступов удушья	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]
Потребность в КДБА	6,0 [4,0; 8,0]	7,0 [4,5; 8,0]
Количество обострений за 12 мес.	2,0 [1,0; 3,0]	1,5 [1,0; 3,0]
Количество госпитализаций за 12 мес.	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]
АСQ-5, средний балл	3,6 [3,0; 4,6]	3,8 [3,8; 4,0]
ОФВ ₁ , % _{доп.}	68,5 [54,0; 83,0]*	64,5 [46,0; 75,4]*
ФЖЕЛ, % _{доп.}	92,0 [79,3; 103,0]	81,6 [66,0; 94,2]
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ до бронхолитической пробы, %	65,5 [57,4; 72,4]	64,1 [55,2; 72,9]
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после бронхолитической пробы, %	70,0 [63,5; 76,0]	69,9 [61,65; 78,7]
Маркеры T2-воспаления:		
• эозинофилы крови > 150 клеток / мкл	39 (41,5)	5 (25)
• общий IgE, МЕ / мл	218,0 [94,0; 650,0]*	100,0 [26,0; 126,0]*
Число пациентов, n	39	11
FeNO в выдыхаемом воздухе, ppb	14,0 [5,0; 21,0]*	5,0 [2,0; 14,0]*

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни, по качественным признакам – критерия χ^2 ($p < 0,05$).

Note: *, differences between the groups in terms of quantitative characteristics were calculated using the Mann – Whitney test, in terms of qualitative characteristics, – using the χ^2 test ($p < 0,05$).

ные биологические препараты. Регулярно получали сГКС 6 (7 %) пациентов 1-й группы и 1 (5 %) пациент 2-й группы.

Снижение показателей ФВД характерно для пациентов с ТБА. Фиксированная обструкция дыхательных путей (ФОДП), определяемая как отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 70 %, определялась после адекватной бронходилатации (400 мкг салбутамола), при отсутствии или исключении диагноза ХОБЛ [8]. Выяснилось, что распространенность ФОДП составила 48 и 50 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно.

Эозинофилия периферической крови, определяемая как количество эозинофилов \geq 150 клеток / мкл, регистрировалась в 41,5 и 25 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно. Значимые различия

между группами были получены и для других маркеров T2-воспаления: так, по сравнению с пациентами 2-й группы, у больных 1-й группы отмечались более высокие показатели FeNO в выдыхаемом воздухе и более высокие значения общего IgE и периостина в периферической крови.

В целом получены невысокие значения FeNO в обеих группах пациентов с ТБА, что, возможно, связано с регулярной базисной противовоспалительной терапией. Так, T2-эндотип воспаления в 1-й группе имели все пациенты, а во 2-й группе – 6 (30 %) больных.

При аллергической и неаллергической ТБА наблюдалось повышение содержания IL-5, -13 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Кроме того, при неаллергической ТБА выявлено по-

Таблица 3
Уровень про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови у больных тяжелой бронхиальной астмой, Me [Q1; Q3]

Table 3
Plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with severe asthma, Me [Q1; Q3]

	1-я группа (n = 68)	2-я группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 30)	Значимость различий
IL-4, пг / мл	18,4 [15,8; 34,4]	42,5 [20,5; 61,3]	17,2 [13,3; 20,2]	$p_{1-2} = 0,009$
				$p_{1-3} = 0,219$
				$p_{2-3} = 0,007$
IL-5, пг / мл	3,2 [1,9; 13,9]	13,38 [7,47; 14,6]	2,7 [1,9; 3,8]	$p_{1-2} = 0,042$
				$p_{1-3} = 0,030$
				$p_{2-3} = 0,000$

Начало. Продолжение табл. 3 см. на стр. 683

Окончание табл. 3. Начало см. на стр. 682

IL-13, пг / мл	12,9 [8,7; 51,55]	52,8 [12,7; 89,7]	10,0 [8,0; 13,0]	$p_{1-2} = 0,030$ $p_{1-3} = 0,033$ $p_{2-3} = 0,000$
Катепсин S, нг / мл	6,2 [2,1; 14,56]	14,5 [8,67; 19,0]	2,8 [2,1; 4,4]	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} = 0,025$ $p_{2-3} = 0,000$
Периостин, нг / мл	2149,0 [1202,5; 4271,0]	1226,25 [764,75; 2519,75]	1729,2 [632,7; 2308,5]	$p_{1-2} = 0,035$ $p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-3} = 0,945$
TGF- β , пг / мл	51,37 [17,0; 681,3]	544,5 [43,4; 1945,5]	63,9 [33,7; 100,3]	$p_{1-2} = 0,045$ $p_{1-3} = 0,841$ $p_{2-3} = 0,018$
IL-10, пг / мл	3,6 [2,3; 6,2]	3,8 [3,3; 5,8]	5,0 [3,6; 7,6]	$p_{1-2} = 0,645$ $p_{1-3} = 0,228$ $p_{2-3} = 0,307$
IL-17, пг / мл	16,2 [0,14; 20,8]	0,12 [0,1; 0,24]	17,6 [15,6; 19,2]	$p_{1-2} = 0,020$ $p_{1-3} = 0,424$ $p_{2-3} = 0,000$

Примечание: IL — интерлейкин; TGF — трансформирующий фактор роста; различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Note: differences between the groups in terms of quantitative characteristics were calculated using the Mann – Whitney test ($p < 0.05$).

вышение уровня IL-4 и TGF- β (см. табл. 3). При аллергической ТБА содержание периостина в плазме крови оказалось повышенным в сравнении с контрольной и 2-й группой. Повышение уровня IL-17 не зарегистрировано в обеих группах пациентов с ТБА.

У всех больных ТБА регистрировалось повышение уровня катепсина S в плазме крови относительно контрольной группы, причем во 2-й группе таковое было более значимым ($p = 0,036$). В случае аллергической ТБА это может быть связано с усиленной антигенной презентацией, что в последующем приводит к активации Th2-иммунного ответа. Изучено изменение уровня катепсина S в зависимости от наличия или отсутствия ФОДП. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных БА с ФОДП ($n = 31$) регистрировались более высокие уровни катепсина S (11,65 [6,63; 19,0]) с одновременным повышением содержания TGF- β (387,3 [32,1; 1707,0]) по сравнению с пациентами без ФОДП ($n = 42$), у которых содержание катепсина S составило 4,4 [1,7; 10,8], а TGF- β — 44,2 [23,02; 253,6] при $p = 0,0023$ и $p = 0,038$ соответственно.

Установлены значимые корреляционные взаимосвязи между содержанием катепсина S и концентрацией IL-4 и -5 в плазме крови при аллергической и неаллергической ТБА. Это может свидетельствовать об участии катепсина S в формировании T2-воспаления. Только в 1-й группе определена слабая корреляция между уровнем катепсина S в плазме крови и клиническими симптомами заболевания, такими как частота использования КДБА и приступы удушья (табл. 4).

В 1-й и 2-й группе установлена значимая корреляционная связь между уровнем катепсина S и TGF- β .

Таблица 4
Корреляционная связь между уровнем катепсина S в плазме крови и клинико-функциональными показателями у больных тяжелой бронхиальной астмой

Table 4
Correlations between plasma cathepsin S levels and clinical and functional characteristics in patients with severe asthma

1-я группа (n = 68)		Коэффициент корреляции
Катепсин S, нг / мл	TGF- β , пг / мл	0,62
	IL-10, пг / мл	-0,29
	IL-17, пг / мл	-0,56
	IL-4, пг / мл	0,38
	IL-5, пг / мл	0,60
	IL-13, пг / мл	0,63
	Потребность в КДБА	0,23
	Число дневных приступов	0,24
Количество обострений за 12 мес.	0,26	
2-я группа (n = 15)		Коэффициент корреляции
Катепсин S, нг / мл	TGF- β , пг / мл	0,49
	IL-4, пг / мл	0,58
	IL-5, пг / мл	0,82
	IL-17, пг / мл	-0,55

Примечание: TGF — трансформирующий фактор роста; IL — интерлейкин; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты; выявление взаимосвязей между признаками производилось с помощью корреляционного анализа по методу Спирмена ($p < 0,05$).

Note: relationships between the characteristics were identified using correlation analysis according to the Spearman method ($p < 0.05$).

Как профибротический фактор, TGF- β усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и активацию фибробластов, что приводит к структурным изменениям дыхательных путей [12]. Обнаруженная корреляция средней силы может косвенно свидетельствовать об участии катепсина S в процессах ремоделирования дыхательных путей независимо от формы заболевания.

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано значимое повышение уровня катепсина S в плазме крови у больных как аллергической, так и неаллергической ТБА. Установлена значимая корреляционная связь между катепсином S и содержанием цитокинов T2-профиля у всех обследованных пациентов, что подтверждает участие катепсина S в развитии T2-воспаления при тяжелом течении заболевания. Корреляционная связь между содержанием катепсина S и клиническими проявлениями БА оказалась слабой. Не получены данные о взаимосвязи катепсина S с показателями ФВД. Вместе с тем зарегистрирована значимая корреляционная связь между уровнем катепсина S и TGF- β в плазме крови независимо от фенотипа БА. Данная корреляция, по-нашему мнению, может косвенно свидетельствовать о том, что катепсин S вносит вклад в развитие ремоделирования посредством регуляции активности TGF- β и таким образом усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и разрастание соединительной ткани в дыхательных путях.

Как упоминалось ранее, секреция катепсина S во внеклеточное пространство ассоциирована с повышением уровня его экспрессии [8]. В случае аллергической ТБА это, вероятно, связано с повышением антигенной презентации АПК [5, 7]. Реализация эффектов катепсина S на самых ранних этапах развивающегося аллергического воспаления объясняет эффективность использования ингибитора данного лизосомального фермента в профилактических целях, что было показано при изучении моделей в опытах на животных [13]. В проведенном исследовании не обнаружено значимой корреляционной связи между уровнем катепсина S в плазме крови и такими маркерами T2-воспаления, как эозинофилия крови, общий IgE, периостин и FeNO в выдыхаемом воздухе. Вероятно, это связано с тем, что главными источниками катепсина S в дыхательных путях являются АПК, а также гладкомышечные и эпителиальные клетки [5]. Однако наличие взаимосвязей между ключевыми цитокинами T2-ответа (IL-4, -5, -13) и уровнем катепсина S, позволяет предполагать, что последний может быть биомаркером T2-воспаления при ТБА.

Повышение уровня катепсина S у пациентов с неаллергической ТБА, вероятно, связано с особенностями его регуляции: увеличение экспрессии индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-4 и -13 [5], что подтверждается установленной значимой корреляционной связью. Наличие статистически значимой корреляции между уровнем катепсина S и TGF- β в плазме крови при обеих рассматриваемых формах ТБА позволяет

предположить наличие универсального механизма развития ремоделирования.

Поиск биомаркеров, имеющих доказанную роль в развитии процессов ремоделирования, представляет большой интерес для научного сообщества. В частности, в исследованиях показана способность IgE усиливать пролиферацию гладкомышечных клеток [14], а также влияние периостина на синтез коллагена I типа фибробластами легких [15]. Профибротические эффекты TGF- β реализуются посредством активации TGF- β / SMAD сигнального каскада [13]. SMAD — это протеины, необходимые для передачи сигналов TGF- β непосредственно в ядро клетки. Способность катепсина S влиять на активность TGF- β была показана на модели фиброза почек в опытах на животных: так, при дефиците катепсина S и K определялось снижение количества SMAD2/3 и, соответственно, блокирование эффектов TGF- β [12].

Существует мнение, что ремоделирование дыхательных путей может развиваться не только вследствие хронического воспаления. Возможное продуцирование катепсина S гладкомышечными и эпителиальными клетками позволяет предполагать роль катепсина S в развитии ремоделирования при малогранулоцитарном воспалении, когда отсутствует значимое повышение уровня воспалительных клеток. Известно, что у 21,7 % пациентов с малогранулоцитарным типом воспаления дыхательных путей отмечалось тяжелое течение заболевания, рефрактерное к проводимой противовоспалительной терапии [16]. Возможность разрастания гладкомышечных клеток и утолщения базальной мембраны в отсутствие выраженного гранулоцитарного воспаления продемонстрирована в работе *J.G. Elliot et al.* [17].

Заключение

Полученные данные позволяют использовать катепсин S в качестве биомаркера T2-воспаления у больных аллергической ТБА.

В обеих исследуемых группах установлена корреляционная связь средней силы между уровнем катепсина S и TGF- β в сыворотке крови. Данная корреляция может косвенно свидетельствовать об участии катепсина S в процессах ремоделирования дыхательных путей независимо от формы заболевания. Кроме того, получены данные об увеличении содержания катепсина S и TGF- β у больных БА с ФОДП.

Необходимы дальнейшие исследования уровня катепсина S в плазме крови в качестве диагностического и прогностического маркера ремоделирования дыхательных путей у больных ТБА.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Available at: www.ginasthma.org
2. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.

- Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; (2): 2–11. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/magazines/articles/pulmo/pp_2_2014_02.pdf
- Zavasnik-Bergant T., Turk B. Cysteine cathepsins in immune response. *Tissue Antigens*. 2006; 67 (5): 349–355. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00585.x.
- Brown R., Nath S., Lora A. et al. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/S12931-020-01381-5.
- Yadati T., Houben T., Bitorina A., Shiri-Sverdlov R. The ins and outs of Cathepsins: physiological function and role in disease management. *Cells*. 2020; 9 (7): 1679. DOI: 10.3390/cells9071679.
- Patel S., Homaei A., El-Seedi H.R., Akhtar N. Cathepsins: proteases that are vital for survival but can also be fatal. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 105: 526–532. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.148.
- Bennett G.H., Carpenter L., Hao W. et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 120 (2): 164–168. e1. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.10.004.
- Li C., Chen Q., Jiang Y., Liu Z. Single nucleotide polymorphisms of cathepsin S and the risks of asthma attack induced by acaroid mites. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 1178–1187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358566>
- Deschamps K., Cromlish W., Weicker S. et al. Genetic and pharmacological evaluation of cathepsin s in a mouse model of asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (1): 81–87. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0392OC.
- Zhang X., Zhou Y., Yu X. et al. Differential roles of cysteinyl cathepsins in TGF- β signaling and tissue fibrosis. *iScience*. 2019; 19: 607–622. DOI: 10.1016/j.isci.2019.08.014.
- Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- β signaling in lung health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): 2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.
- Sobotic B., Vizovisek M., Vidmar R. et al. Proteomic identification of cysteine Cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells. *Mol. Cell. Proteomics*. 2015; 14 (8): 2213–2228. DOI: 10.1074/mcp.M114.044628.
- Roth M., Zhong J., Zumkeller C. et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One*. 2013, 8 (2): e56015. DOI: 10.1371/journal.pone.0056015.
- Tliba O., Panettieri R.A. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (4): 1287–1294. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.
- Elliot J.G., Noble P.B., Mauad T. et al. Inflammation-dependent and independent airway remodelling in asthma. *Respirology*. 2018; 23 (12): 1138–1145. DOI: 10.1111/resp.13360.
- Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; (5): 47–52. Доступно на: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf
- Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudnikov K.V. et al. [Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 (in Russian).
- Nenasheva N.M. [Bronchial asthma phenotypes and choice of therapy]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 2: 2–11. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/magazines/articles/pulmo/pp_2_2014_02.pdf (in Russian).
- Zavasnik-Bergant T., Turk B. Cysteine cathepsins in immune response. *Tissue Antigens*. 2006; 67 (5): 349–355. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00585.x.
- Brown R., Nath S., Lora A. et al. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/S12931-020-01381-5.
- Yadati T., Houben T., Bitorina A., Shiri-Sverdlov R. The ins and outs of Cathepsins: physiological function and role in disease management. *Cells*. 2020; 9 (7): 1679. DOI: 10.3390/cells9071679.
- Patel S., Homaei A., El-Seedi H.R., Akhtar N. Cathepsins: proteases that are vital for survival but can also be fatal. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 105: 526–532. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.148.
- Bennett G.H., Carpenter L., Hao W. et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 120 (2): 164–168. e1. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.10.004.
- Li C., Chen Q., Jiang Y., Liu Z. Single nucleotide polymorphisms of cathepsin S and the risks of asthma attack induced by acaroid mites. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 1178–1187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358566>
- Deschamps K., Cromlish W., Weicker S. et al. Genetic and pharmacological evaluation of cathepsin s in a mouse model of asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (1): 81–87. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0392OC.
- Zhang X., Zhou Y., Yu X. et al. Differential roles of cysteinyl cathepsins in TGF- β signaling and tissue fibrosis. *iScience*. 2019; 19: 607–622. DOI: 10.1016/j.isci.2019.08.014.
- Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- β signaling in lung health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): 2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.
- Sobotic B., Vizovisek M., Vidmar R. et al. Proteomic identification of cysteine Cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells. *Mol. Cell. Proteomics*. 2015; 14 (8): 2213–2228. DOI: 10.1074/mcp.M114.044628.
- Roth M., Zhong J., Zumkeller C. et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One*. 2013, 8 (2): e56015. DOI: 10.1371/journal.pone.0056015.
- Tliba O., Panettieri R.A. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (4): 1287–1294. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.
- Elliot J.G., Noble P.B., Mauad T. et al. Inflammation-dependent and independent airway remodelling in asthma. *Respirology*. 2018; 23 (12): 1138–1145. DOI: 10.1111/resp.13360.
- Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V. et al. [Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2014; (5): 47–52. Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf (in Russian).

Поступила 26.01.22
Принята к печати: 20.06.22

References

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Available at: www.ginasthma.org

Received: January 26, 2022
Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Крапошина Ангелина Юрьевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: angelina-maria@inbox.ru (ORCID: [https://orcid.org/0000-0001-6896-877X](https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-6896-877X))

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky”, pulmonologist, Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: angelina-maria@inbox.ru (ORCID: [https://orcid.org/0000-0001-6896-877X](https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-6896-877X))

Собко Елена Альбертовна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-9377-5213>)
Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky", Head of the Department of Allergology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-9377-5213>)

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky", Head of the Lung and Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Кацер Анна Борисовна – научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: lesmotsfors@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-6649-8900>)

Anna B. Katsner, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Edu-

cation "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky"; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: lesmotsfors@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-6649-8900>)

Казмерчук Ольга Витальевна – научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: olguna24@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-7999-4113>)
Olga V. Kazmerchuk, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky"; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: olguna24@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-7999-4113>)

Абрамов Юрий Игоревич – научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: yuriyab1997@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-9937-1025>)

Yury I. Abramov, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky"; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: yuriyab1997@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-9937-1025>)

Эйдемиллер Нина Сергеевна – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-16-19; e-mail: ninaejdemiller2095@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-7569-3863>)

Nina S. Eydemiller, clinical laboratory diagnostician, Clinical Diagnostic Laboratory, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; tel.: (391) 220-16-19; e-mail: ninaejdemiller2095@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-7569-3863>)

Участие авторов

Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Эйдемиллер Н.С. – сбор и обработка материала

Крапошина А.Ю., Кацер А.Б. – написание текста

Демко И.В., Собко Е.А. – редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Eidemiller N.S. – collection and processing of the material

Kraposhina A.Yu., Katsner A.B. – writing the text

Demko I.V., Sobko E.A. – editing

All authors made significant contributions to the search and analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication.