

РОЛЬ БЕЛКОВ MRP8 (S100A8) И MRP14 (S100A9) В РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1

Малярчиков А.В.,
Шаповалов К.Г.,
Лукьянов С.А.,
Казанцева Л.С.

ФГБОУ ВО «Читинская
государственная медицинская
академия» Минздрава России
(672000, г. Чита, ул. Горького, 39А,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Малярчиков Андрей Викторович,
e-mail: malyarchikov@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Современная медицина критических состояний активно развивается, и бурный прогресс тесно связан с достижениями молекулярной биологии, иммунологии, патологической физиологии. Изучение роли отдельных молекулярных структур в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, лежащими в основе патогенеза критических состояний является актуальным научным направлением и представляет интерес.

Цель работы. Оценить вклад белкового комплекса MRP-8/14 в развитие системного воспаления, определив его плазменную концентрацию у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. Обследовано 85 больных с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе (Beckman Coulter, США) определяли плазменную концентрацию белкового комплекса MRP-8/14 (S100A8/A9).

Результаты. Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация MRP-8/14 увеличивалась в 1,9 раза по сравнению со здоровыми. При этом в группе пациентов с наступившим летальным исходом концентрация MRP-8/14 увеличивалась в 2,1 раза.

Заключение. Повышение уровня MRP-8/14 у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, с одной стороны, отражает тяжесть течения системного воспаления, с другой стороны, молекулы MRP-8 и MRP-14, выступая в качестве молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), стимулируют провоспалительный ответ и вносят вклад в развитие критического состояния. В связи с этим, белковый комплекс MRP-8/14 может рассматриваться как потенциальная точка приложения фармакологического воздействия в интенсивной терапии критических состояний.

Ключевые слова: Кальпротектин, MRP-8/14, грипп А/Н1N1, пневмония, системное воспаление.

Для цитирования: Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Казанцева Л.С. Роль белков MRP8 (S100A8) и MRP14 (S100A9) в развитии критического состояния у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 70–76. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.7

Статья поступила: 21.05.2021

Статья принята: 09.07.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

ROLE OF PROTEINS MRP8 (S100A8) AND MRP14 (S100A9) IN THE DEVELOPMENT OF CRITICAL CONDITION IN PATIENTS WITH PNEUMONIA WITH A/H1N1 INFLUENZA

Malyarchikov A.V.,
Shapovalov K.G.,
Lukyanov S.A.,
Kazantseva L.S.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, 672090, Chita,
Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey V. Malyarchikov,
e-mail: malyarchikov@bk.ru

ABSTRACT

Background. Today, the critical care medicine is actively developing, and rapid progress is closely related to the achievements of molecular biology, immunology, and pathological physiology. The study of the role of individual molecular structures in the realization of the reactions of innate and adaptive immunity, which underlie the pathogenesis of critical conditions, is an urgent scientific direction and is of interest.

Aims. To assess the contribution of the protein complex MRP-8/14 to the development of systemic inflammation by determining its plasma concentration in patients with pneumonia with influenza A/H1N1.

Materials and methods. 85 patients with pneumonia associated with influenza A/H1N1 were examined. Of these, 30 patients with severe pneumonia, 55 with non-severe pneumonia. The plasma concentration of the S100A8/A9 protein complex (MRP-8/14) was determined by flow cytometry on an analyzer (Beckman Coulter, USA).

Results. It was found that in patients with severe pneumonia with influenza A/H1N1, the concentration of MRP-8/14 increased in 1.9 times compared with healthy. At the same time, in patients with severe pneumonia with influenza A/H1N1 with a fatal outcome, the concentration of MRP-8/14 increased in 2.1 times.

Conclusion. An increase in the level of MRP-8/14 in patients with severe pneumonia associated with influenza A/H1N1, on the one hand, reflects the severity of the course of systemic inflammation, on the other hand, the molecules MRP-8 and MRP-14, acting as damage-associated molecular patterns (DAMPs) stimulate a pro-inflammatory response and contribute to the development of critical state. Thereby, the protein complex MRP-8/14 can be considered as a potential point of application of pharmacological action in the intensive care of critical conditions.

Key words: Calprotectin, MRP-8/14, influenza A/H1N1, pneumonia, systemic inflammation.

For citation: Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Kazantseva L.S. Role of proteins MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9) in the development of critical condition in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 70-76. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.7

Received: 21.05.2021
Accepted: 09.07.2021
Published: 13.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина критических состояний активно развивается, и бурный прогресс тесно связан с достижениями молекулярной биологии, иммунологии, патологической физиологии [1, 2, 3]. Ведущей патофизиологической составляющей различных критических состояний, является системное воспаление, основу которого составляет сложный каскад молекулярно-клеточных про- и противовоспалительных взаимодействий, приводящих к гиперцитокинемии и развитию органной дисфункции [1, 2], в том числе, у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 [4]. Изучение роли отдельных молекулярных структур в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, лежащими в основе патогенеза критических состояний, является актуальным научным направлением и представляет интерес [1, 2, 5, 6]. Одними из таких молекулярных структур являются белки MRP-8 (S100A8) и MRP-14 (S100A9), это кальций- и цинк-связывающие белки, играющие важную роль в регуляции воспалительных процессов и иммунного ответа. Белки образуют гетеродимер, известный как кальпротектин (S100A8/A9; MRP-8/14), который обладает широким спектром внутри- и внеклеточных функций [7, 8]. Внутриклеточные функции включают облегчение переноса и метаболизма арахидоновой кислоты лейкоцитов, модуляцию тубулин-зависимого цитоскелета во время миграции фагоцитов и активацию нейтрофильной NADPH-оксидазы (NOX) [9, 10]. Гетеродимер S100A8/A9 активирует NADPH – оксидазу, облегчая сборку ферментного комплекса на клеточной мембране, перенося арахидоновую кислоту в ферментный комплекс, а S100A8 способствует сборке фермента, напрямую связываясь с цитозольным фактором нейтрофилов 2 (NCF2/P67PHOX) [10]. Внеклеточные функции MRP-8/14 включают провоспалительные, противомикробные, кроме того, белки способны проявлять активность по улавливанию окислителей и выступать индукторами апоптоза [7, 11]. Провоспалительная активность включает привлечение лейкоцитов, стимулирование продукции цитокинов и хемокинов, а также регуляцию адгезии и миграции лейкоцитов. При этом, белки S100A8 и S100A9 являются молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждениями (DAMPs) и способны инициировать неинфекционный воспалительный ответ посредством связывания с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE) [7, 12]. Связывание с TLR4 и RAGE активирует сигнальные пути MAP-киназы и ядерного транскрипционного фактора NF-κB, инициируя синтез цитокинов, что приводит к усилению провоспалительного каскада [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить вклад белкового комплекса MRP-8/14 в развитие системного воспаления, определив его плазменную концентрацию у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. У 16 пациентов с тяжелой пневмонией наступил летальный исход. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в начале 2019 года. Критерии включения в исследование: пациенты с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65, SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS. Все пациенты с тяжелой пневмонией находились на лечении в ОПИТ. Для оценки органной дисфункции использовали шкалу SOFA. У 5 пациентов с тяжелой пневмонией (16,6%), согласно общепринятым критериям Sepsis-3, был верифицирован сепсис. Забор материала для исследования выполняли на 3-и сутки от момента госпитализации в стационар. Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel 1 фирмы Biolegend (США), определяли плазменную концентрацию молекулы MRP-8/14. Возраст пациентов (Me (Q1; Q3)) составил 52 [42; 65] года. Среди пациентов с тяжелой пневмонией мужчины составляли 43,3% (13 пациентов), а женщины – 56,7% (17), среди пациентов с нетяжелой пневмонией: мужчины – 45,4% (25), женщины – 54,6% (30). Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ>30, сахарный диабет, хронические заболевания почек, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров, схожих по половым и возрастным характеристикам. Этическая экспертиза: исследование организовано в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г. с поправками 2011 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №81 от 28.10.2016). Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, а также критерий Манна – Уитни, при попарном сравнении групп, с применением поправки Бонферрони при оценке значения р.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании уровня MRP-8/14 установлено, что у больных тяжелой пневмонией концентрация

ТАБЛИЦА 1
КОНЦЕНТРАЦИЯ MRP-8/14 У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1 (МЕ (Q1; Q3)).

Показатель	Тяжелая пневмония (n-30)	Нетяжелая пневмония (n-55)	Контроль (n-15)
MRP-8/14 нг/мл	880 (605; 1033,7) p=0,016 p1>0,05	891,5 (550,5; 1067,5) p=0,011	457 (325; 905)

Примечание:

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми

p1 – статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжелой пневмонией и группой пациентов с тяжелой пневмонией.

белка увеличивалась в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Одновременно, у больных нетяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 уровень MRP-8/14 также возрастал в 1,9 раза (табл. 1). При этом не выявлено статистически значимых отличий в значениях концентрации MRP-8/14 у больных тяжелой и нетяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 (табл. 1).

При этом, нами выявлено, что в группе больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, у которых наступил летальный исход, концентрация MRP-8/14 увеличивалась более выражено, в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 2) и на 10% по сравнению с больными тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, у которых летальный исход не наступил (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Каскад про- и противовоспалительных взаимодействий является одной из патофизиологических составляющих многих критических состояний. За последние десятилетия взгляд на патогенез критических состояний сконцентрирован на молекулярном уровне [2, 13]. Идентифицированы всевозможные молекулярные структуры, играющие роль в воспалительном каскаде взаимодействий, отслежены молекулярные сигнальные пути, показана значимость участия систем врожденного и адаптивного иммунитета, а также ряда белковых молекул в патогенезе критических состояний [1, 2, 5]. Несмотря на это, поиски «идеальных»

TABLE 1
CONCENTRATION OF MRP-8/14 IN PATIENTS WITH PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INFLUENZA A / H1N1 (ME (Q1; Q3)).

маркеров системного воспаления при критических состояниях не прекращаются [2, 5, 14]. Одним из кандидатов в такие маркеры является белковый комплекс S100A8/A9 [27, 28]. Ряд исследований, свидетельствуют об увеличении концентрации S100A8/A9 (MRP-8/14) при различных состояниях, сопровождающихся развитием системного воспаления, в том числе, при пневмониях [7, 9, 15]. Также продемонстрировано, что уровни кальпротектина значительно повышены у пациентов с COVID-19, у которых развивается тяжелая форма заболевания, и это имеет прогностическое значение [16, 17].

Мы зафиксировали статистически значимое увеличение концентрации кальпротектина у больных тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1, что отражает тяжесть течения пневмонии и укладывается в клинику системного воспалительного ответа [8, 15]. При этом, S100A8 и S100A9, являясь молекулярными паттернами, связанными с повреждениями (DAMPs), действуют как эндогенные активаторы передачи сигналов TLR и во время инфицирования вирусом гриппа А, экспрессия белков S100A8/A9 повышается в неповрежденных, инфицированных вирусом гриппа, клетках, тем самым усиливая провоспалительный ответ и гибель клеток [12, 18]. Также, молекула S100A9 регулирует вирус-ассоциированное воспаление посредством активации сигнальной сети DDX21-TRIF-S100A9-TLR4-Myd88 [12]. Оба фактора, S100A8 и S100A9 индуцируют секрецию нескольких провоспалительных цитокинов,

ТАБЛИЦА 2
КОНЦЕНТРАЦИЯ MRP-8/14 У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1 С НАСТУПИВШИМ ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ В 10-ДНЕВНЫЙ ПЕРИОД (МЕ (Q1; Q3)).

Показатель	Тяжелая пневмония (летальный исход) (n-16)	Тяжелая пневмония (n-14)	Контроль (n-15)
MRP-8/14 нг/мл	960 (695; 1082,5) p=0,015 p1=0,034	864 (596,2; 991,7)	457 (325; 905)

Примечание:

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми

p1 – статистическая значимость различий между группой больных тяжелой пневмонией фоне гриппа А/Н1N1 у которых летальный исход не наступил

TABLE 2
CONCENTRATION OF MRP-8/14 IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INFLUENZA A/H1N1 WITH A FATAL OUTCOME WITHIN A 10-DAY PERIOD (ME (Q1; Q3)).

включая IL-6, TNF α и IL-1 β , путем стимуляции продукции активных форм кислорода (ROS). Они, в свою очередь, активируют ядерный транскрипционный фактор NF- κ B, что приводит к секреции и экспрессии цитокинов, а также к активации инфламмосомы NLRP3 [8]. После активации инфламмосомы NLRP3 прокаспазы-1 рекрутируются в комплекс инфламмосомы и автоматически расщепляются на домены рекрутирования и активации каспазы, фрагменты p10 и p20, соответственно. Две молекулы фрагмента p10 затем связываются с двумя фрагментами p20, образуя активный гетеротетрамёрный фермент каспазы-1, который расщепляет про-IL-1 β до IL-1 β и фактор-предшественник до IL-18, обеспечивая их секрецию, что активирует провоспалительный каскад [8, 14, 19].

Являясь активатором сигнального воспалительного каскада, комплекс MRP-8/14 представляет интерес как фармакологическая мишень. На сегодняшний день, генно-инженерные препараты, такие как ингибиторы янус-киназы, ингибиторы цитокиновых рецепторов, антицитокиновые препараты, применяются не только при онкологической патологии, но и при аутоиммунных заболеваниях. Эти препараты успешно применяют у больных с тяжелой формой COVID-19, блокируя иммунную дисрегуляцию, способствуя улучшению результатов лечения и снижению летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии [20, 21, 22, 23]. Одновременно с этим исследуется эффективность применения другой группы препаратов – моноклональных антител для блокирования, так называемых, иммунных чек-поинтов (PD-1; PD-L1) при критических состояниях, в частности, получены результаты на модели сепсиса мышей, свидетельствующие о снижении летальности при использовании атезолизумаба [24]. Что касается комплекса S100A8/A9, то исследования показывают, что экспериментальный препарат Tasquinimod, пероральный хинолин-3-карбоксамид связывается с S100A9 и комплексом S100A8/A9 в присутствии Zn²⁺ и блокирует взаимодействие S100A9 с TLR4 или RAGE, ингибируя высвобождение TNF- α в S100A9 – зависимой модели *in vivo* [25]. Также, инолин-3-карбоксамид был использован с обнадеживающими результатами при воспалительных заболеваниях, таких как диабет 1 типа [11], СКВ (болезнь Либмана-Сакса) [26]. Таким образом, повышение уровня MRP-8/14 у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, с одной стороны, отражает тяжесть состояния, с другой стороны, молекулы MRP-8 и MRP-14, выступая в качестве молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), стимулируют провоспалительный ответ, занимая одну из ключевых позиций в патогенезе системного воспаления и развития критического состояния у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение плазменной концентрации белкового комплекса MRP-8/14 у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 ассоциировано с тяжестью заболевания. Вероятно, MRP-8/14 может рассматри-

ваться как потенциальная точка приложения фармакологического воздействия в интенсивной терапии критических состояний, что является, вполне осязаемым достижением персонализированной медицины, наряду с успешно применяемыми сегодня ингибиторами янус-киназы, ингибиторами цитокиновых рецепторов, антицитокиновыми препаратами.

Источник финансирования:

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; 1–2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-i-patofiziologicheskie-mehanizmy-sistemnogo-vozpалeniya>. [дата обращения: 04.04.2021]
2. Гусев Е. Ю., Зотова Н. В., Лазарева М. А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2014; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-otvet-i-drugie-otlichitelnye-osobennosti-kriticheskikh-faz-sistemnogo-vozpалeniya-pri-sepsise>. [дата обращения: 04.04.2021]
3. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (2): 169–82. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
4. Полушин Ю. С., Храпов К. Н., Майская М. Ю., Дикарев К. В. Вирусная пневмония гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (3):15. doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-15
5. Ханова М. Ю., Григорьев Е. В. Роль рецепторов PD-1 и PD-L1 в развитии системного воспалительного ответа и методы иммуноадаптивной терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23 (3): 76–83. doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-76-83
6. Щербо С. Н. Тенденции развития и технологии современной лабораторной медицины. *Лабораторная медицина*. 2013; (12): 39–44
7. Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106948. doi: 10.1016/j.intimp. 2020.106948
8. Simard JC, Cesaro A, Chapeton-Montes J, et al. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF- κ B (1). *PLoS One*. 2013; 8 (8):e72138. doi:10.1371/journal.pone.0072138
9. Foley Ch, MacDermott E, Killen O. Myeloid-related proteins 8 and 14: potential biomarkers of disease activity of arthritis in children with trisomy 21. *Rheumatology*. 2015; 54 (2), doi.org/10.1093/rheumatology/keu521
10. Kerkhoff C, Nacken W, Benedyk M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J. The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. *FASEB J*. 2005; 19 (3):467–9. doi: 10.1096/fj.04-2377fje
11. Coutant R, Landais P, Rosilio M, Johnsen C, Lahlou N, Chatelain P, et al. Low dose linomide in type I juvenile diabetes of recent onset: a randomised placebo-controlled

- double blind trial. *Diabetologia*. 1998; 41 (9):1040-6. doi:10.1007/s001250051028
12. Tsai SY, Segovia JA, Chang TH, Morris IR, Berton MT, Tessier PA, et al. DAMP molecule S100A9 acts as a molecular pattern to enhance inflammation during influenza A virus infection: role of DDX21-TRIF-TLR4-MyD88 pathway. *PLoS Pathog*. 2014; 10 (1):e1003848. doi: 10.1371/journal.ppat.1003848
13. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (1-2): 9–20
14. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. *Медицинская иммунология*. 2020;22 (3): 419–432. doi.org/10.15789/1563-0625-IAT-1938
15. Liu HY, Xiang HX, Xiang Y, Xu Z, Feng CM, Fei J, et al. The associations of serum S100A9 with the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 327. doi: 10.1186/s12879-021-06020-y
16. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzier MJ. Circulating Calprotectin as a Biomarker of COVID-19 Severity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021; 13:1–13. doi: 10.1080/1744666X.2021.1905526
17. Udeh R, Advani S, de Guadiana Romualdo LG, Dolja-Gore X. Calprotectin, an Emerging Biomarker of Interest in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10 (4): 775. doi: 10.3390/jcm10040775
18. Al-Garawi A, Husain M, Ilieva D, Humbles AA, Kolbeck R, Stampfli MR, et al. Shifting of immune responsiveness to house dust mite by influenza A infection: genomic insights. *J Immunol*. 2012; 188 (2): 832–43. doi: 10.4049/jimmunol.1102349
19. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009; 10 (3): 241–7. doi: 10.1038/ni.1703
20. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (3):160–162. doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162
21. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 629–644. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
22. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (3): 446–458. doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470
23. Сташків В.И., Замятіна К.А., Шантаревич М.Ю., Никитина И.В., Кармазановский Г.Г., Ревішвили А.Ш. КТ-семиотика пневмонии у пациентов с COVID-19, получающих терапию тоцилизумабом: обзор зарубежной литературы. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 96–97. doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97
24. Chen J, Chen R, Huang S, Zu B, Zhang S. Atezolizumab alleviates the immunosuppression induced by PD-L1-positive neutrophils and improves the survival of mice during sepsis. *Mol Med Rep*. 2021; 23 (2):1. doi: 10.3892/mmr.2020.11783
25. Bjork P, Bjork A, Vogl T, Stenstrom M, Liberg D, Olsson A, et al. Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. *PLoS Biol*. 2009; 7 (4): e97. doi: 10.1371/journal.pbio.1000097
26. Bengtsson AA, Sturfelt G, Lood C, Rönnblom L, van Vollenhoven RF, Axelsson B, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and preliminary efficacy of paquinimod (ABR-215757), a new quinoline-3-carboxamide derivative: studies in lupus-prone mice and a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose, dose-ranging study in p. *Arthritis Rheumatol*. 2012; 64 (5):1579–88. doi:10.1002/art.33493
27. van Zoelen MA, Vogl T, Foell D, Van Veen SQ, van Till JW, Florquin S, et al. Expression and role of myeloid-related protein-14 in clinical and experimental sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180 (11): 1098–106. doi: 10.1164/rccm.200810-1552OC
28. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol*. 2018; 9: 1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298

REFERENCES

1. Gusev EYu, Chereshev VA. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology/Meditsinskaya Immunologiya*. 2012; 1–2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-ipatofiziologicheskie-mehanizmy-sistemnogo-vospaleniya>. [date of access: 04/04/2021]. (In Russ.)
2. Gusev EYu, Zotova NV, Lazareva MA. Cytokine response and other distinctive features of critical phases of systemic inflammation in sepsis. *Medical Immunology/Meditsinskaya Immunologiya*. 2014; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-otvet-i-drugie-otlichitelnye-osobennosti-kriticheskikh-faz-sistemnogo-vospaleniya-pri-sepsise> [date of access: 04/04/2021]. (In Russ.)
3. Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik RAMN*. 2015; 70 (2):169–82. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310. (In Russ.)
4. Polushin YuS, Khrapov KN, Maiskaya MYu, Dikarev KV. Viral Pneumonia Influenza A (H1N1) Complicated by Acute Viral Respiratory Distress Syndrome. *General Reanimatology*. 2010;6 (3):15. doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-15. (In Russ.)
5. Khanova MYu, Grigoryev EV. Roles of PD-1 and PD-L1 receptors in the development of systemic inflammatory response and immunoadjuvant therapy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019; 23 (3):76–83. doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-76-83. (In Russ.)
6. Shcherbo SN. Development trends and technologies of modern laboratory medicine. *Laboratornaya Meditsina*. 2013; (12): 39–44 (In Russ.)
7. Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106948. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106948
8. Simard JC, Cesaro A, Chapeton-Montes J, et al. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF-κB (1.). *PLoS One*. 2013; 8 (8):e72138. doi:10.1371/journal.pone.0072138
9. Foley Ch, MacDermott E, Killeen O. Myeloid-related proteins 8 and 14: potential biomarkers of disease activity of arthritis in children with trisomy 21. *Rheumatology*. 2015; 54 (2), doi.org/10.1093/rheumatology/keu521
10. Kerkhoff C, Nacken W, Benedyk M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J. The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. *FASEB J*. 2005; 19 (3):467–9. doi: 10.1096/fj.04-2377fje
11. Coutant R, Landais P, Rosilio M, Johnsen C, Lahlou N, Chatelain P, et al. Low dose linomide in type I juvenile diabetes of recent onset: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Diabetologia*. 1998; 41 (9): 1040-6. doi: 10.1007/s001250051028
12. Tsai SY, Segovia JA, Chang TH, Morris IR, Berton MT, Tessier PA, et al. DAMP molecule S100A9 acts as a molecular pattern to enhance inflammation during influenza A virus

infection: role of DDX21-TRIF-TLR4-MyD88 pathway. *PLoS Pathog.* 2014; 10 (1):e1003848. doi: 10.1371/journal.ppat.1003848

13. Chereshev VA, Gusev EYu. Immunologicheskie i patofiziologicheskie mekhanizmy sistemnogo vospaleniya [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation]. *Meditinskaya immunologiya/ Medical Immunology.* 2012; 14 (1–2): 9–20 (In Russ.)

14. Artemyeva OV, Gankovskaya LV. Inflammaging as the basis of age-associated diseases. *Medical Immunology.* 2020; 22 (3): 419–432. doi.org/10.15789/1563-0625-IAT-1938. (In Russ.)

15. Liu HY, Xiang HX, Xiang Y, Xu Z, Feng CM, Fei J, Fu L, Zhao H. The associations of serum S100A9 with the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 327. doi: 10.1186/s12879-021-06020-y

16. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzler MJ. Circulating Calprotectin as a Biomarker of COVID-19 Severity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 13:1–13. doi: 10.1080/1744666X.2021.1905526

17. Udeh R, Advani S, de Guadiana Romualdo LG, Dolja-Gore X. Calprotectin, an Emerging Biomarker of Interest in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10 (4): 775. doi: 10.3390/jcm10040775

18. Al-Garawi A, Husain M, Ilieva D, Humbles AA, Kolbeck R, Stampfli MR, et al. Shifting of immune responsiveness to house dust mite by influenza A infection: genomic insights. *J Immunol.* 2012; 188 (2): 832–43. doi: 10.4049/jimmunol.1102349

19. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol.* 2009; 10 (3): 241–7. doi: 10.1038/ni.1703

20. Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020; 8 (3): 160–162. doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162. (In Russ.)

21. Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The Importance of IL-6 Inhibitors. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 629–644. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644. (In Russ.)

22. Smirnov VS, Totolyan AA. Some possibilities of immunotherapy for coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020; 10 (3): 446–458. doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470 (In Russ.)

23. Stashkiv VI, Zamyatina KA, Shantarevich MYu, Nikitina IV, Karmazanovsky GG, Revishvili AS. CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab: foreign literature review. *Medical Visualization.* 2020; 24 (2): 96–104. doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97. (In Russ.)

24. Chen J, Chen R, Huang S, Zu B, Zhang S. Atezolizumab alleviates the immunosuppression induced by PD-L1-positive neutrophils and improves the survival of mice during sepsis. *Mol Med Rep.* 2021; 23 (2):1. doi: 10.3892/mmr.2020.11783

25. Bjork P, Bjork A, Vogl T, Stenstrom M, Liberg D, Olsson A, et al. Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. *PLoS Biol.* 2009; 7 (4):e97. doi:10.1371/journal.pbio.1000097

26. Bengtsson AA, Sturfelt G, Lood C, Rönnblom L, van Vollenhoven RF, Axelsson B, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and preliminary efficacy of paquinimod (ABR-215757), a new quinoline-3-carboxamide derivative: studies in lupus-prone mice and a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose, dose-ranging study in p. *Arthritis Rheumatol.* 2012; 64 (5):1579–88. doi:10.1002/art.33493

27. van Zoelen MA, Vogl T, Foell D, Van Veen SQ, van Till JW, Florquin S, et al. Expression and role of myeloid-related protein-14 in clinical and experimental sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180 (11): 1098–106. doi: 10.1164/rccm.200810-1552OC

28. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9:1298. doi:10.3389/fimmu.2018.01298

Сведения об авторах

Маларчи́ков Андрей Викторович – к.м.н., заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: malyarchikov@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X> (ответственный за переписку)

Шаповалов Константин Геннадьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: shkg26@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Лукьянов Сергей Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7997-9116>

Казанцева Людмила Сергеевна – соискатель кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: mila-kazantseva93@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9816-9714>

Information about the authors

Andrey V. Malyarchikov – Cand. Sc. (Med), Head of Simulation Training Department, Chita State Medical Academy; e-mail: malyarchikov@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; e-mail: shkg26@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Sergey A. Lukyanov – Cand. Sc. (Med), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7997-9116>

Lyudmila S. Kazantseva – Applicant for the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; e-mail: mila-kazantseva93@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9816-9714>