

УДК 616.98:578.834.1]-092
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-145-154>

К вопросу о патогенезе COVID-19: роль трансформирующего фактора роста бета

Будневский А.В.¹, Овсянников Е.С.¹, Шишкина В.В.¹, Алексеева Н.Г.¹, Первеева И.М.^{1,2}, Китоян А.Г.¹, Антакова Л.Н.¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (ВГМУ им. Н.Н. Бурденко) Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Воронежская областная клиническая больница № 1 (ВОКБ № 1) Россия, 394066, г. Воронеж, Московский проспект, 151

РЕЗЮМЕ

Белки семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF) β регулируют многочисленные клеточные процессы, которые играют важную роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), способствуют повышению проницаемости альвеолярного эпителия, активации фибробластов и ремоделированию внеклеточного матрикса. Трансформирующий фактор роста бета участвует в патогенезе воспалительных заболеваний дыхательной системы при развитии COVID-19. SARS-CoV-2 приводит к сложным иммунным реакциям, которые включают высвобождение воспалительных цитокинов, повышение активности тучных клеток и высвобождение продуктов их секрета, в частности профибротических ферментов и цитокинов, в том числе TGF- β .

Триптаза- и химаза-положительные тучные клетки играют большую роль в легочном фиброзе и эмболии при COVID-19. Химаза тучных клеток является независимым от ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа путем образования ангиотензина II внеклеточно в интерстиции, а также активирует TGF- β и другие молекулы, тем самым играя роль в ремоделировании тканей. Бета-триптаза тучных клеток увеличивает секрецию TGF- β 1 гладкой мышечной тканью дыхательных путей и экспрессию α -гладкомышечного актина – α -SMA. TGF- β также индуцирует генерацию митохондриальных активных форм кислорода (АФК), что усиливает выработку АФК в фибробластах легких. TGF- β играет ключевую роль в индукции синтеза компонентов внеклеточного матрикса фибробластами.

Настоящий обзор посвящен рассмотрению структуры TGF- β , особенностям его секреции и функции. Представлен механизм его участия TGF- β в патогенезе COVID-19, а также возможности его использования в качестве прогностического маркера степени тяжести течения COVID-19.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста бета, COVID-19, тучные клетки, острый респираторный дистресс-синдром, воспаление

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шишкина В.В., Алексеева Н.Г., Первеева И.М., Китоян А.Г., Антакова Л.Н. К вопросу о патогенезе COVID-19: роль трансформирующего фактора роста бета. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):145–154. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-145-154>.

✉ Алексеева Надежда Геннадиевна, nadya.alekseva@mail.ru

On the pathogenesis of COVID-19: the role of transforming growth factor beta

Budnevsky A.V.¹, Ovsyannikov E.S.¹, Shishkina V.V.¹, Alekseeva N.G.¹, Perveeva I.M.^{1,2}, Kitoyan A.G.¹, Antakova L.N.¹

¹ *N.N. Burdenko Voronezh State Medical University
10, Studencheskaya Str., Voronezh, 394036, Russian Federation*

² *Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1
151, Moskovsky Av., Voronezh, 394066, Russian Federation*

ABSTRACT

Proteins of the transforming growth factor beta (TGF- β) family regulate numerous cellular processes that are essential in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS), contributing to increased alveolar epithelial permeability, activation of fibroblasts, and extracellular matrix remodeling. TGF- β is involved in the pathogenesis of inflammatory respiratory diseases during the development of COVID-19. SARS-CoV-2 leads to complex immune responses that include the release of inflammatory cytokines, increased activity of mast cells, and the release of mast cell secretome, in particular profibrotic enzymes and cytokines, including TGF- β .

Tryptase- and chymase-positive mast cells play a major role in pulmonary fibrosis and embolism in COVID-19. Mast cell chymase is angiotensin-converting enzyme 2-independent due to extracellular formation of angiotensin II in the interstitium; it also activates TGF- β and other molecules, thereby playing a role in tissue remodeling. Mast cell β -tryptase increases the secretion of TGF- β 1 by airway smooth muscle tissue and the expression of α -smooth muscle actin (α -SMA). TGF- β also induces the generation of mitochondrial reactive oxygen species (ROS), which enhances the production of ROS in lung fibroblasts. TGF- β is crucial for inducing the synthesis of extracellular matrix components by fibroblasts.

The review is devoted to the structure of TGF- β , the sources of its secretion and functions, the mechanism of its involvement in the pathogenesis of COVID-19, and the possibility of its use as a prognostic marker of COVID-19 severity.

Keywords: transforming growth factor beta, mast cells, COVID-19, acute respiratory distress syndrome, inflammation

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V., Alekseeva N.G., Perveeva I.M., Kitoyan A.G., Antakova L.N. On the pathogenesis of COVID-19: the role of transforming growth factor beta. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):145–154. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-145-154>.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, завершившаяся в мае 2023 г., продлилась более 3 лет. За это время исследования и открытия в области иммунологии совершили большой прорыв. COVID-19 заразилось более 700 млн человек по всему миру, при этом было зарегистрировано 6,9 млн смертей [1]. Одним из проявлений COVID-19, ассоциированным с длительными мультисистемными проявлениями, которые следуют за острым периодом инфекции, является состояние после COVID-19 – постковидный синдром.

Коронавирус 2 (SARS-CoV-2), вызывающий тяжелый острый респираторный синдром COVID-19,

приводит к сложным иммунным реакциям, таким как активация воспалительных цитокинов, повышение дегрануляционной активности тучных клеток (ТК) и высвобождение продуктов их секретомы [2, 3]. Рецептором для SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (angiotensin convertin genzyme 2, ACE2), с которым связывается шиповидный белок на поверхности вируса. Тучные клетки синтезируют ACE2 и триптазу, способствующие развитию цитокинового шторма с повышенными уровнями воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-1 β , тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP- Thymic Stromal Lymphopoietin) и др. [1, 4].

Тучные клетки активируются рибонуклеиновой кислотой (РНК) SARS-CoV-2 через белок 1, индуцируемый ретиноевой кислотой (RAI 1- Retinoic Acid Induced 1), toll-подобные рецепторы 3, 7, 8 (Toll-like receptor 3, 7, 8, TLR). Высокие концентрации TNF- α были зарегистрированы как в плазме, так и в тканях пациентов с COVID-19 [1, 4].

Исходный уровень экспрессии мРНК ACE2 в легких очень низкий по сравнению с другими органами, но он повышается в альвеолярных эпителиальных клетках после инфекции [5]. ACE2 расщепляется трансмембранной сериновой протеазой II типа (Transmembrane Serine Protease 2, TMPRSS2) и доменом дезинтеграрина и металлопептидазы (A Disintegrin And Metalloproteinase, ADAM) 17, способствуя проникновению вируса в клетки организма-хозяина [5]. SARS-CoV-2 увеличивает количество матричной РНК (мРНК) ACE2, трансформирующего фактора роста (Transforming growth factor-beta, TGF- β), фактора роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor, CTGF) и фибронектина (fibronectin, FN), которые являются факторами развития фиброза легких [5]. Следовательно, связывание SARS-CoV-2 с ACE2 приводит к увеличению транскрипции генов, ассоциированных с развитием фиброза легких [5].

Увеличение количества ТК влияет на относительно высокую частоту легочной эмболии при COVID-19, поскольку было обнаружено, что данные клетки индуцируют тромбоз посредством активации факторов свертывания крови и тромбоцитов. Триптаза- и химаза-положительные ТК играют значимую роль в легочном фиброзе и эмболии при COVID-19 [3]. Химаза является основным независимым от ACE2 путем образования ангиотензина II (Ang II), а также активирует TGF- β и другие молекулы, тем самым играя роль в ремоделировании тканей. Химаза-зависимое образование Ang II происходит внеклеточно в интерстиции [6].

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И СИНТЕЗА TGF- β

Семейство TGF- β присутствует у всех многоклеточных и играет ключевую роль в развитии, заживлении ран, иммунном ответе и онкогенезе [7–11]. Каждый из TGF- β 1, -2 и -3 (далее совместно именуемых TGF- β , если не указано иное) секретируются либо в виде малого латентного комплекса (Small Latent Complex, SLC), который состоит из биологически активного гомодимера, нековалентно связанного с его пропептидом (латентно-ассоциированный белок, Latency-Associated Protein, LAP), либо в

виде большого латентного комплекса (Large Latent Complex, LLC), в котором SLC ковалентно связан с латентным TGF- β связывающего белка-1, -3 или -4 (Latent Transforming Growth Factor- β Binding Protein, LTBP). В то время как LTBP-1 и -3 могут ассоциироваться со всеми изоформами TGF- β , LTBP-4 связывается только с TGF- β 1 с более низким сродством, чем другие LTBP [10, 12–14].

LTBP образуют латентные комплексы с TGF- β путем ковалентного связывания пропептида TGF- β (LAP) через дисульфидные связи в эндоплазматическом ретикулуме [9]. LAP, в свою очередь, отщепляется от зрелого предшественника TGF- β в транс-сети Гольджи, но LAP и TGF- β остаются прочно связанными посредством нековалентных взаимодействий LAP [9, 15]. Важно отметить, что каждый мономер LAP состоит из ряда относительно жестких α -спиралей и β -пластинок, но активный цитокин удерживается на месте множеством контактов с одной гибкой петлей, которая была названа латентным лассо, и эффективно удерживает активный TGF- β [8]. До тех пор, пока латентное лассо поддерживает тесные контакты с активным цитокином, TGF- β может накапливаться во внеклеточном пространстве практически без признаков активной передачи сигналов TGF- β или клеточных ответов [8].

LTBP, в первую очередь, играет роль в поддержании латентности TGF- β и направлении латентного фактора роста во внеклеточный матрикс, а также LTBP-1 участвует в активации TGF- β интегринными и может регулировать активацию TGF- β протеазами и другими факторами [9]. LTBP-3 играет роль в формировании скелета, включая развитие зубов. LTBP-2 и LTBP-4 идентифицированы как TGF- β -независимые активаторы, которые выполняют важные функции в регуляции TGF- β и стабилизируют пучки микрофибрилл и регулируют сборку эластических волокон [9]. Генетическая абляция обеих изоформ LTBP-4 (S: короткой, L: длинной) приводит к повышению активности TGF- β в легких. Это согласуется с предыдущим наблюдением, что LTBP-4L более эффективно взаимодействует с TGF- β [12]. Однако значительные количества LTBP1 и LTBP4 секретируются без SLC, так же, как LTBP2, который не может взаимодействовать с SLC [12]. Трансформирующий фактор роста бета в сочетании с его LAP может образовывать комплексы с LTBP-1, генерируемые фибробластами [16].

Активация расщепления TGF- β 1 и LAP индуцируется кислыми условиями окружающей среды или осуществляется внеклеточными протеазами, включая тромбоспондин-1, плазмин, катепсин D, матриксные металлопротеиназы (ММП) -2 и -9

и фуринконвертазу, интегрин [10]. Домен LAP TGF- β имеет последовательность RGD (аргинин-глицин-аспарагиновая кислота), которая опосредует связывание с интегринами [13].

Интегрин альфа ν бета 6 ($\alpha\nu\beta6$) активирует TGF- $\beta1$, а $\alpha\nu\beta8$, как было показано – TGF- $\beta1$ через мембраносвязанные ММП [10]. Члены семейства интегринов, которые взаимодействуют с RGD, могут активировать латентный TGF- $\beta1$ и TGF- $\beta3$ [17]. Гетеродимер $\alpha\nu\beta1$ был недавно признан регулятором латентного TGF- β при фиброзе, интегрин $\alpha\nu\beta5$ и $\alpha51$ участвуют в активации миофибробластов [18]. Интегрин $\alpha\nu\beta8$ является рецептором клеточной поверхности для LAP многофункционального цитокина TGF- β [19]. Измененная экспрессия субъединицы интегрин $\beta8$ (ITGB8) обнаруживается при хронической обструктивной болезни легких человека, раковых заболеваниях и пороках развития сосудов головного мозга [19]. Воспаление может изменять уровни TGF- β специфическими медиаторами, влияющими на транскрипцию генов [19]. Так, ИЛ-1 β увеличивает доступность факторов транскрипции к промотору ITGB8 (интегрин бета 8) в фибробластах легких посредством изменения архитектуры хроматина [19].

Передача сигналов суперсемейства TGF- β может быть опосредована Smad и сигнальными путями, не связанными с Smad, в частности, посредством активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), включая киназу, регулируемую внеклеточным сигналом (extracellular signal-regulated kinase, ERK), p38 и JNK (Jun Nконцевую киназу); а также через сигнальные пути фосфоинозитид-3-киназы (PI(3)K)/Akt (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B) и NF-Kb (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [10].

В дополнение к непротеолитическому механизму активации латентного TGF- β , протеолитические механизмы также участвуют в этом процессе. Протеолитические механизмы включают в себя протеазы, подразделяющиеся на содержащие гликозидазы (N-гликаназа и нейраминидаза) и сериновые протеазы (плазмин, катепсин D и ММП) [20, 21].

LTBPs структурно связаны с семейством белков – фибриллинами, в которое входят фибриллин-1 и фибриллин-2. Фибриллин-1 функционирует как ингибитор передачи сигналов TGF- β и является неотъемлемым компонентом микрофибрилл [22]. Микрофибриллы покрывают сердцевину эластин-содержащих волокон и способствуют временной и пространственной регуляции активации TGF- β [16]. Микрофибриллы состоят из фибриллинов, ассоциированных с микрофибриллами гликопротеинов и белков, связывающих TGF- β , среди которых фи-

бриллины являются основными компонентами, обеспечивающими каркас для агрегации эластинового полимера [23].

Экспрессия фибриллина-1 сохраняется на протяжении всей жизни, а экспрессия фибриллина-2 ограничивается развитием тканей плода [13]. Более того, фибриллин-1 вместе со связанными молекулами маскирует эпитопы фибриллина-2, блокируя его биоактивность. Следовательно, фибриллин 1 проявляет более сильную анти-TGF активность [16]. Фибриллины служат каркасами для сборки эластических волокон, которые способствуют поддержанию тканевого гомеостаза и регулируют передачу сигналов фактора роста во внеклеточном пространстве [14]. Фибриллин-1 представляет собой модульный гликопротеин, который включает семь латентных белковых доменов, связывающих его с TGF- β , и опосредует клеточную адгезию посредством связывания интегрин с мотивом RGD в его 4-м домене [14]. Активация TGF- β , опосредованная интегрин, важна для иммунной системы (интегрин $\alpha\nu\beta6$ и $\alpha\nu\beta8$), онкогенеза и функционирования фибробластов [11]. Оба интегрин $\alpha\nu\beta6$ и $\alpha\nu\beta8$ регулируют передачу сигналов TGF- β путем связывания с линейным трипептидом в зависимости от силы растяжения, создаваемой актиновым цитоскелетом [11].

В исследовании L. Zilberberg и соавт. 2012 г. была проанализирована как *in vitro*, так и *in vivo* роль микрофибрилл фибриллина в синтезе LTBP-1, -3 и -4 [22]. Авторами показано, что фибриллин-1 важен для встраивания LTBP-3 и LTBP-4 во внеклеточный матрикс (ВКМ), но не для LTBP-1, в то время как наличие фибронектина важно для ассоциации LTBP-1 с ВКМ [22].

TGF- β – РЕГУЛЯТОР МНОГОЧИСЛЕННЫХ ФУНКЦИЙ КЛЕТОК

TGF- β продуцируется в дыхательных путях фибробластами, эпителиальными, эндотелиальными и клетками гладкой мускулатуры [24]. Кроме того, TGF- β индуцирует синтез фибробластами различных белков внеклеточного матрикса, таких как коллагены, эластин, протеогликаны и фибронектин [24]. TGF- β экспрессируется инфильтрированными эозинофилами, лимфоцитами и тучными клетками [24]. Лейкоциты и тромбоциты также содержат TGF- $\beta1$ [25].

Латентный TGF- $\beta1$ высоко экспрессируется в эпителии дыхательных путей и альвеол, альвеолярных макрофагах и в межклеточном матриксе легких, где вдыхаемые микроорганизмы сталкиваются с защитными средствами организма-хозяина во время легочной фазы [26]. Максимальная его concentra-

ция в дыхательной системе сосредоточена в эпителии бронхов [24]. Усиленная передача сигналов TGF- β 1 при воспалении первоначально приводит к локальному подавлению иммунной системы организма-хозяина посредством прямого ингибирования эффекторных иммунных клеток, таких как Т-клетки и дендритные клетки [26].

TGF- β играет ключевую роль в индукции синтеза компонентов ВКМ фибробластами [23]. TGF- β 1 сам по себе играет значительную и сложную роль в иммунном ответе дыхательных путей, опосредуя различные провоспалительные или иммуносупрессивные эффекты [27]. TGF- β 1 стимулирует привлечение воспалительных клеток в дыхательные пути и способствует секреции дополнительных факторов роста и воспалительных цитокинов [27]. И наоборот, TGF- β 1 может подавлять как пролиферацию лимфоцитов, так и продукцию определенных цитокинов [27]. Так, ИЛ-13 взаимодействует с ИЛ-4, индуцируя альтернативную активацию макрофагов M2, способствуя высвобождению TGF- β и тромбоцитарного фактора [28]. Эта фаза характеризуется кратковременной экспансией резидентных фибробластов и образованием временного матрикса, а также пролиферацией клеток-предшественников дыхательных путей и пневмоцитов 2-го типа [28].

TGF- β играет ключевую роль в регуляции компонентов ВКМ дыхательных путей: увеличивает синтез белков, таких как фибронектин, усиливает антипротеазную активность, стимулирует экспрессию десмосомных белков эпителиальными клетками бронхов, что способствует активации белков, участвующих в межклеточных соединениях, а также образованию базальной мембраны альвеолярных эпителиальных клеток [29]. Наконец, TGF- β вносит свой вклад в механизмы, которые участвуют в контроле роста и дифференцировки эпителиальных клеток. Например, TGF- β индуцирует дифференцировку нормальных эпителиальных клеток бронхов, регулирует рост клеток путем ингибирования клеточной пролиферации и может также индуцировать апоптоз эпителиальных клеток легкого [29].

TGF- β регулируют экспрессию белков, участвующих в выполнении фиброзного каскада, включая регуляцию экспрессии и активности протеаз внеклеточного ремоделирования, в том числе ММП, тканевых ингибиторов металлопротеиназ, экспрессии эндотелина-1 [10]. Эндотелин-1 способствует персистирующему фиброзу путем индуцирования фибробластами продукции и секреции TGF- β внеклеточным матриксом, а также регуляции активности семейства RhoGTPases, вовлеченных в развитие TGF- β -индуцированного фиброза [10]. В целом TGF- β является

ключевым регулятором продукции внеклеточного матрикса, и, следовательно, повышенная передача сигналов TGF- β является критическим фактором прогрессирования фиброзных заболеваний [10].

TGF- β ограничивает пролиферацию CD4⁺ Т-клеток путем подавления аутокринной продукции ИЛ-2 [15]. В CD8⁺ цитотоксических Т-клетках (ТС клетках) TGF- β -активированные белки SMAD взаимодействуют с ATF1 (Activating Transcription Factor 1), подавляя экспрессию интерферона- γ и цитолитических факторов перфорина, гранзима и Fas-лиганда, таким образом подавляя противоопухолевую активность этих клеток [15]. TGF- β также модулирует пролиферацию и другие функции В-клеток, естественных киллеров, моноцитов, макрофагов и гранулоцитов. TGF- β играет плеiotропную роль в регуляции лимфоцитов, и это особенно очевидно в Т-клетках [15].

TGF- β 1 индуцирует α -гладкомышечный актин (α -SMA) и синтез коллагена в фибробластах как *in vivo*, так и *in vitro* и играет значительную роль в восстановлении тканей и развитии фиброза [30]. В ходе этих процессов фибробласты дифференцируются в миофибробласты, характеризующиеся повышенной экспрессией α -SMA [30].

TGF- β 1 подавляет плазмин и плазминзависимую активность ММП в клетках сухожилия сгибателя, культивируемых *in vitro*, посредством усиления регуляции активатора плазминогена 1 (PAI-1) [21]. Возможно, что TGF- β 1 также подавляет активность ММП и плазмينا другими способами, такими как подавление экспрессии урокиназы (uPA), тканевого активатора плазминогена (tPA) и (или) мембрано-связанной ММП в теноцитах [21]. В ходе деградации ВКМ из-за повышенной активности ММП аберрантно активируется TGF- β [12].

TGF- β 1 и ИЛ-6 оказывают противоположные эффекты на регуляцию экспрессии катепсинов В и L в эпителиальных клетках карциномы легких человека A-549 [29]. Провоспалительный цитокин ИЛ-6 индуцировал повышающую регуляцию катепсина L, тогда как TGF- β 1 подавлял экспрессию катепсина В и L, представляющие собой экспрессируемые цистеиновые протеиназы, которые играют важную роль в объемном протеолизе лизосом, процессинге белка, деградации матрикса и ремоделировании тканей [29].

M. Jain и соавт. в 2013 г. показали, что TGF- β индуцирует генерацию митохондриальных активных форм кислорода (АФК) и, в свою очередь, активацию транскрипции NOX4 (никотинамидадениндинуклеотидфосфооксидаза 4), что усиливает выработку АФК в фибробластах легких пациентов с идиопатическим и индуцированным склеродермией фиброзом легких [31].

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ TGF- β И ИММУНО- КОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ COVID-19

Легкие структурно подвержены воздействию внешних раздражителей и патогенов и в связи с этим развитию воспаления, аллергическим реакциям и канцерогенезу. Усиление регуляции лигандов TGF- β наблюдается при основных заболеваниях легких, включая легочный фиброз, эмфизему, бронхиальную астму и рак легких [32]. Основываясь на опубликованных данных, у пациентов с COVID-19, а также с постковидным синдромом может развиваться легочный фиброз, и прогноз этого серьезного осложнения также заслуживает внимания научного сообщества. Морфологическими особенностями легочного фиброза являются утолщение межальвеолярных перегородок, отложение коллагена и пролиферация фибробластов, а также диффузное воспаление.

После инфицирования COVID-19 TGF- β ингибирует апоптоз клеток и индуцирует пролиферацию фибробластов и дифференцировку миофибробластов, развивая фиброз легких [33]. На ранней стадии инфекции SARS-CoV-2 многочисленные воспалительные реакции и нарушение регуляции фибринолитических и коагуляционных путей могут способствовать активации латентной формы TGF- β в крови и легких [33]. TGF- β вызывает фиброз, сопутствующее заболевание у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при COVID-19 может привести к терминальному фиброзу легких [34]. Активация TGF- β способствует дифференцировке фибробластов в миофибробласты и регулирует ремоделирование волокнистого компонента ВКМ [34].

При развитии COVID-19 SARS-CoV-2 проникает в верхние дыхательные пути через рецепторы ACE2, которые находятся на поверхности легочного эпителия [35]. Вирус инфицирует легочные альвеолярные клетки II типа во время их миграции в нижние отделы дыхательных путей [35]. У пациентов с COVID-19 в острой фазе ОРДС развивается интерстициальный отек легких и происходит образование гиалиновых мембран в результате распространенного повреждения альвеол, в то время как фиброз межальвеолярных перегородок и пролиферация фибробластов развиваются в фазе хронического ремоделирования [28]. Предполагается, что SARS-CoV-2 увеличивает концентрацию TGF- β путем снижения регуляции рецептора ACE2 посредством взаимодействия спайкового белка с ACE2. Следовательно, снижается регуляция ACE2, повышается уровень ангиотензина II, что приводит к повышению актив-

ности внутриклеточного сигнального пути TGF- β [36–39].

У пациентов с COVID-19 отмечают TGF- β -опосредованное подавление циркулирующих NK-клеток [26]. Активация TGF- β увеличивает проницаемость эндотелия и эпителия, что приводит к притоку жидкостей и белков в альвеолы. Этот процесс ухудшает газообмен в легких и в конечном итоге приводит к артериальной гипоксемии и дыхательной недостаточности [40]. Белки клеточной поверхности эпителия и эндотелия окружены плотной сеткой гликанов, называемой слоем эпителиального/эндотелиального гликокаликса, нарушение которого опосредуется SARS-CoV-2 [41].

Нашей командой исследователей было показано увеличение активности тучных клеток, а также изменение их фенотипа в тканях легких пациентов, умерших от COVID-19 [42]. Тучные клетки, располагаясь в непосредственной близости от фибробластов, чувствительны к механическому стрессу в фиброзированных легких и, следовательно, могут стимулироваться при дыхании в жестких фиброзных легких [43, 44]. Гранулы тучных клеток могут содержать большое количество профибротических ферментов и цитокинов (например, TGF- β , ИЛ-4, -10 и -13, химаза, триптаза) и факторов роста [43], которые способствуют активации фибробластов [45].

Бета-триптаза тучных клеток увеличивает секрецию TGF- β 1 гладкой мышечной тканью дыхательных путей и увеличивает экспрессию α -SMA, приводя к функциональным изменениям мышечной ткани [46]. TGF- β 1 опосредует экспрессию генов, вовлеченных в фиброз, включая коллаген, протеазы и фибронектин, через Smad-зависимый механизм [27]. Гладкомышечные клетки дыхательных путей (airway smooth muscle cell, ASMC) содержат большое количество TGF- β 1–3 [28]. Плазмин, сериновая протеаза регулируют секрецию биологически активной формы TGF- β ASMC, а также высвобождение внеклеточного TGF- β [24]. Выход TGF- β , активированного плазмином, индуцирует ASMC синтез коллагена I аутокринным способом [24]. Макрофаги также являются ключевыми агентами, влияющими на фиброз легких. Активация сигнальных путей TGF- β /Smad и ИЛ-6/STAT3 может быть связана с поляризационным переходом макрофагов M1 типа в M2, наблюдающимся в случаях заболевания COVID-19 [47].

УРОВНИ TGF- β В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ COVID-19

Наиболее тяжелым последствием SARS, вызванным патогенной коронавирусной инфекцией, является фиброз легких, развивающийся через 3–6 мес

у 45% пациентов [48]. Повышенная экспрессия TGF- β у пациентов с COVID-19 может быть причиной легочного фиброза [49]. Показано, что у пациентов с ОРДС с более низким уровнем TGF- β в жидкости из бронхоальвеолярного лаважа замечено меньшее количество койко-дней, проведенных в отделениях интенсивной терапии и на искусственной вентиляции легких [50].

Уровень TGF- β 1 увеличен в сыворотке и плазме крови пациентов с COVID-19, что коррелирует с увеличением тяжести заболевания [26]. Уровень иммуносупрессивных цитокинов, таких как TGF- β и ИЛ-10, увеличивается после заражения SARS-CoV-2 вне зависимости от пола [33]. Высокие уровни TGF- β в сыворотке крови в первые дни COVID-19 могут указывать на развитие тяжелого течения, включая необходимость проведения интенсивной терапии и риск смерти.

S. Frischbutter и соавт. в 2023 г. отметили значительное повышение сывороточных концентраций TGF- β в первые 2 нед после появления симптомов у пациентов с COVID-19 [51]. Такое раннее повы-

шение сывороточного TGF- β ухудшает способность NK-клеток элиминировать инфицированные вирусом клетки [51]. Так, у пациентов с легкой формой COVID-19 ($n = 27$) концентрация составила $165,4 \pm 105,4$ пг/мл (SD), а у пациентов с умеренной COVID-19 ($n = 11$) – $240,6 \pm 150,2$ пг/мл; с тяжелым течением COVID-19 ($n = 25$) – $416,3 \pm 161,7$ пг/мл; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами с легкой или умеренной формой COVID-19 [51]. Авторы предполагают, что у пациентов с уровнем TGF- β в сыворотке крови выше 254,75 пг/мл с вероятностью 92% тяжелое течение COVID-19 будет прогрессировать [50]. TGF- β может быть рассмотрен и рекомендован в качестве прогностического маркера оценки степени тяжести развития COVID-19 [51, 52].

МОДЕЛЬ УЧАСТИЯ TGF- β В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

Модель активации TGF- β при развитии COVID-19 представлена в авторской схеме (рис.).

Химаза тучных клеток является независимым

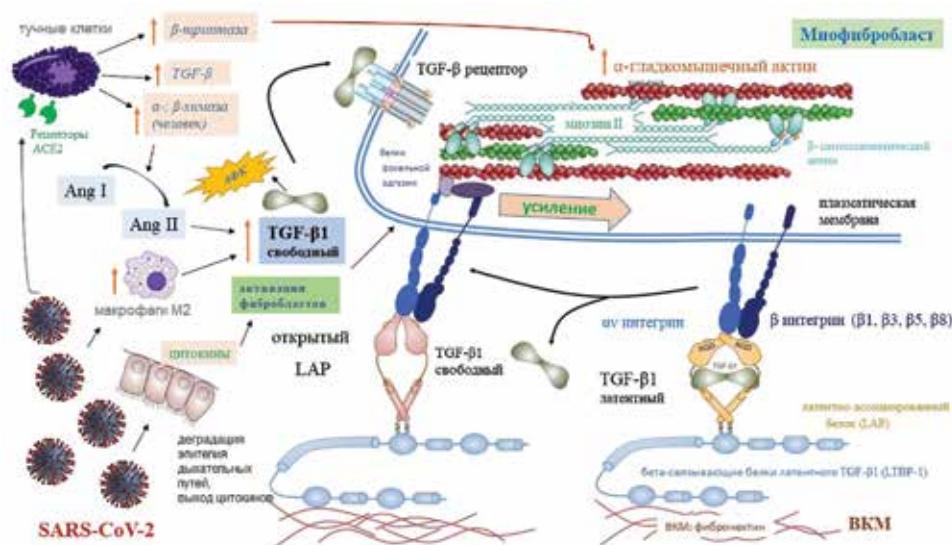


Рисунок. Модель активации TGF- β при развитии COVID-19 (авторская схема с модификацией по [8]) Рецептором для SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), с которым связывается шиповидный белок на поверхности вируса, что вызывает высвобождение цитокинов различными клеточными агентами. При развитии COVID-19 увеличивается активность тучных клеток и синтез их продуктов секрета, в том числе профибротических медиаторов: триптазы, химазы и TGF- β . TGF- β инициирует трансформацию фибробластов в миофибробласты, а также генерацию митохондриальных активных форм кислорода, что усиливает их выработку в фибробластах легких.

от ACE2 путем образования ангиотензина II (Ang II) внеклеточно в интерстиции, а также активирует TGF- β и другие молекулы, тем самым играя роль в ремоделировании тканей. Бета-триптаза тучных клеток увеличивает секрецию TGF- β 1 клетками фибробластического дифферона и повышает экспрессию

α -SMA (α -гладкомышечный актин).

TGF- β продуцируется в дыхательных путях фибробластами, эндотелиальными и клетками гладкой мускулатуры и накапливается во внеклеточном матриксе (BKM) в виде латентного TGF- β (LTBP). LTBP образуют латентные комплексы с TGF- β пу-

тем ковалентного связывания пропептида TGF- β LAP через дисульфидные связи в эндоплазматическом ретикулуме. Активация латентного TGF- β 1 из ВКМ инициируется интегринами через связывание с последовательностью RGD домена LAP-TGF- β . Активация расщепления TGF- β 1 и LAP индуцируется также кислыми рН среды или осуществляется внеклеточными протеазами, включая тромбоспондин-1, плазмин, катепсин D, матриксные металлопротеиназы-2 и -9 и фуриноквертазу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнения факт участия TGF- β в патогенезе воспалительных заболеваний дыхательной системы при COVID-19. TGF- β регулирует многочисленные клеточные процессы, которые играют важную роль в развитии ОРДС, способствует повышению проницаемости альвеолярного эпителия, активации фибробластов и ремоделированию внеклеточного матрикса. SARS-CoV-2 приводит к длительной активации иммунокомпетентных клеток, формированию сложных иммунных реакций, высвобождению большого количества воспалительных цитокинов, в частности профибротических ферментов и цитокинов, в том числе TGF- β .

Триптаза- и химаза-положительные тучные клетки играют значимую роль в развитии легочного фиброза и эмболии при COVID-19, протекающими в том числе через активацию TGF- β . Химаза тучных клеток является независимым от ACE2 путем образования ангиотензина II внеклеточно в интерстиции, а также активирует TGF- β и другие молекулы, тем самым играя роль в ремоделировании тканей. Бета-триптаза тучных клеток увеличивает секрецию TGF- β 1 гладкой мышечной тканью дыхательных путей и увеличивает экспрессию α -SMA. TGF- β также индуцирует генерацию митохондриальных АФК, что усиливает их выработку в фибробластах легких.

TGF- β играет ключевую роль в регуляции компонентов внеклеточного матрикса в дыхательных путях: он увеличивает синтез белков, таких как фибронектин, усиливает антипротеазную активность, стимулирует экспрессию десмосомных белков эпителиальными клетками бронхов, что способствует активации белков, участвующих в межклеточных соединениях, а также образованию базальной мембраны альвеолярных эпителиальных клеток. Таким образом, уровень TGF- β в крови, рассматриваемый многими учеными как прогностический маркер степени тяжести течения COVID-19, имеет потенциальное значение маркера фибротических процессов при других заболеваниях дыхательных путей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sumantri S., Rengganis I. Immunological dysfunction and mast cell activation syndrome in long COVID. *Asia Pac. Allergy*. 2023;13(1):50–53. DOI: 10.5415/apallergy.0000000000000022.
2. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 spike-protein-induced activation of microglia and mast cells in the pathogenesis of neuro-COVID. *Cells*. 2023;12(5):688. DOI: 10.3390/cells12050688.
3. Wisman L.V., Lopuhaä B., de Koning W., Moeniralam H., van Oosterhout M., Ambarus C. et al. Increase of mast cells in COVID-19 pneumonia may contribute to pulmonary fibrosis and thrombosis. *Histopathology*. 2023;82(3):407–419. DOI: 10.1111/his.14838.
4. Kim H.Y., Kang H.G., Kim H.M., Jeong H.J. Expression of SARS-CoV-2 receptor angiotensin-converting enzyme 2 by activating protein-1 in human mast cells. *Cell Immunol*. 2023;386:104705. DOI: 10.1016/j.cellimm.2023.104705.
5. Xu J., Xu X., Jiang L., Dua K., Hansbro P.M., Liu G. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir. Res*. 2020;21(1):182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6.
6. Wasse H., Naqvi N., Husain A. Impact of mast cell chymase on renal disease progression. *Curr. Hypertens Rev*. 2012;8(1):15–23. DOI: 10.2174/157340212800505007.
7. Rifkin D., Sachan N., Singh K., Sauber E., Tellides G., Ramirez F. The role of LTBP5 in TGF beta signaling. *Dev. Dyn*. 2022;251(1):95–104. DOI: 10.1002/dvdy.331.
8. Travis M.A., Sheppard D. TGF-beta activation and function in immunity. *Annu. Rev. Immunol*. 2014;32:51–82. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120257.
9. Robertson I.B., Horiguchi M., Zilberberg L., Dabovic B., Hadjiolova K., Rifkin D.B. Latent TGF- β -binding proteins. *Matrix Biol*. 2015;47:44–53. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.05.005.
10. Gordon K.J., Blobel G.C. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008;1782(4):197–228. DOI: 10.1016/j.bbdis.2008.01.006.
11. Dong X., Zhao B., Iacob R.E., Zhu J., Koksai A.C., Lu C. et al. Force interacts with macromolecular structure in activation of TGF-beta. *Nature*. 2017;542(7639):55–59. DOI: 10.1038/nature21035.
12. Zigrino P., Sengle G. Fibrillin microfibrils and proteases, key integrators of fibrotic pathways. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2019;146:3–16. DOI: 10.1016/j.addr.2018.04.019.
13. Ramirez F., Sakai L.Y. Biogenesis and function of fibrillin assemblies. *Cell Tissue Res*. 2010;339(1):71–82. DOI: 10.1007/s00441-009-0822-x.
14. Del Cid J.S., Reed N.I., Molnar K., Liu S., Dang B., Jensen S.A. et al. A disease-associated mutation in fibrillin-1 differentially regulates integrin-mediated cell adhesion. *J. Biol. Chem*. 2019;294(48):18232–18243. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011109.
15. David C.J., Massague J. Contextual determinants of TGF beta action in development, immunity and cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2018;19(7):419–435. DOI: 10.1038/s41580-018-0007-0.

16. Todorovic V., Rifkin D.B. LTBP, more than just an escort service. *J. Cell Biochem.* 2012;113(2):410–418. DOI: 10.1002/jcb.23385.
17. Fan W., Liu T., Chen W., Hammad S., Longrich T., Haussler I. et al. ECM1 prevents activation of transforming growth factor β , hepatic stellate cells, and fibrogenesis in mice. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1352–1367.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.036.
18. Franco-Barraza J., Francescone R., Luong T., Shah N., Madhani R., Cukierman G. et al. Matrix-regulated integrin $\alpha\beta 5$ maintains $\alpha 5\beta 1$ -dependent desmoplastic traits prognostic of neoplastic recurrence. *Elife.* 2017;6:e20600. DOI: 10.7554/eLife.20600.
19. Markovics J.A., Araya J., Cambier S., Somanath S., Gline S., Jablons D. et al. Interleukin-1beta induces increased transcriptional activation of the transforming growth factor-beta-activating integrin subunit beta8 through altering chromatin architecture. *J. Biol. Chem.* 2011;286(42):36864–36874. DOI: 10.1074/jbc.M111.276790.
20. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor- $\beta 1$: Tale of a strained relationship. *Matrix Biol.* 2015;47:54–65. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.05.006.
21. Farhat Y.M., Al-Maliki A.A., Easa A., O'Keefe R.J., Schwarz E.M., Awad H.A. TGF-beta1 suppresses plasmin and MMP activity in flexor tendon cells via PAI-1: implications for scarless flexor tendon repair. *J. Cell Physiol.* 2015;230(2):318–326. DOI: 10.1002/jcp.24707.
22. Zilberberg L., Todorovic V., Dabovic B., Horiguchi M., Courroussé T., Sakai L.Y. et al. Specificity of latent TGF- β binding protein (LTBP) incorporation into matrix: role of fibrillins and fibronectin. *J. Cell Physiol.* 2012;227(12):3828–3836. DOI: 10.1002/jcp.24094.
23. Ito J.T., Lourenço J.D., Righetti R.F., Tibério I.F.L.C., Prado C.M., Lopes F.D.T.Q. S. Extracellular matrix component remodeling in respiratory diseases: what has been found in clinical and experimental studies? *Cells.* 2019;8 (4):342. DOI: 10.3390/cells8040342.
24. Coutts A., Chen G., Stephens N., Hirst S., Douglas D., Eichholtz T. et al. Release of biologically active TGF-beta from airway smooth muscle cells induces autocrine synthesis of collagen. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001;280(5):L999–L1008. DOI: 10.1152/ajplung.2001.280.5.L999.
25. Ong C.H., Tham C.L., Harith H.H., Firdaus N., Israf D.A. TGF- β -induced fibrosis: A review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;911:174510. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174510
26. Arguinchona L.M., Zagona-Prizio C., Joyce M.E., Chan E.D., Maloney J.P. Microvascular significance of TGF- β axis activation in COVID-19. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;9:1054690. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1054690.
27. Ojiaku C.A., Yoo E.J., Panettieri R.A. Jr. Transforming growth factor $\beta 1$ function in airway remodeling and hyperresponsiveness. The missing link? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017;56(4):432–442. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0307TR.
28. Vaz de Paula C.B., de Azevedo M.L.V., Nagashima S., Martins A.P.C., Malaquias M.A.S., Miggiolaro A.F.R.D.S. et al. IL-4/IL-13 remodeling pathway of COVID-19 lung injury. *Sci. Rep.* 2020;10(1):18689. DOI: 10.1038/s41598-020-75659-5.
29. Gerber A., Wille A., Welte T., Ansorge S., Bühling F. Interleukin-6 and transforming growth factor-beta 1 control expression of cathepsins B and L in human lung epithelial cells. *J. Interferon Cytokine Res.* 2001;21(1):11–19. DOI: 10.1089/107999001459114.
30. Malmström J., Lindberg H., Lindberg C., Bratt C., Wieslander E., Delander E.L. et al. Transforming growth factor-beta 1 specifically induce proteins involved in the myofibroblast contractile apparatus. *Mol. Cell Proteomics.* 2004;3(5):466–477. DOI: 10.1074/mcp.M300108-MCP200.
31. Jain M., Rivera S., Monclus E.A., Synenki L., Zirk A., Eisenbart J. et al. Mitochondrial reactive oxygen species regulate transforming growth factor- β signaling. *J. Biol. Chem.* 2013;288(2):770–777. DOI: 10.1074/jbc.M112.431973.
32. 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.
33. Abbasifard M., Fakhrabadi A. H., Bahremand F., Khorramdelazad H. Evaluation of the interaction between tumor growth factor- β and interferon type I pathways in patients with COVID-19: focusing on ages 1 to 90 years. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):248. DOI: 10.1186/s12879-023-08225-9.
34. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V., Collete M., da Silva F.P.G., Orçil A.G.G. et al. COVID-19. Immunohistochemical analysis of TGF- β signaling pathways in pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23(1):168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
35. Weinheimer V.K., Becher A., Tönnies M., Holland G., Knepfer J., Bauer T.T. et al. Influenza A viruses target type II pneumocytes in the human lung. *J. Infect Dis.* 2012;206(11):1685–1694. DOI: 10.1093/infdis/jis455.
36. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M. Is There an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):870–874. DOI: 10.1093/cid/ciaa329.
37. Li G., He X., Zhang L., Ran Q., Wang J., Xiong A. et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J. Autoimmun.* 2020;112:102463. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102463.
38. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens. Res.* 2020;43(7):648–654. DOI: 10.1038/s41440-020-0455-8.
39. Sriram K., Insel P.A. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177(21):4825–4844. DOI: 10.1111/bph.15082.
40. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th Anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 2020;126(10):1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
41. Biering S.B., Gomes de Sousa F.T., Tjang L.V., Pahmeier F., Zhu C., Ruan R. et al. SARS-CoV-2 Spike triggers barrier dysfunction and vascular leak via integrins and TGF- β signal-

- ing. *Nat. Commun.* 2022;13(1):7630. DOI: 10.1038/s41467-022-34910-5.
42. Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Kosanovic D., Shishkina V.V., Filin A.A., Esaulenko D.I. et al. Role of mast cells in the pathogenesis of severe lung damage in COVID-19 patients. *Respir. Res.* 2022;23(1):371. DOI: 10.1186/s12931-022-02284-3.
43. Savage A., Risquez C., Gomi K., Schreiner R., Borczuk A.C., Worgall S. et al. The mast cell exosome-fibroblast connection: A novel pro-fibrotic pathway. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023;10:1139397. DOI: 10.3389/fmed.2023.1139397.
44. Shimbori C., Upagupta C., Bellaye P.S., Ayaub E.A., Sato S., Yanagihara T. et al. Mechanical stress-induced mast cell degranulation activates TGF- β 1 signalling pathway in pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;74(5):455–465. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211516.
45. Sayer C., Rapley L., Mustelin T., Clarke D.L. Are mast cells instrumental for fibrotic diseases? *Front. Pharmacol.* 2014;4:174. DOI: 10.3389/fphar.2013.00174.
46. Woodman L., Siddiqui S., Cruse G., Sutcliffe A., Saunders R., Kaur D. et al. Mast cells promote airway smooth muscle cell differentiation via autocrine up-regulation of TGF-beta 1. *J. Immunol.* 2008; 81(7):5001–5007. DOI: 10.4049/jimmunol.181.7.5001.
47. Wang Y., Zhang L., Wu G.R. et al. MBD2 serves as a viable target against pulmonary fibrosis by inhibiting macrophage M2 program. *Sci. Adv.* 2021;7(1):eabb6075. DOI: 10.1126/sciadv.abb6075.
48. Sun P., Qie S., Liu Z., Ren J., Li K., Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):612–617. DOI: 10.1002/jmv.25735.
49. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):761–770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
50. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(5):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
51. Frischbutter S., Durek P., Witkowski M., Angermair S., Treskatsch S., Maurer M. et al. Serum TGF- β as a predictive biomarker for severe disease and fatality of COVID-19. *Eur. J. Immunol.* 2023;53(10):e2350433. DOI: 10.1002/eji.202350433.
52. Susak F., Vrsaljko N., Vince A., Papic N. TGF Beta as a Prognostic Biomarker of COVID-19 Severity in Patients with NAFLD-A Prospective Case-Control Study. *Microorganisms*. 2023;11(6):1571. DOI: 10.3390/microorganisms11061571.

Вклад авторов

Будневский А.В. – научное консультирование, окончательное утверждение для публикации рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Овсянников Е.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ данных, редактирование текста статьи. Шишкина В.В. – написание текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ данных. Алексеева Н.Г. – сбор и обработка материала, написание текста, подготовка к публикации. Первеева И.М., Китоян А.Г., Антакова Л.Н. – сбор и обработка материала, написание текста.

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный изобретатель Российской Федерации, зав. кафедрой факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, budnev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Овсянников Евгений Сергеевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, ovses@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>

Шишкина Виктория Викторовна – канд. мед. наук, директор Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, доцент кафедры гистологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, 4128069@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>

Алексеева Надежда Геннадиевна – аспирант, кафедра факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, nadya.alekseva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>

Первеева Инна Михайловна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, ВОКБ № 1; ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, perveeva.inna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>

Китоян Аваг Гнуниович – ординатор, кафедра факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, kitoyan9812@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-7869-5519>

Антакова Любовь Николаевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, tsvn@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5212-1005>

(✉) Алексеева Надежда Геннадиевна, nadya.alekseva@mail.ru

Поступила в редакцию 26.12.2023;
одобрена после рецензирования 22.03.2024;
принята к публикации 25.04.2024