

DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-1-720

УДК 616.24



Научный обзор | Заболевания дыхательной системы

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ И РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

*Д.Б. Балянян, О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова,  
В.А. Дуброва, А.Ю. Благов*

*После выздоровления от COVID-19 многие пациенты жалуются на здоровье. Перенести COVID-19 еще не значит, что теперь можно забыть про больницы. Большинство людей как раз про них вспоминают. Осложнения после вируса не менее опасны, чем само заболевание. Поэтому пациенты перенесшие коронавирус проходят углубленную диспансеризацию. Пока лихорадочно мы будем разрабатывать эффективное лечение острой фазы вируса, не стоит забывать о серьезных последствиях перенесенного COVID-19. Для этого мы рассмотрим и попытаемся проанализировать наиболее опасные осложнения после COVID-19.*

**Цель исследования.** *Описать результаты пандемии COVID-19 для поправившихся, с заострением внимания на большой потребности в идентификации биомаркеров, способствующих на начальной стадии заболевания определять пациентов, у которых может развиваться фиброзная интерстициальная легочная патология (фиброз легких).*

*При обнаружении проявлений COVID-19 и выполнении дальнейшего лечения следует учитывать, что инфекционный процесс после устранения вируса из организма в большинстве случаев не прекращается и может перейти в длительное поражение легких, в частности, фиброзное интерстициальное заболевание легких.*

*В литературном обзоре выполнен анализ современных российских и зарубежных (исключительно на английском языке) научных работ, значимых относительно темы обзора и представленных в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus и в научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» (Cyberleninka).*

**Ключевые слова:** *обзор; COVID-19; SARS-CoV-2; идиопатический фиброз легких*

*Для цитирования.* Балинян Д.Б., Ефремова О.А., Камышников Л.А., Дуброва В.А., Благов А.Ю. Прогнозирование фиброза легких и развитие хронической легочной недостаточности у больных перенесших COVID-19 // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2024. Т. 16, №1. С. 361-380. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-1-720

Scientific Review | Respiratory Diseases

## PREDICTION OF PULMONARY FIBROSIS AND THE DEVELOPMENT OF CHRONIC PULMONARY INSUFFICIENCY IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE COVID-19

*D.B. Balinyan, O.A. Efremova, L.A. Kamishnikova,  
V.A. Dubrova, A.Y. Blagov*

*After recovering from COVID-19, many patients complain about their health. Transferring Covid-19 does not mean that you can now forget about hospitals. Most people just remember about them. Complications after the virus are no less dangerous than the disease itself. Therefore, patients who have undergone coronavirus undergo in-depth medical examination. While we are feverishly developing an effective treatment for the acute phase of the virus, we should not forget about the serious consequences of the COVID-19. To do this, we will consider and try to analyze the most dangerous complications after COVID-19.*

**Purpose.** *To describe the results of the COVID-19 pandemic for the recovered, with a focus on the great need to identify biomarkers that contribute to identifying patients who may develop fibrous interstitial pulmonary pathology (pulmonary fibrosis) at the initial stage of the disease.*

*When detecting COVID-19 manifestations and performing further treatment, it should be borne in mind that the infectious process after the virus is eliminated from the body in most cases does not stop and can turn into long-term lung damage, in particular, fibrous interstitial lung disease.*

*In the literary review, the analysis of modern Russian and foreign (exclusively in English) scientific works significant in relation to the topic of the review and presented in the databases eLibrary, PubMed, Scopus and in the scientific electronic library "Cyberleninka" (Cyberleninka) is carried out.*

**Keywords:** *review; COVID-19; SARS-CoV-2; idiopathic pulmonary fibrosis*

**For citation.** Balinyan D.B., Efremova O.A., Kamishnikova L.A., Dubrova V.A., Blagov A.Y. Prediction of Pulmonary Fibrosis and the Development of Chronic Pulmonary Insufficiency in Patients Who Have Undergone COVID-19. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2024, vol. 16, no. 1, pp. 361-380. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-1-720

## **Введение**

Фиброз лёгких (ПФ), патологический исход хронических и острых интерстициальных заболеваний легких, связанных с ослабленным заживлением ран, является ключевым компонентом «постострого синдрома COVID-19», который может серьезно осложнить клиническое течение пациентов. Хотя имеющиеся данные неубедительны, у более трети госпитализированных пациентов с COVID-19 развиваются фиброзные аномалии легких после выписки из больницы.

Патогенез ПФ у пациентов, выздоравливающих после тяжелого острого случая COVID-19, является сложным, и было сформулировано несколько гипотез, объясняющих его развитие. Анализ имеющихся в настоящее время данных показывает, что биомаркеры восприимчивости могут помочь выявить субъектов с повышенной вероятностью развития ПФ и могут представлять собой средство персонализации управления долгосрочными последствиями COVID-19. Наш обзор подчеркивает важность факторов риска, связанных как с пациентом, так и с болезнями, способствующих ПФ у выживших после COVID-19, и ясно дает понять возможное использование острой фазы и последующих биомаркеров для выявления пациентов, подверженных наибольшему риску развития этого заболевания.

Легочный фиброз имеет прямое отношение к увеличению случаев летального исхода вследствие гипоксии жизненно важных органов, поэтому предварительное установление группы пациентов, у которой может начаться ФЛ, имеет огромное значение. Поскольку на ранних этапах прогрессирования заболевания еще нет надежных клинических или лабораторных показателей, мы можем использовать биомаркеры восприимчивости для выявления пациентов с повышенной вероятностью развития фиброза легких.

## **Полиморфизмы генов при идиопатическом фиброзе легких**

Полиморфизмы генов про- и антифиброзных цитокинов могут влиять на экспрессию идиопатического фиброза легких (IPF). В одном исследовании, целью которого было изучение полиморфизмов генов IL-6, трансформирующего фактора роста (TGF) бета 1, фактора некроза опухоли (TNF) альфа

и интерлейкина-1 (IL-1) Ra у пациентов с IPF ( $n = 22$ ) по сравнению со здоровыми контрольными группами ( $n = 140$ ). Генотипирование проводили на ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, с использованием полиморфизма длины рестрикционного фрагмента с использованием полиморфизмов генов, определенных в соответствии с опубликованными методами. Были исследованы следующие участки: (i) IL-1Ra\*1-5 (интрон 2 с переменным тандемным повтором 86 п.н.), (ii) IL-6 (-174G>C), (iii) TNF-альфа (-308G>A) и (iv) TGF-бета 1 (Arg25Pro). Аллель TNF-альфа (-308 A) был чрезмерно представлен в группе IPF ( $p(\text{corr}) = 0,004$ ) по сравнению с контролем. Риск ИПФ был значимым для гетерозигот по: (i) аллелю ФНО-альфа (-308 A) (A/G) (отношение шансов (ОШ) 2,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-7,2;  $P = 0,02$ ), (ii) гомозиготам (A/A) (ОШ 13,9; 95%ДИ 1,2-160;  $P = 0,04$ ) и (iii) носительству аллеля (A/A + A/G) (ИЛИ 4; 95%ДИ 1,6-10,2;  $P = 0,003$ ). Распределение аллелей и генотипов IL-6, TGF-бета 1 и IL-1Ra между двумя группами существенно не отличалось. Это третье исследование, независимо подтверждающее, что существует значительная ассоциация аллеля TNF-альфа (-308 A) с IPF. Необходимы дальнейшие исследования для оценки полезности полиморфизмов генов цитокинов в качестве маркеров восприимчивости к заболеванию [26].

Также в двух крупных исследованиях были выявлены несколько общих генетических вариантов, которые связаны с предрасположенностью к идиопатическому фиброзу легких. Идентифицированные гены участвуют в защитных реакциях, межклеточной адгезии и репарации ДНК [23].

Однонуклеотидный полиморфизм в промоторной области гена муцина 5В (MUC5B) участвует в защите дыхательных путей. Полиморфизм муцина 5В- промотера не связан с фиброзом легких при склеродинамии или саркоидозе и специфичен для идиопатического фиброза легких [29]. Таким же образом несколько однонуклеотидных полиморфизмов, ответственные за предрасположенность к идиопатическому фиброзу легких, были выявлены в TOLLIP-локусе [23]. У больных идиопатическим фиброзом легких ген TOLLIP кодирует уменьшение экспрессии белка и регулирует часть врожденной иммунной системы, опосредованной толл-подобными рецепторами и TФР-β-сигнальными путями.

В исследованиях семейных форм идиопатического фиброза легких были выявлены редкие варианты генов, кодирующих белки сурфактанта, включая сурфактантные белки С (SFTPC) и А2 (SFTPA2), несколько генов, связанных с функцией теломер. Короткие теломеры свидетельствуют о ремоделировании паренхимы легких и эпителиальной дисфункции, кото-

рые выявлены у бессимптомных родственников больных идиопатическим фиброзом легких и могут представлять ранние стадии болезни. Даже при отсутствии полиморфизма TERT в моноцитах периферической крови или альвеолярных эпителиальных клетках у больных идиопатическим фиброзом легких обнаруживают короткие теломеры, которые указывают на неблагоприятный прогноз заболевания [19, 30].

Полный анализ РНК микрочипов легочной ткани у пациентов с различными проявлениями заболевания позволил идентифицировать болезнь-специфическую экспрессию генов. При сравнении профилей экспрессии генов в легких у больных со стабильным или быстро прогрессирующим идиопатическим фиброзом легких было выявлено 134 транскрипта, которые активируют болезнь или приводят к негативной регуляции ее течения. При анализе транскриптома периферической крови были идентифицированы гены с различной экспрессией у больных идиопатическим фиброзом легких, здоровых лиц и у пациентов с разной тяжестью заболевания. Выявлена экспрессия мРНК на лизокардиолипин-ацилтрансферазе (LYCAT), а также сильные корреляционные связи содержания кардиолипинредеплирующего фермента в моноцитах периферической крови с показателями легочной функции и выживаемостью больных фиброзом легких [12].

Метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие микроРНК являются эпигенетическими механизмами, которые вносят вклад в различия экспрессии генов, наблюдаемые при идиопатическом фиброзе легких. Эти регуляторные механизмы находятся под влиянием различных агентов, включая факторы окружающей среды (сигаретный дым и инфекции), генетический профиль, пол и возраст. При полногеномном анализе метилирования ДНК легочной ткани было выявлено 2130 значимых дифференциальных метилированных областей в образцах от больных идиопатическим фиброзом легких, из которых примерно 1/3 ассоциировались со значительными изменениями экспрессии генов [34].

МикроРНК оказывает влияние на экспрессию белка путем связывания с мРНК. При микроРНК-пролифилеровании легочной ткани были выявлены значимо повышенные или низкие уровни ряда регуляторных микроРНК у больных идиопатическим фиброзом легких, что отличало нормальное легкое от легкого с фиброзом и быстро прогрессирующее заболевание от медленно прогрессирующего. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  играет важную роль в повышении регуляции профибротических микроРНК и подавлении антифиброзных микроРНК [5]. Кроме того, уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-155 и микроРНК-101-3р в

сыворотке крови могут коррелировать с ФЖЕЛ и МСКТ-картиной при идиопатическом фиброзе легких [20].

### **Полиморфизм генов цитокинов**

Еще в одном исследовании была найдена связь между полиморфизмами генов цитокинов и риском развития идиопатического фиброза легких. В исследовании участвовали 60 пациентов с идиопатическим фиброзом легких и 150 здоровых лиц контрольной группы. Генотипирование цитокинов проводили с использованием метода праймера, специфичного для последовательности полимеразной цепной реакции (PCR-SSP). У подгруппы пациентов и контрольной группы уровни цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

По результатам исследования не было различий между пациентами с ИПФ и контрольной группой в распределении генотипов и аллелей полиморфизмов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10 и TGF- $\beta_1$  (все  $p > 0,05$ ). TNF- $\alpha$  (-308) GG, IL-6 (-174) GG и CG и IL-10 (-1082, -819, -592) Генотипы ACC ATA были достоверно связаны с показателями HRCT (все  $p < 0,05$ ). IL-10 (-1082, -819, -592) Гаплотип ACC был связан со способностью легких к диффузии монооксида углерода, а гаплотип ATA был связан с парциальным давлением кислорода ( $\text{PaO}_2$ ) (все  $p < 0,05$ ). Генотипы TGF- $\beta_1$  (кодоны 10 и 25) TC GG, TC GC, CC GG и CC GC были достоверно связаны с показателями  $\text{PaO}_2$  и HRCT ( $p < 0,05$ ). Генотип TGF- $\beta_1$  (кодоны 10 и 25) CC GG (у 5 пациентов) был достоверно связан с более высоким значением  $\text{PaO}_2$  и меньшим поражением паренхимы (т.е. более низким общим показателем распространенности) по сравнению с другими генотипами TGF- $\beta_1$  ( $81,5 \pm 11,8$  мм рт. ст. против  $67,4 \pm 11,1$  мм рт. ст.,  $p = 0,009$  и  $5,60 \pm 1,3$  по сравнению  $8,51 \pm 2,9$ ,  $p = 0,037$  соответственно). Были отмечены значительные различия между пациентами ( $n = 38$ ) и контрольной группой ( $n = 36$ ) в сывороточных уровнях IL-6 и IL-10 (обоих,  $p < 0,0001$ ), но не в уровнях TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta_1$  (оба,  $p > 0,05$ ).

По итогу был сделан вывод, что изученные генотипы и аллели не располагают к развитию идиопатического фиброза легких, но в тоже время играют важную роль в тяжести заболевания.

### **Полиморфизмы гена трансформирующего фактора роста $\beta_1$**

Трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) представляет собой цитокин, который играет ключевую роль в развитии идиопатического легочного фиброза.

Идиопатический фиброз легких является генетически сложным заболеванием, и его патогенез, вероятно включает взаимодействие между

множеством аллелей, расположенных в разных генах [6]. Тем не менее, идентификация генетических факторов, предрасполагающих к идиопатическому фиброзу легких, улучшит наше понимание патогенеза заболевания и может привести к разработке новых терапевтических стратегий. Было высказано предположение, что существует потенциальная связь между вариациями генов, расположенных на хромосоме 14, и основных генов гистосовместимости и IPF [7, 8].

Исследования *in vitro* и на животных моделях легочного фиброза показали, что провоспалительные медиаторы и факторы роста имеют решающее значение в процессах воспаления, заживления ран и репарации при легочном фиброзе [28]. Имеются описания присутствия генетических вариантов в генах, кодирующих эти медиаторы и их рецепторы, что делает эти гены кандидатами для патогенеза идиопатического фиброза легких [6]. Антагонист рецептора интерлейкина (IL)-1 и полиморфизмы гена фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) были связаны с повышенным риском развития идиопатического фиброза легких [33]. Напротив, другие авторы не обнаружили никакой связи между этими полиморфизмами и идиопатическим фиброзом легких [13, 24]. Другими изученными полиморфизмами являются полиморфизмы рецепторов IL-8 и IL-8, IL-6, лимфотоксина- $\alpha$ , рецептора TNF II, IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , хотя никакой связи с развитием идиопатического фиброза легких обнаружено не было [24, 25]. Однако наличие полиморфизмов гена IL-6, особенно в сочетании с полиморфизмами рецептора TNF II, было связано со снижением диффузионной способности легких к монооксиду углерода ( $D_{LCoabt}$ ) с течением времени [24].

Было показано, что TGF- $\beta_1$  играет ключевую роль в развитии идиопатического фиброза легких, и повышенная экспрессия TGF- $\beta_1$  была обнаружена в легочной ткани пациентов с этим заболеванием и на животных моделях легочного фиброза [17, 27]. Потенциальная роль генетических вариантов TGF- $\beta_1$  в патогенезе идиопатического фиброза легких была предложена Мори и его коллегами [21], которые продемонстрировали наличие микросателлитной нестабильности в гене рецептора II типа TGF- $\beta_1$  в гиперпластических поражениях эпителиальных клеток альвеолярной выстилки в легочной ткани у пациентов с этим заболеванием. В последовательности ДНК, кодирующей лидерную последовательность TGF- $\beta_1$ , присутствуют два генетических полиморфизма, расположенных в кодоне 10 (либо Leu, либо Pro) и в кодоне 25 (либо Arg, либо Pro). Гомозиготный генотип Arg/Arg по полиморфизму гена TGF- $\beta_1$  в кодоне 25 и наличие аллеля Leu в кодоне 10 были связаны с повышением уровня производства TGF- $\beta_1$  [3].

На сегодняшний день не было описаний ассоциаций между полиморфизмами TGF- $\beta_1$  либо с восприимчивостью к идиопатическому фиброзу легких, либо с прогрессированием заболевания. В этом исследовании не было обнаружено различий между пациентами с идиопатическим фиброзом легких и здоровыми субъектами в отношении генотипа и частот аллелей кодонов 25 и 10 полиморфизмов TGF- $\beta_1$ . Таким образом эти полиморфизмы, по-видимому, не предрасполагают к развитию идиопатического фиброза легких.

Основным выводом является то, что наличие аллеля Pro в кодоне 10 гена TGF- $\beta_1$  независимо ассоциировалось с усиленным ухудшением газообмена у пациентов с идиопатическим фиброзом легких после контроля за эффектом лечения. Ранее об этом открытии не сообщалось, и это позволяет предположить, что полиморфизмы TGF- $\beta_1$  могут быть связаны с прогрессированием идиопатического фиброза легких.

Также была исследована роль полиморфизмов TGF- $\beta_1$  в прогрессировании других заболеваний легких. Сообщалось, что носительство аллеля Leu в кодоне 10 связано с быстрым ухудшением функции легких у пациентов с муковисцидозом. Кроме того, было показано, что гомозиготность по аллелю 25 Arg кодона в сочетании с аллелем 10 Leu кодона является маркером плохого посттрансплантационного прогноза и выживаемости реципиента. Результаты этих исследований предполагают, что полиморфизмы TGF- $\beta_1$  могут влиять на развитие чрезмерного повреждения легких и фиброза.

Взаимосвязь полиморфизмов гена TGF- $\beta_1$  с прогрессированием заболевания подчеркивает важность ингибирования активности TGF- $\beta_1$  как потенциальной терапевтической стратегии при идиопатическом фиброзе легких. Было обнаружено, что перенос гена *Smad7* для ингибирования клеточной сигнализации, опосредованной TGF- $\beta_1$ , предотвращает индуцированный блеомицином фиброз легких у мышей [22]. Кроме того, потенциальная эффективность интерферона  $\gamma$ -1b при лечении идиопатического фиброза легких была связана со снижением уровней мРНК TGF- $\beta_1$  в легочной ткани [35].

### **Биомаркеры риска во время острой фазы COVID-19 [2]**

С-реактивный белок ( СРБ)

Лимфоциты

Интерферон-гамма

Матриксная металлопротеиназа-9

Растворённый супрессор туморогенности 2

Лактатдегидрогеназа



#### ИЛ-6

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ )

Фактор роста тромбоцитов (PDGF)

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)

#### **Биомаркеры риска во время острого COVID-19**

Более высокое СРБ и более низкое количество лимфоцитов - это лабораторные параметры, которые считались потенциальными факторами риска фиброзных изменений во время острой фазы COVID-19. Согласно ретроспективному исследованию, с участием 32 подтвержденных пациентов с COVID-19, которые были классифицированы в зависимости от признаков или отсутствия признаков фиброза при их последней последующей компьютерной томографии, у этих двух групп были значительно разные уровни СРБ (53,4 мг/л против 10,0 мг/л,  $p=0,002$ ) и количество лимфоцитов [0,6 (0,4–0,9) против 1.1 (0,8–1.3);  $p=0.003$ ]. Наблюдательное когортное исследование сравнивающее группы фиброза, показало, что уровни показателей были заметно выше нормы в течение четырех недель подряд во время острой фазы и что более высокие уровни СРБ сохранялись после этой даты в группе фиброза. В частности, повышенный ЛДГ отражает разрушение тканей и рассматривается как прогностическое повреждение легких, а уровень интерферон-гамма в плазме в два раза меньше чем у пациентов без фиброза. Поэтому мягкий ответ интерферона может быть фактором риска для фиброза лёгких.

Растворённый супрессор туморогенности 2 (sST2), который является членом семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1), может являться биомаркером для пациентов с легочным фиброзом на фоне сердечной недостаточности. Повышенные показатели sST2 были выявлены у пациентов с воспалительным процессом в легочной ткани. Циркулирующие уровни sST2 могут быть использованы в качестве биомаркера риска для прогнозирования начала ЛФ после выписки у пациентов, которые перенесли COVID-19.

#### **ИЛ-6**

ИЛ-6 - центральный игрок цитокинового шторма, резко повышается при тяжелых манифестациях COVID-19. В мета-анализе показано, что при осложненном COVID-19 концентрация ИЛ-6 в 2,9 раза выше, чем при неосложненном. Это указывает на необходимость измерения ИЛ-6 при поступлении. У критических пациентов уровни ИЛ-6  $> 80$  пг/мл - прогнозируют развитие ОРДС и являются показанием назначения ИВЛ. ИЛ-6 - это провоспалительный и профиброзный цитокин, который индуцирует активацию нейтрофилов и их накопление в месте повреждения, что приводит

к высвобождению протеаз и безкислородных радикалов. Таким образом, этот путь включает в себя интерстициальный отек легких и тяжелую воспалительную реакцию [10, 36]. IL-6 также считается предиктором прогрессирования к тяжелому COVID-19, который подтверждает гипотезу о том, что антагонисты рецепторов IL-6 могут контролировать цитокиновый шторм, вызванный SARS-CoV-2 [10, 36]. В недавнем клиническом исследовании (REMAP-CAP) было установлено, что анти-[IL-6, тоцилизумаб и сарилумаб могут улучшить эволюцию тяжелобольных пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 [9]. Лечение либо тоцилизумабом, либо сарилумабом и глюкокортикостероидами в сочетании было более полезным, чем ожидалось, для любого вмешательства само по себе, и взаимодействие между антагонистами рецепторов IL-6 и глюкокортикостероидами можно считать немного синергетическим, но с существенной изменчивостью [9]. Хотя результаты обнадеживают в отношении 90-дневного выживания, времени пребывания в отделении интенсивной терапии и выписки из больницы, группа тоцилизумаба привлекла внимание к некоторым неблагоприятным событиям, таким как вторичная бактериальная инфекция, кровотечение, сердечные события и ухудшение зрения по сравнению с арилумабом, при этом серьезных побочных явлений не сообщалось [9].

### **TGF- $\beta$**

Трансформирующий фактор роста-0 (TGF-0) многофункциональный цитокин, играющий ключевую роль в процессе восстановления тканей повреждения. Важными источниками TGF-0 являются  $\alpha$ -гранулы тромбоцитов и макрофагов в альтернативном пути. Три изоформы TGF-0 встречаются у млекопитающих: TGF-0 1, 2 и 3. TGF-0 стимулирует образование внеклеточного матрикса. TGF-0 1 преимущественно экспрессируется в патогенезе легочного фиброза. TGF-0 регулирует образование всех молекул ЕСМ: коллагена, фибронектина, упругих волокон и наземных веществ. Три рецептора TGF-0, I, II и III, находятся на поверхности всех клеток, опосредующие его эффект. Последующий эффект трансформируется через путь (пути) серинтреонинкиназы, ведущий к транскрипции генов, участвующих в формировании ЕСМ (внеклеточный матрикс). TGF-0 обладает фиброгенным потенциалом, стимулируя миграцию и пролиферацию фибробластов, индуцируя осаждение коллагена и фибронектина, и ингибируя деградацию ЕСМ (внеклеточный матрикс) матричными металлопротеиназами. Стимуляция осаждения ЕСМ и ингибирование распада имеет основополагающее значение для чрезмерного накопления рубцовой ткани при фиброзе.

## **PDGF**

Фактор роста тромбоцитов (PDGF) играет ключевую роль в процессе восстановления после повреждения тканей. Семейство PDGF имеет четыре различные полипептидные цепи: PDGF -A, PDGF -B, PDGF- C и PDGF-D. Цепи функционируют как димеры, связанные дисульфидной связью. Эффект PDGF опосредован двумя аналогичными рецепторами тирозинкиназы PDGF: PDGFR -а и PDGFR -0, которые могут образовывать гомо - или гетеродимеры. Взаимодействие PDGF и PDGFR приводит к димеризации рецепторов с аутофосфорилированием остатков тирозина между рецепторами. Дальнейший последующий эффект опосредован различными молекулами, включая адаптерные белки, фосфатидилинозитол-3 киназу и фосфолипазу C-у. PDGF являются мощными стимулами для миграции и пролиферации фибробластов, а также гладких мышц. Ингибирует апоптоз фибробластов и других мезенхимальных клеток. Было показано, что PDGF -C и D стимулируют ангиогенез путем прямой стимуляции сосудистых стволовых клеток и путем регуляции других ангиогенных факторов. PDGF был зарегистрирован как один из факторов роста, играющих ключевую роль при фиброзе легких. Блемицин - индуцированный легочный фиброз связан с повышенной экспрессией PDGF в моделях животных. Повышенная экспрессия PDGF также была задокументирована при IPF и прогрессирующем фиброзе легких при ревматоидном артрите.

## **EGFR**

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) играет роль в восстановлении тканей после травмы. Лиганды для этого рецептора включают TNF-а, EGF, амфиреглин (AREG), гепарин - связывающий EGF- подобный фактор роста (HB-EGF), эпиреглин (EREG), бетацеллин (BTC) и эпиген (EGN). EGFR - это мембранный рецептор тирозинкиназы, принадлежащий к подсемействам HER1/EGFR /ERBB1, HER2 /NEU/ERBB2, HER3/ERBB3 и HER4 /ERBB4. Взаимодействие между лигандами и EGFR приводит к димеризации рецепторов с аутофосфорилированием остатков тирозина во внутриклеточном домене рецептора. Дальнейшая передача сигнала ниже по течению активирует клеточные сигнальные каналы, участвующие в росте, пролиферации и выживании эпителиальных клеток. EGFR был вовлечен в патогенез легочного фиброза. Экспериментальные исследования показывают увеличение экспрессии TNF-а и EGFR при фиброзе блеомицина легких, а также после воздействия асбестоза легких. Доксикалин-регулируемые трансгенные мышинные модели экспрессии TNF-а в легких показывают прогрессирующий фиброз после индукции TNF-а .

Кроме того, аналогичная модель показывает, что регуляция AREG и HB-EGF приводит к легочным патологиям.

### **KL-6**

KL-6 - это высокомолекулярный гликопротеин, классифицируемый как трансмембранный муцин 1 (MUC1) человека, с поверхностной экспрессией на пневмоцитах II типа, спровоцированной разрушением воздушно-кровяного барьера и его регенерацией и, следовательно, повышенный уровень KL-6 в сыворотке крови [11, 18]. Таким образом, повышение уровня KL-6 в сыворотке крови связан с различными респираторными заболеваниями, особенно при ОРДС, интерстициальных заболеваниях легких (ILDs) или фиброзе лёгких [4]. Ретроспективное исследование, проведенное в 2020 году, показало, что более высокие концентрации KL-6 в сыворотке крови наблюдались у тяжелых пациентов с COVID-19 с признаками легочного фиброза, что может быть клинически значимым при прогнозировании фиброзного поражения легких.

### **SP-A, SP-D**

Поверхностно-активные белки А и D - это сиалогликопротеиновые комплексы, синтезированные и выделяемые альвеолярными клетками II типа, которые уменьшают напряжение воздух-жидкость и обеспечивают локальный иммунитет. SP-A может подавлять синтез ДНК и ингибировать секрецию медиаторов воспаления [32]. Когортное исследование, проведенное в Японии в 2020 году, показало эффективность пирфенидона в IPF на основе снижения концентрации SP-D в сыворотке крови, придавая к выводу, что этот биомаркер может иметь прогностическую и информативную ценность [14].

### **COVID-FIBROTIC**

В 2020 году в Испании проводилась COVID-FIBROTIC - это многоцентровое перспективное наблюдательное когортное исследование, направленное на оценку изменений в функции легких у пациентов, госпитализированных с пневмонией SARS-CoV-2, из 12 центров в Испании. Все взрослые пациенты, выписанные из больницы после пневмонии из-за COVID-19, были подходящими для исследования. Определение случая было подтверждено, что случаи COVID-19 были с положительным образцом мазка из носа и глотки, полученным при поступлении с использованием обратной транскриптазы полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РТ-ПЦР) и клинического и визуального диагноза, совместимого с пневмонией. Пациенты проходили наблюдение в амбулаторной клинике после COVID-19, и их попросили принять участие, если

у них нет критериев исключения (возраст <18 лет, продолжительность жизни менее года, предварительный диагноз интерстициального заболевания легких или ХОБЛ).

### **ММР 1 и 7**

ММР - это семейство цинк-зависимых протеаз, ответственных за деградацию ЕСМ, играющих ключевую роль в легочном фиброзе. Провоспалительные цитокины могут увеличить экспрессию ММР и, как следствие, стимулировать ремоделирование дыхательных путей [15]. Концентрация ММР-7 коррелирует с функциональными и клиническими предикторами тяжести заболевания и смертности. Он может быть точно использован для различения ЛФ от других хронических заболеваний легких [31]. Высокие значения ММР-7, ММР-1 и периостина наблюдались у пациентов с ранними фиброзными изменениями при компьютерной томографии. ММР-7 и ММР-1 описываются как потенциальные биомаркеры периферической крови при идиопатическом легочном фиброзе. Уровни ММР-7 в сыворотке крови были связаны с ранними фиброзными изменениями при компьютерной томографии у бессимптомных пациентов с семейной интерстициальной пневмонией. Уровни периостина в сыворотке крови были выше у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и обратно коррелировали с легочной функцией у этих пациентов.

Биомаркеры, связанные с легочным фиброзом, такие как KL-6, SP- D, ММР-7, IL-6, обладают большим прогностическим потенциалом в ранней диагностике и лечении реакции у пациентов с легочным фиброзом после COVID-19. Антифиброзные препараты, такие как Nintedanib и Pirfenidone, проходят клинические испытания. Следует поощрять подробное наблюдение и протоколы реабилитации для улучшения качества жизни таких пациентов. Важность биомаркеров, упомянутых выше, неоспорима при мониторинге пациентов с легочным фиброзом после COVID-19, включая их потенциал в ранней диагностике и лечении.

### **Выводы**

Новые варианты в TOLLIP и SPPL2C связаны с восприимчивостью к IPF. Один новый вариант TOLLIP, rs5743890, также связан со смертностью. Эти ассоциации и сниженная экспрессия TOLLIP у пациентов с IPF, которые являются носителями SNP TOLLIP, подчеркивают важность этого гена при заболевании.

Было выяснено, что при внутривенном введении мышам синтетического микроРНК-29 при блеомициндукцированном фиброзе легких

способствует восстановлению функции эндогенной микроРНК-29, это сопровождается уменьшением экспрессии коллагена и легочного фиброза. Описанные изменения в экспрессии микроРНК у больных фиброзом легких указывают на их важную регуляторную роль при фиброзе легких и на то, что они могут служить в качестве потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров, в том числе терапевтических мишеней.

Изученные генотипы и аллели не предрасполагают к развитию идиопатическому фиброзу легких. Результаты показывают, что генотип TGF- $\beta_1$  (кодоны 10 и 25) CC GG может быть полезным генетическим маркером для выявления подгруппы пациентов с идиопатическим фиброзом легких с благоприятным прогнозом; однако требуется валидация в более крупной выборке.

Фиброз легких является одним из основных долгосрочных осложнений у пациентов с COVID-19. Кроме того, такие факторы риска, как пожилой возраст с ограниченной функцией легких, ранее существовавшие сопутствующие заболевания, такие как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония и ожирение, повышают риск развития фиброзных изменений легких у выживших, у которых была снижена переносимость физической нагрузки.

Биомаркеры, связанные с легочным фиброзом, такие как KL-6, SP-D, MMP-7, IL-6, обладают большим прогностическим потенциалом в ранней диагностике и эффективности лечения у пациентов с пост-COVID-19 легочным фиброзом. В настоящее время проводятся клинические испытания антифиброзных препаратов, таких как нинтеданиб и пирфенидон. Следует поощрять подробное последующее наблюдение и протоколы реабилитации для улучшения качества жизни таких пациентов.

### *Список литературы / References*

1. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями легочной ткани // *Consilium Medicum*. 2022. Т. 24, № 3. С. 177-181 (Ignatova G.L., Antonov V.N. Therapeutic possibilities of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 with residual changes in the lungs: A review. *Consilium Medicum*, 2022, vol. 24(3), pp. 177-181). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201427>
2. Aneta A., Gianfranco S., Antonio P.B., Alessandro P., Federico F., Milijana J., Giulia G. Biomarkers in the management of acute heart failure: state of the art and role in COVID-19 era. *ESC Heart Failure*, 2021, vol. 8(6), pp. 4465-4483. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13595>

3. Awad M.R., El-Gamel A., Hasleton P., Turner D.M., Sinnot P.J., Hutchinson I.V. Genotypic variation in the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene. *Transplantation*, 1998, vol. 66(8), pp. 1014-1020. <https://doi.org/10.1097/00007890-199810270-00009>
4. Awano N., Inomata M., Kuse N., et al. Serum KL-6 level is a useful biomarker for evaluating the severity of coronavirus disease 2019. *Respir Investig*, 2020, vol. 58(6), pp. 440-447. <https://doi.org/10.1016%2Fj.resinv.2020.07.004>
5. Cui H., Xie N., Thannickal V.J., Liu G. The code of non-coding RNAs in lung fibrosis. *Cell Mol Life Sci*, 2015. vol. 72(18), pp. 3507-3519. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1939-6>
6. Du Bois R. M. The genetic predisposition to interstitial lung disease. *Chest*, 2002. vol. 121, pp. 14-20.
7. Fulmer J.D., Sposovska M.S., von Gal F.R., Crystal R.G., Mittal K.K. Distribution of HLA antigens in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 1978. vol. 118(1), pp. 141-147. <https://doi.org/10.1164/arrd.1978.118.1.141>
8. Geddes D.M., Webley M., Brewerton D.A., Turton C.W., Turner-Warwick M., Murphy A.H., Ward A.M.  $\alpha_1$ -Antitrypsin phenotypes in fibrosing alveolitis and rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1977, pp. 1049-1051. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91883-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91883-9)
9. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.*, 2021, vol. 384(16), pp. 1491-1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
10. Grifoni E., Valoriani A., Cei F., et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J Infect*, 2020. no. 81(3), pp. 452-482. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.008>
11. Hamai K., Iwamoto H., Ishikawa N., et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Markers*, 2016, pp. 47-59. <https://doi.org/10.1155/2016/4759040>
12. Huang L.S., Mathew B., Li H., Zhao Y., Ma S.F., Noth I., Reddy S.P., Harijith A., Usatyuk P.V., Berdyshev E.V., Kaminski N., Zhou T., Zhang W., Zhang Y., Rehman J., Kotha S.R., Gurney T.O., Parinandi N.L., Lussier Y.A., Garcia J.G., Natarajan V. The mitochondrial cardiolipin remodeling enzyme lysocardiolipin acyltransferase is a novel target in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, vol. 189(11), pp. 1402-1415. <https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1917oc>
13. Hutyrová B., Pantelidis P., Drábek J., Zurková M., Kolek V., Lenhart K., Welsh K., du Bois R. M., Petrek M. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, vol. 165(2), pp. 148-151. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.2106004>

14. Ikeda K., Chiba H., Nishikiori H., et al. Serum surfactant protein D as a predictive biomarker for the efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a post-hoc analysis of the phase 3 trial in Japan. *Respir Res*, 2020, vol. 21 (1), 316. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01582-y>
15. Inoue Y., Kaner R. J., Guiot J., et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*, 2020, vol. 158(2), pp. 646-659. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037>
16. Kaufmann C.C., Ahmed A., Burger A.L., Muthspiel M., Jäger B., Wojta J., Huber K. Biomarkers Associated with Cardiovascular Disease in COVID-19. *Cells*, 2022 Mar 8, vol. 11(6), 922. <https://doi.org/10.3390/cells11060922>
17. Khalil N., O'Connor R.N., Unruh H.W., Warren P.W., Flanders K.C., Kemp A., Berezney O.H., Greenberg A.H. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor- $\beta$  in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1991, vol. 5(2), pp. 155-162. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb/5.2.155>
18. Ko U.W., Cho E.J., Oh H.B., Koo H.J., Do K.H., Song J.W. Serum Krebs von den Lungen-6 level predicts disease progression in interstitial lung disease. *PLoS One*, 2020, vol. 15(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244114>
19. Kropski J.A., Blackwell T.S., Loyd J.E. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2015, vol. 45(6), pp. 1717-1727. <https://doi.org/10.1183/09031936.00163814>
20. Li P., Li J., Chen T., Wang H., Chu H., Chang J., Zang W., Wang Y., Ma Y., Du Y., Zhao G., Zhang G. Expression analysis of serum microRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Med*, 2014, vol. 33(6), pp. 1554-1562. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1712>
21. Mori M., Kida H., Morishita H., Goya S., Matsuoka H., Arai T., Osaki T., Tachibana I., Yamamoto S., Sakatani M., et al. Microsatellite instability in transforming growth factor- $\beta_1$  type II receptor gene in alveolar lining epithelial cells of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, vol. 24(4), pp. 398-404. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.24.4.4206>
22. Nakao A., Fujii M., Matsumura R., Kumano K., Saito Y., Miyazono K., Iwamoto I. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *J Clin Invest*, 1999, vol. 104(1), pp. 5-11. <https://doi.org/10.1172/jci6094>
23. Noth I., Zhang Y., Ma S. F., Flores C., Barber M., Huang Y., Broderick S. M., Wade M. S., Hysi P., Scuirba J., Richards T. J., Juan-Guardela B. M., Vij R., Han M. K., Martinez F. J., Kossen K., Seiwert S. D., Christie J. D., Nicolae D., Kaminski N., Garcia J. G. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis sus-



- ceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*, 2013, vol. 1(4), pp. 307-309. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(13\)70045-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(13)70045-6)
24. Pantelidis P., Fanning G. C., Wells A. U., Welsh K. I., du Bois R. M. Analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$ , lymphotoxin- $\alpha$ , tumor necrosis factor receptor II, and interleukin-6 polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, vol. 163(6), pp. 1432-1436. <https://doi.org/10.1164/ajrcrm.163.6.2006064>
  25. Renzoni E., Lympany P., Sestini P., Pantelidis P., Wells A., Black C., Welsh K., Bunn C., Knight C., Foley P., et al. Distribution of novel polymorphisms of the interleukin-8 and CXC receptor 1 and 2 genes in systemic sclerosis and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Arthritis Rheum*, 2000, vol. 43(7), pp. 1633-1640. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200007\)43:7%3C1633::aid-anr29%3E3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200007)43:7%3C1633::aid-anr29%3E3.0.co;2-9)
  26. Riha R. L., Yang I. A., Rabnott G. C., Tunnicliffe A. M., Fong K. M., Zimmerman P. V. Cytokine gene polymorphisms in idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med J*, 2004, vol. 34(3), pp. 126-129. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.00503.x>
  27. Santana A., Saxena B., Noble N. A., Gold L. I., Marshall B.C. Increased expression of transforming growth factor  $\beta$  isoforms ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) in bleomycin induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1995, vol. 13(1), pp. 34-44. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.13.1.7541221>
  28. Selman M., King T. E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*, 2001, vol. 134(2), pp. 136-151. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015>
  29. Stock C.J., Soto H., Fonseca C., Banya W.A., Molyneaux P.L., Adam ali H., Russell A.M., Denton C.P., Abraham D.J., Hansel D.M., Nicholson A.G., Mahler T.M., Wells A.U., Lindahl G.E., Renzoni E.A. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax*, 2013, vol. 68(5), pp. 436-441. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201786>
  30. Stuart B.D., Lee J.S., Kozlitina J., Noth I., Devine M.S., Glazer C.S., Torres F., Kaza V., Girod C.E., Jones K.D., Elicker B.M., Ma S.F., Vij R., Collard H.R., Wolters P.J., Garcin C.K. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med*, 2014, vol. 2(7), pp. 557-565. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70124-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70124-9)
  31. Tzouveleakis A., Herazo-Maya J. D., Slade M., et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 2017, vol. 22(3), pp. 486-493. <https://doi.org/10.1111%2Fresp.12920>

32. Vázquez de Lara L., Becerril C., Montaña M., et al. Surfactant components modulate fibroblast apoptosis and type I collagen and collagenase-1 expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, vol. 279(5). <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.279.5.1950>
33. Whyte M., Hubbard R., Meliconi R., Whidborne M., Eaton V., Bingle C., Timms J., Duff G., Facchini A., Pacilli A., et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, vol. 162(2 Pt 1), pp. 755-758. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.2.9909053>
34. Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res*, 2015, vol. 165(1), pp. 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.03.011>
35. Ziesche R., Hofbauer E., Witmann K., Petkov V., Block L. H. A preliminary study of long-term treatment with interferon  $\gamma$ -1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 1999, vol. 341(17), pp. 1264-1269. <https://doi.org/10.1056/nejm199910213411703>
36. Zou J. N., Sun L., Wang B. R., et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *PLoS One*, 2021, vol. 16(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248957>

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Балинян Д.Б.:** подготовка текста статьи, общее руководство направлением исследования.

**Ефремова О.А.:** обработка полученных результатов, редактирование текста рукописи.

**Камышникова Л.А.:** анализ научной литературы по теме статьи, написание текста рукописи.

**Дуброва В.А.:** обзор публикаций по теме статьи, получение данных.

**Благов А.Ю.:** написание текста статьи, анализ научной литературы по теме статьи.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Diana B. Balinyan:** preparation of the text of the article, general management of the research direction.

**Olga A. Efremova:** processing of the obtained results, editing the text of the manuscript.

**Lyudmila A. Kamyshnikova:** analysis of scientific literature on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

**Vladislav A. Dubrova:** review of publications on the topic of the article, obtaining data.

**Alexey Yu. Blagov:** writing the text of the article, analysis of scientific literature on the topic of the article.

### **ДАнные ОБ АВТОРАХ**

**Балинян Диана Борисовна**, аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

*ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация*  
*skorpionchik1998@mail.ru*

**Ефремова Ольга Алексеевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

*ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация*  
*efremova.bgu@gmail.com*

**Камышниковая Людмила Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

*ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация*  
*kamyshnikova@bsu.edu.ru*

**Дуброва Владислав Александрович**, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского института

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

*ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация*  
*dubrova@bsu.edu.ru*

**Благов Алексей Юрьевич**, аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

*ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация*  
*alexei-2012@inbox.ru*

**DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Diana B. Balinyan**, Graduate Student of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute

*Belgorod State National Research University  
85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
skorpionchik1998@mail.ru*

**Olga A. Efremova**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute

*Belgorod State National Research University  
85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
efremova.bgu@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.*

**Lyudmila A. Kamyshnikova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute

*Belgorod State National Research University  
85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
kamyshnikova@bsu.edu.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>.*

**Vladislav A. Dubrova**, Assistant of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute

*Belgorod State National Research University  
85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
dubrova@bsu.edu.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3849-1314>*

**Alexey Yu. Blagov**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute

*Belgorod State National Research University  
85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
alexei-2012@inbox.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8020-7794>*

Поступила 27.06.2023

После рецензирования 28.07.2023

Принята 01.08.2023

Received 27.06.2023

Revised 28.07.2023

Accepted 01.08.2023