

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K658



БИОМАРКЕРЫ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

Д.В. Хорольский, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дмитрий Вячеславович Хорольский pchelkins86@yandex.ru

Системная склеродермия (ССД) – редкое иммуновоспалительное системное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки). В основе ССД лежит активация каскада комплексных иммунных взаимодействий, которые влекут за собой васкулопатию. Разнообразие клинических проявлений ССД у различных пациентов обусловлено множеством патофизиологических звеньев прогрессирования заболевания. Полная оценка всех этапов развития ССД проводится до сих пор, и каждый новый открытый элемент взаимодействия иммунологических субъектов достраивает общую картину заболевания. В ряде исследований показана корреляция между отдельными биомаркерами и их уровнями и прогнозом болезни и предположительной эффективностью терапии. Последние данные подтверждают важность для формирования паттернов того или иного фенотипа заболевания у конкретного пациента. В зависимости от участия биомаркеров в различных биологических процессах выделяют несколько их категорий: биомаркеры, экспрессируемые в легочной ткани, клеточные единицы иммунитета, нуклеиновые кислоты, острофазовые показатели, факторы роста соединительной ткани, матриксные протеиназы и их ингибиторы, хемокины и цитокины, а также биомаркеры эндотелиальной активации. Обнаружение очередного ряда данных показателей может стать решающим в определении тактики ведения и прогнозирования ответа на терапию отдельных групп пациентов с ССД. Мы описали наиболее значимые биомаркеры ССД и их взаимосвязь с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), формирующимся при ССД, объединив самые последние данные о значимых маркерах, полученные в рамках обширных исследований.

Ключевые слова: системная склеродермия, прогрессирующий системный склероз, фиброз, биомаркеры, цитокины, антитела к топоизомеразе I, интерстициальные заболевания легких, интерстициальная пневмония, металлопротеиназы, форсированная жизненная емкость легких, диффузионная способность легких

Для цитирования: Хорольский Д.В., Клименко А.А., Кондрашов А.А. и др. Биомаркеры интерстициального заболевания легких при системной склеродермии и их значение. Клиницист 2022;16(4):10–8. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K658

Biomarkers of interstitial lung disease in systemic scleroderma and their significance

D. V. Khorolsky, A. A. Klimenko, A. A. Kondrashov, N. A. Shostak, N. A. Demidova

Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Dmitry Vyacheslavovich Khorolsky pchelkins86@yandex.ru

Systemic scleroderma (SSD) is a rare immune-inflammatory systemic disease of connective tissue with a typical lesion of skin, blood vessels, musculoskeletal system and internal organs (lungs, heart, digestive tract, kidneys). The SSD pathogenesis is based on activation of a cascade of complex immune interactions that lead to vasculopathy. The presence of many pathophysiological links in the progression of the disease causes a variety of clinical manifestations in various patients with SSD. A full assessment of all stages of SSD development is still being carried out and every newly open element of the interaction of immunological subjects completes the overall picture of the disease. A number of studies show a correlation between level of several biomarkers and both disease prognosis and estimated therapy effectiveness. Recent data confirm importance of the biomarkers for formation of patterns of a particular disease phenotype.

in a specific patient. Depending on relation of the biomarkers to various biological processes, several of their categories are distinguished: biomarkers expressed in lung tissue, cellular units of immunity, nucleic acids, acute phase indicators, connective tissue growth factors, matrix proteinases and their inhibitors, chemokines and cytokines, as well as biomarkers of endothelial activation. Discovery of a novel set of the indicators can be decisive in determining the management tactics and forecasting the response to therapy of some groups of patients with SSD. By combining the most recent data on significant markers obtained in the framework of extensive studies, we have described the most significant biomarkers of SSD and their link to interstitial lung disease (ILD) that is formed in SSD.

Keywords: systemic scleroderma, progressive systemic sclerosis, fibrosis, biomarkers, cytokines, antibodies to topoisomerase I, interstitial lung diseases, interstitial pneumonia, metalloproteinases, forced lung vital capacity, lung diffusion capacity

For citation: Khorolsky D.V., Klimenko A.A., Kondrashov A.A. et al. Biomarkers of interstitial lung disease in systemic scleroderma and their significance. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(4):10–8. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K658

Введение

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, — редкое иммуновоспалительное заболевание соединительной ткани, возникающее под воздействием факторов внешней среды у лиц с генетической предрасположенностью и характеризующееся различными клиническими проявлениями и индивидуальными патофизиологическими особенностями в результате поражения микроциркуляторного русла, иммунных нарушений, хронического воспаления с развитием фиброза кожи и внутренних органов [1]. За время изучения ССД выделено несколько иммунологических субтипов болезни, определяющих форму заболевания, распространенность и тяжесть поражения внутренних органов и его прогноз для пациента. Течение заболевания может быть как легким, маломанифестным, с медленно прогрессирующим поражением органов, которое не требует лечения, так и быстро прогрессирующим, с развитием тяжелого системного фиброза, ведущим к необратимому повреждению жизненно важных органов и систем. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является основной причиной смерти при ССД [2]. Наиболее быстрое развитие ИЗЛ с момента дебюта заболевания ассоциировано с наличием у больных антитопоизомеразных антител (анти-Scl-70) (через 5 лет в 82,2 % случаев у больных с локализованной формой ССД и в 77,7 % при диффузной форме, а через 10 лет — в 82,2 и 84,0 % случаев соответственно). У пациентов, позитивных по антителам к РНК-полимеразе III и антителам к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП), ИЗЛ выявляется в 17,9–33,4 % через 5 лет и в 17,9–42,1 % через 10 лет наблюдения. В наименьшей степени (7,7–8,5 %) развитие легочного фиброза ассоциировано с наличием у пациентов ССД антицентромерных антител [3]. И хотя данные биомаркеры являются специфичными для ССД и входят в классификационные критерии Европейского альянса ассоциаций ревматологов (The European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американского колледжа радиологии (American College of Radiology) — EULAR/ACR (2013), они

не могут быть использованы для оценки активности заболевания и прогноза ответа на терапию [4].

Выявление пациентов с высоким риском развития и прогрессирования ИЗЛ, ассоциированного с ССД (ИЗЛ-ССД), — важная и актуальная задача в практике врача-ревматолога, так как она может потребовать более раннего назначения терапии [5]. Для ее решения необходимо выделение «новых» маркеров отдельных патофизиологических процессов развития ИЗЛ-ССД для разработки персонализированной терапии и прогнозирования наиболее вероятного ответа на проводимое лечение

Цель работы — анализ роли основных сывороточных биомаркеров в развитии ИЗЛ-ССД.

Биомаркеры, экспрессируемые в легочной ткани

Изменение уровня пневмопротеинов как специфических маркеров поражения легких и мониторинг заболевания представляют большой научный интерес. Наибольшее значение придается сурфактантному белку D (Surfactant proteins D, SP-D) и гликопротеину 6 фон ден Лунгена (Krebs von den Lungen-6, KL-6) [6].

KL-6 — муциноподобный гликопротеин, экспрессируется в регенерирующих эпителиальных клетках II типа. N. Kohno и соавт. в 1988 г. обнаружили повышенные уровни KL-6 в сыворотке пациентов с аденокарциномой легких. Поздние исследования выявили его ассоциацию с активностью интерстициального пневмонита (1989) и наличием ССД (к 2000 г.) [7–9]. Показано, что KL-6 связан со стимуляцией фибробластов и ингибированием их апоптоза [10]. Но этот маркер обнаруживается при целом ряде заболеваний, связанных с фиброзом легких. Данные о его специфичности и чувствительности сильно варьируют [11, 12].

В результате изучения значимости KL-6 в формировании проявлений ССД показано, что его уровень обратно коррелирует с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способностью легких (ДСЛ) и имеет прямую ассоциацию с рентгенологической прогрессией ИЗЛ [4]. Описана

связь колебаний уровня KL-6 с изменением активности заболевания, а также плохой ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) и циклофосфамидом (ЦФ) у пациентов с высокими (>2000 Ед/л) значениями показателя [13]. В то же время связь высоких уровней KL-6 и выживаемости была опровергнута [12]. Данный маркер считается перспективным в оценке тяжести ИЗЛ-ССД.

SP-A и SP-D вырабатываются эпителиоцитами альвеол и клетками Клара. Ввиду того, что эти белки участвуют в снижении поверхностного натяжения в альвеолах на границе воздух–жидкость, их уровень в крови отражает степень повреждения гематоальвеолярного барьера [14]. Первоначально концентрации SP-A и SP-D в амниотическом аспирате использовались как маркер зрелости легких плода. Также выявлена связь между концентрацией SP в крови и бронхоальвеолярных смывах и наличием у пациентов острого респираторного дистресс-синдрома, аденокарциомы легких и ряда других заболеваний [15]. Впоследствии интерес к SP-A снизился ввиду его значимо меньшей чувствительности и специфичности по сравнению с SP-D [4]. В исследовании M. Elhai и соавт. показана связь сочетания повышенных уровней SP-D с анти-Scl-70 и риском развития ИЗЛ-ССД. На основании его концентрации в крови выделены 3 группы пациентов: с низким, умеренным и высоким риском развития поражения легких. Однако выявлено отсутствие прогностической значимости данного маркера для скорости развития ИЗЛ [12]. По результатам российских исследований, как и в случае с KL-6, сыровоточный уровень SP-D находился в обратной корреляционной зависимости с ФЖЕЛ и ДСЛ и имел прямую ассоциацию с рентгенологической прогрессией; также была установлена прямая корреляция его уровня с наличием гастроэзофагеального рефлюкса при ССД-ИЗЛ [2]. Кроме того, показана связь снижения концентрации SP-D при использовании ЦФ и ГК с хорошим ответом на данную терапию (при оценке ФЖЕЛ) [13].

Клеточные показатели иммунитета

При ССД развитие фиброза является следствием начального ишемического процесса, связанного с повреждением эндотелия. Первоначальный триггер ССД все еще не известен, но циркулирующие клетки-предшественники могут играть ключевую роль. Такие клетки обладают способностью проникать в места повреждения, проявляя воспалительные функции макрофагов, функции ремоделирования тканей фибробластов и васкулогенеза эндотелиальных клеток. Обнаружено, что в отличие от легочной ткани здоровых людей легочный интерстиций пациентов с ССД содержит в себе большое количество данных клеток различной степени дифференцировки. Они мигрируют в ткани посредством хемотаксиса с помощью хемокина подсемейства CXC (chemokine (C–X–C motif) ligand 12, CXCL12), который продуцируется макрофагами и пневмоцитами

в пораженных легких. Результатами исследования продемонстрировано увеличение числа циркулирующих моноцитов CD14⁺ с активированным фенотипом у пациентов с ИЗЛ-ССД, а также увеличение циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, веретенообразных клеток CD14⁺, CD34⁺ и Col-I⁺ в пораженных участках легких [16].

Существуют исследования, оценивающие концентрации лимфоцитов у пациентов с ССД. Наибольшее внимание уделено Т-хелперам (Th). Интересно, что у различных пациентов с ССД присутствуют разные субпопуляции Th в зависимости от особенностей заболевания. Так, при ССД без ИЗЛ соотношение Th1/Th2 обычно является низким. Однако при развитии ИЗЛ-ССД это соотношение увеличивается, коррелируя со снижением ФЖЕЛ. Аналогичные данные получены при оценке и Th17 [17, 18]. Также выявлена прямая корреляция между уровнем Th22, наличием ССД и формированием ИЗЛ у данных пациентов.

Определение концентрации этих клеток может служить дополнительным фактором фенотипирования групп пациентов. Также само их присутствие представляет возможность для определения новых точек воздействия лекарственных средств [19].

Нуклеиновые кислоты

Наибольший интерес на данный момент представляют микро-РНК (миРНК) – короткие РНК размером до 25 нуклеотидов, не обладающие способностью к кодированию. Они важны для регуляции экспрессии генов, развития, дифференцировки и функционирования различных клеток. Отмечено их патофизиологическое участие в ряде аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанке (СКВ), болезни Шёгрена, ревматоидном артрите (РА), рассеянном склерозе и псориазе [20].

Наибольший вклад миРНК при ССД выявлен в рамках активации сигнального пути трансформирующего фактора роста бета (Transforming Growth Factor beta, TGF-β) [21]. Тканевая фракция миРНК при этом строго специфична в зависимости от вырабатываемой ткани, однако циркулирующие миРНК также могут играть роль биомаркера в лабораторной диагностике ИЗЛ.

Одну из самых сильных корреляций показывают миРНК-155 и миРНК-144. По данным компьютерной томографии легких, обнаружено значимое их повышение у пациентов с прогрессированием ИЗЛ-ССД, а миРНК-155 – и у пациентов со снижением ФЖЕЛ [22]. Также установлено снижение уровня миРНК-29а у пациентов с дебютом ССД [23].

При исследовании уровней миРНК-142-3р и миРНК-92-а выявлено значимое их нарастание у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми. Однако связь миРНК-142-3р с какими-либо клиническими проявлениями не обнаружена. МиРНК-92-а была

ассоциирована с экспрессией TGF- β в дермальных фибробластах. Кроме того, обе эти миРНК оказались более специфичны по отношению к ССД по сравнению с СКВ и дерматомиозитом/полимиозитом (ДМ/ПМ) [24, 25].

Z. Jiang и соавт. при изучении миРНК-200с показали, что ее уровень в группе пациентов с ССД был значительно выше, чем в группах с ДМ/ПМ и РА [26]. Также обнаружена прямая корреляция с наличием и тяжестью ИЗЛ у пациентов с заболеваниями соединительной ткани [26].

В итоге можно сказать, что миРНК, по-видимому, участвуют в патофизиологии ССД и могут служить не только биомаркерами, но и новыми инструментами для исследования потенциальных терапевтических мишеней.

Острофазовые показатели

Белки острой фазы — это класс белков, концентрация которых в плазме повышается (положительные белки острой фазы) или уменьшается (отрицательные белки острой фазы) в ответ на развитие воспаления [27].

С-реактивный белок (СРБ) был одним из первых биомаркеров, имеющих прямую корреляцию с более тяжелым течением ССД [28, 29]. С. Muangchan и соавт. показали, что уровень СРБ выше 8 мг/л ассоциируется с худшими показателями спирометрии (ФЖЕЛ, ДСЛ), а также с меньшей выживаемостью. Достоверно СРБ чаще и в большей степени повышен у пациентов с диффузной формой ССД и с мультиорганным поражением. Повышение уровня СРБ выявляется у 25 % пациентов с ССД и преимущественно в ранней стадии заболевания [28, 29].

Одним из интересных направлений стало исследование концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6). Его патофизиологическая роль при ССД хорошо изучена: ИЛ-6 увеличивает продукцию коллагена, стимулируя фибробласты, дифференцировку миофибробластов и подавляет секрецию матриксных металлопротеиназ (ММП), обеспечивающих в норме деградацию экстрацеллюлярного матрикса [30].

Более высокие уровни ИЛ-6 в плазме ассоциированы с наличием ИЗЛ у пациентов с ССД. Показано, что концентрация ИЛ-6 выше 7,67 пг/мл связана с повышенной смертностью, а также со снижением ФЖЕЛ и ДСЛ. При этом наибольшая корреляция отмечалась на ранних стадиях поражения легких, когда ФЖЕЛ еще сохраняется выше 70 %.

Таким образом, острофазовые показатели могут играть важную роль для определения активности ССД, особенно на ранних стадиях [31].

Факторы роста соединительной ткани

Физиологический процесс образования соединительной ткани можно в общих чертах разделить на процессы регенерации и репарации. Регенерация приводит

к полному восстановлению утраченной или поврежденной ткани, тогда как репарация может восстановить некоторые исходные структуры, но подразумевает отложение коллагена с нарушением citoархитектоники исходной ткани. Хроническое воспаление стимулирует синтез соединительнотканых структур путем локального производства факторов роста и цитокинов, которые способствуют пролиферации фибробластов и синтезу коллагена [32].

TGF- β принимает участие в фиброзирующих процессах различных органов. Избыточное его производство приводит к «извращенному» фиброзу и заживлению. Связываясь со своим рецептором он усиливает миграцию, активацию и инвазию клеток в поражаемые структуры и подавляет продукцию ММП [33].

При исследованиях сывороточного уровня TGF- β выявлен его повышенный уровень у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, вопреки ранее представленным исследованиям, данные последних лет показывают прямую корреляцию высокой силы сывороточного уровня TGF- β 1 с диффузной формой ССД, наличием дигитальных язв, ИЗЛ, тяжестью поражения кожи и позитивностью по анти-Scl-70 [34].

Одно из следствий участия в патогенезе TGF- β — это выработка фибробластами фактора роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor, CTGF). Изначально он обнаружен в пупочной вене новорожденного. В норме он участвует в ангиогенезе, осевом развитии опорно-двигательного аппарата, структурной организации соединительной ткани и имплантации эмбриона. CTGF также стимулирует выработку фибронектина и коллагена I типа миофибробластами [35].

При ССД более высокие уровни CTGF ассоциированы с тяжестью ИЗЛ: более низкими значениями ФЖЕЛ и ДСЛ.

Третьим исследованным фактором роста соединительной ткани стал фактор дифференциации роста 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF-15). Он относится к суперсемейству TGF и участвует в стимуляции фибробластов [4]. Было показано значимое увеличение его сывороточной концентрации у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми. Выявлена прямая корреляция с тяжестью кожного поражения, а также обратная корреляция с уровнями ФЖЕЛ и ДСЛ. Уровень GDF-15 значительно выше у пациентов с диффузной формой ССД по сравнению с лимитированной [36].

Таким образом, исследование факторов роста соединительной ткани может быть перспективно для оценки активности ССД, а также для оценки тяжести поражения различных органов в рамках этого заболевания.

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы

В процессе нормального фиброза в рамках процесса заживления ран одна из ведущих функций

отдается протеазам экстрацеллюлярного матрикса. Роль отдельных представителей этого семейства определена стадией фиброзирующего процесса: они участвуют как в профибротических, так и профибротических реакциях, обеспечивая репарацию тканей и обновление внеклеточного матрикса [37]. Их активность уравнивается тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП) [4].

Особый интерес представляет определение ММП-9. В рамках исследования данной металлопротеиназы обнаружены механизмы, с помощью которых она участвует в процессах фиброза. У мышей целенаправленная делеция ММП-9 ослабляла накопление коллагена, что коррелировало со снижением инфильтрации нейтрофилами и макрофагами при разрешении экспериментального инфаркта миокарда. Избыточное производство ММП-9 предположительно вызывает повреждение микрососудов и трансудацию веществ, которые дополнительно усиливают повреждение эндотелиальных клеток и активацию фибробластов у пациентов с ССД, что также способствует миграции воспалительных клеток через базальную мембрану капилляров. В итоге это приводит к чрезмерному и аномальному фиброзу. Такая гипотеза подтверждается данными, полученными у пациентов с ССД: выявлено, что повреждение микрососудов предшествует фиброзу и степень гипоксии коррелирует с фиброзом кожи. Уровни сывороточной ММП-9 повышены у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми, особенно при диффузной форме заболевания [38].

При исследовании отдельных ферментов, объединенных в группу ММП, обнаружено, что у пациентов с ССД значительно повышен уровень ММП-7, в особенности у лиц с ИЗЛ: средний уровень ММП-7 у пациентов с ИЗЛ-ССД составил $5,98 \pm 3,11$ нг/мл vs $4,17 \pm 2,71$ нг/мл у пациентов без ИЗЛ ($p < 0,016$) [39]. Сывороточный уровень ММП-12 был также повышен у пациентов с ССД. Продукция ММП-12 была значительно усилена в кератиноцитах, фибро- и миофибробластах дермы, эндотелиоцитах капилляров и альвеолярных макрофагах. Имеется прямая корреляционная связь повышения ММП-12 с тяжестью поражения кожи, наличием дигитальных язв, степенью капиллярскопических изменений и тяжестью ИЗЛ [40].

ММП-13 (в отличие от ММП-9 и ММП-7) является коллагенолитическим ферментом с широкой субстратной специфичностью. Y. Asano и соавт. оценили уровень ММП-13 у 40 пациентов с ССД (35 женщин; средняя продолжительность заболевания $7,0 \pm 7,1$ года). Выявлено, что продолжительность заболевания до постановки диагноза значительно короче у пациентов со сниженным уровнем ММП-13 в сыворотке, чем у пациентов с нормальным его уровнем ($3,0 \pm 2,2$ года vs $8,6 \pm 7,6$ года, $p < 0,0005$). И хотя авторы не отметили существенной разницы в частоте развития легочного фиброза или сниженной ДСЛ (73 % vs 48 % и 81 %

vs 59 % соответственно), частота сниженной ФЖЕЛ была значительно выше у пациентов с низким уровнем ММП-13, чем у пациентов с нормальным уровнем (73 % vs 24 %, $p < 0,05$). Авторы исследования предположили, что этот тип ММП участвует в инициации фиброзного процесса [41].

Значимость тканевых ингибиторов ММП достоверно оценить сложно ввиду наличия малого количества исследований. Наибольшее внимание уделялось ТИМП-1 и ТИМП-2. Установлено, что оба ингибитора значимо повышены у пациентов с ССД, при этом соотношение ММП/ТИМП отличалось от такового у здоровых людей, что свидетельствует о протеолитико-антипротеолитическом дисбалансе при ССД [42].

Хемокины и цитокины

Цитокины — это белки, контролирующие пролиферацию и активность клеток иммунной системы и клеток крови. Их высвобождение играет сигнальную роль для отдельных звеньев иммунного ответа [43].

Хемокиновый лиганд 18 (Chemokine ligand 18, CCL18) продуцируется антигенпрезентирующими клетками в легких. Предположительно, он участвует в миграции иммунных клеток. Увеличение его уровня при ССД выше 84–187 нг/мл, по данным некоторых авторов, ассоциировалось с более тяжелым течением ИЗЛ и более высоким уровнем смертности [4].

Хемокиновый лиганд 2 (CCL2) участвует в миграции моноцитов, стимуляции фибробластов, дифференцировке миофибробластов, переносе Т-лимфоцитов и поляризации фенотипа лимфоцитов Th2. CCL2 продуцируется эндотелиальными клетками, моноцитами и пневмоцитами II типа [38]. У пациентов с ССД выявлено значимое его увеличение при быстром снижении уровня ФЖЕЛ, снижении уровня ДСЛ и тяжелом ИЗЛ. Также его повышение ассоциировалось с худшей выживаемостью [44, 45].

Хемокиновый лиганд 10 (CCL10) является облигатным маркером активности Th1 при выработке ими интерферона гамма [3]. При ССД выявлена значимая прямая корреляция сывороточного уровня CCL10 и наличия интерстициального поражения легких и поражения почек [46]. Вероятно, CCL10 может быть биомаркером ранней ССД без клинически значимых фибротических изменений и дальнейшего прогрессирования заболевания до более тяжелых форм [47]. Интересны данные о влиянии приема силденафила на уровни CCL10. Было показано, что силденафил подавляет активацию сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 1, ингибитора транскрипционного ядерного фактора «каппа би» (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells, NF- κ B) и стресс-активируемой протеинкиназы N-концевой киназы Jun (JNK) в миоцитах и кардиомиоцитах, а также снижение уровня CCL10 [48]. Эти данные могут послужить основой для более широкого применения этого препарата у пациентов с ССД.

Хитиназа-3-подобный белок 1 (CHI3L1, или хрящевой гликопротеин YKL-40) регулирует пролиферацию и выживаемость различных клеток и вырабатывается активированными макрофагами. Он действует как CTGF с промиотогенным действием на фибробласты легких [4]. Выявлено повышенное его значение у пациентов с ССД, в особенности при наличии артрита или артралгий; также обнаружена связь с тяжестью этих проявлений. Значимой разницы в уровнях биомаркера в зависимости от проводимой терапии не вы-

явлено [49]. В другом исследовании тоже обнаружена прямая корреляция YKL-40 с наличием обструктивного компонента ИЗЛ и снижением уровня ДСЛ, а также с развитием контрактуры суставов, вызванной поражением кожи [50] (см. таблицу).

Биомаркеры эндотелиальной активации

Биомаркеры эндотелиальной активации — это мембранные белки, участвующие в связывании клетки с внеклеточным матриксом и другими клетками.

Основные результаты клинических исследований по изучению биомаркеров при системной склеродермии

Main results of clinical studies on biomarkers in systemic scleroderma

Исследованные биомаркеры Investigated biomarkers	Источник литературы Source of literature	Число пациентов Number of patients	Краткий вывод A brief conclusion
SP-D, KL-6, CCL18, OX40	[12]	427 пациентов с ССД 427 patients with SSD	Обратная корреляция уровня плазменного KL-6 и ФЖЕЛ, ДСЛ и прямая с наличием поражения легких. The inverse correlation between plasma KL-6 level and FVC, DSL and direct correlation with the presence of lung damage. CCL18 связан с прогрессированием поражения легких. CCL18 is associated with the progression of lung damage. SP-D ассоциируется с наличием ИЗЛ SP-D is associated with the presence of EXCESS
ИЛ 1β, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 12, ИЛ 13, ФНО, CCL2, ITAC, IP-10 IL 1β, IL 5, IL 6, IL 8, IL 10, IL 12, IL 13, FNO, CCL2, ITAC, IP-10	44	171 пациент с ранней ССД 171 patients with early SSD	Уровень CCL2 ассоциировался с прогрессированием легочного фиброза, снижением ФЖЕЛ и более высоким уровнем смертности The CL2 level was associated with the progression of pulmonary fibrosis, a decrease in FVC and higher mortality rate
CXCL10, CXCL11, TNFR II, YKL-40	47	47 пациентов с ранней ССД 47 patients with early SSD	Уровни CXCL10, CXCL11, TNFR II и хитиназа-3-подобного протеина 1 повышены у пациентов с ранней ССД. Пациенты с высокими уровнями CXCL10 и TNFR II характеризуются большей скоростью прогрессирования заболевания Levels of CXCL10, CXCL11, TNFR II, and chitinase 3-like protein 1 are elevated in patients with early SSD. Patients with high levels of CXCL10 and TNFR II are characterized by higher rate of disease progression
YKL-40	50	26 пациентов с диффузной ССД, 62 пациента с лимитированной ССД 26 patients with diffuse SSD, 62 patients with limited SSD	Высокие уровни YKL-40 ассоциированы с наличием ИЗЛ, обструктивными изменениями (по данным спирометрии), контрактурами суставов, обусловленных фиброзом кожи High levels of YKL-40 are associated with the presence of ILD, obstructive changes (according to spirometry), joint contractures caused by skin fibrosis
GDF-15	36	61 пациент с ССД 61 patients with SSD	Уровень GDF-15 ассоциируется с выраженностью склероза кожи и тяжестью легочного фиброза The level of GDF-15 is associated with the severity of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis
ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, CCL2, CXCL10, CXCL11, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов IL 6, IL 8, IL 10, CCL2, CXCL10, CXCL11, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor	31	212 пациентов с ССД, 58 пациентов с ИЛФ 212 patients with SSD, 58 patients with ILF	Плазменный уровень ИЛ-6 более 7,67 пг/мл является предиктором снижения ФЖЕЛ и ДСЛ за 1-й год, а также повышенного уровня смертности за ближайшие 30 мес The plasma level of IL-6 over 7.67 pg/ml is a predictor of a decrease in FVC and DSL in the first year, as well as an increased mortality rate over the next 30 months

Окончание таблицы

End of table

Исследованные биомаркеры Investigated biomarkers	Источник литературы Source of literature	Число пациентов Number of patients	Краткий вывод A brief conclusion
МиРНК-92а MiRNA-92a	24	61 пациент с ССД 61 patients with SSD	Уровни миРНК-92а плазмы значительно выше у пациентов с ССД Plasma levels of miRNA-92a are significantly higher in patients with SSD
МиРНК-200с MiRNA-200c	26	23 пациента с ССД, 29 пациентов с ДМ/ПМ, 30 пациентов с первичным синдромом Шёгрена, 47 пациентов с РА 23 patients with DM, 29 patients with DM/PM, 30 patients with primary Sjogren's syndrome, 47 with RA	Уровень миРНК-200с при ССД значимо выше, чем при ДМ/ПМ и РА. Уровень миРНК-200с при ИЗЛ-ССД значительно выше, чем в отсутствии ИЗЛ The level of miRNA-200c in DM is significantly higher than in DM/PM and RA. The level of miRNA-200c in patients with ISL-DM is significantly higher than in those without ISL

Сокращения: CCL – хемокиновый лиганд; CXCL – хемокиновый лиганд подсемейства CXC; GDF – фактор дифференциации роста; IP-10 – интерферон-γ-индуцированный белок 10 кД; ITAC – интерферон-индуцированный α-хемоаттрактант Т-клеток; KL-6 – гликопротеин 6 фон ден Лунгена (Krebs von den Lungen-6); OX40 – связанный с мембраной лиганд; SP-D – эпителиальный сурфактантный белок D; TNFR II – фактор некроза опухоли II типа; YKL-40 – хрящевой гликопротеин или хитиназа-3-подобный белок I; ДМ/ПМ – дерматомиозит/полимиозит; ДСЛ – диффузионная способность легких; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИЛ – интерлейкины; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; миРНК – микроРНК; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ФНО – фактор некроза опухоли.

Abbreviations: CCL – chemokine ligand; CXCL – chemokine ligand of the CXC subfamily; DM/PM – dermato-/polymyositis; DSL – lung diffusion capacity; FVC – forced lung vital capacity; GDF – Growth differentiation factor; IL – interleukins; ILD – interstitial lung disease; ILF – idiopathic pulmonary fibrosis; IP-10 – interferon-γ-induced protein 10 kD; ITAC – interferon-induced α-chemoattractant of T-cells; KL-6 – von den Lungen glycoprotein 6 (Krebs von den Lungen-6); miRNA – microRNA; OX40 – membrane-bound ligand; RA – rheumatoid arthritis; SP-D – epithelial surfactant protein D; SSD – systemic scleroderma; TNF – tumor necrosis factor; TNFR II – tumor necrosis factor type II; YKL-40 – cartilage glycoprotein or chitinase-3-like protein 1.

Молекула клеточной адгезии (Iter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) локализуется на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток [51]. При оценке ее сывороточного уровня у пациентов с ССД концентрация была значительно повышена по сравнению со здоровыми в группе контроля. В целом уровни ICAM-1 в сыворотке крови обратно коррелировали с ФЖЕЛ и жизненной емкостью легких у пациентов с ИЗЛ-ССД [52].

Растворимая молекула адгезии сосудистых клеток 1-го типа (Soluble Vascular cell adhesion molecule 1, sVCAM-1) – хорошо известный биомаркер дисфункции эндотелия, связанный с артериальной гипертензией и атеросклерозом. Она играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, облегчая адгезию воспалительных клеток к стенке эндотелия сосудов и способствуя их последующей миграции через эндотелий [53].

При исследовании значимости sVCAM-1 при ССД выявлена его повышенная концентрация в сыворотке крови у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми. Показана прямая связь серологического уровня sVCAM-1 с уровнем СРБ [54].

Заключение

В настоящее время нет достаточно надежных биомаркеров фиброза при ССД, а также прогрессирования ИЗЛ-ССД, которые можно было бы использовать в практической деятельности. Лучшее понимание значения биомаркеров в развитии и течении ССД, а также их более широкое внедрение в клиническую практику может позволить не только на раннем этапе оценивать риск поражения и прогрессирования фиброза, но и разрабатывать новые подходы к таргетной терапии.

1. Park J.S., Park M.C., Song J.J. et al. Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):77. DOI: 10.1186/s13075-015-0594-5
2. Sosnovskaya A.V., Fomin V.V., Popova E.N. et al. Clinical value of surfactant protein D as a biomarker of pulmonary fibrosis in patients with scleroderma systematica in relation to the presence of gastroesophageal reflux. *Ter Arkh* 2015;87(3):47. DOI: 10.17116/terarkh201587342-47.
3. Nihtyanova S.I., Sari A., Harvey J.C. et al. Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(3):465–76. DOI: 10.1002/art.41153
4. Bonhomme O., André B., Gester F. et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(9):1534–46. DOI: 10.1093/rheumatology/kez230.
5. Стародубов В.И., Дворников А.С., Шевченко А.Г. и др. Перспективы более раннего выявления заболеваний по результатам опроса пользователей интернет об их отношении к профилактике. Социальные аспекты здоровья населения 2011;3(19):2. Starodubov V.I., Dvornikov A.S., Shevchenko A.G., Lopakov K.V. Estimation of the prospects for early detection of diseases in Russia on the base of questionnaire of users of internet about their attitudes toward prophylaxis. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of public health* 2011;3(19):2. (In Russ.)
6. Distler O., Assassi S., Cottin V. et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *MAHR Eur Respir J* 2020;55(5):1902026. DOI: 10.1183/13993003.02026-2019 PMID: 32079645
7. Kohno N., Akiyama M., Kyoizumi S. et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1988;18(3):203–16. PMID: 3411786
8. Kohno N., Kyoizumi S., Awaya Y. et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989;96(1):68–73. DOI: 10.1378/chest.96.1.68
9. Sato S., Nagaoka T., Hasegawa M. et al. Elevated serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the severity of pulmonary fibrosis. *Dermatology* 2000;200(3):196–201. DOI: 10.1159/000018382
10. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A. et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig* 2012;50(1):3–13. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.02.001
11. Hu Y., Wang L.S., Jin Y.P. et al. Serum Krebs von den Lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients. *Clin Respir J* 2017;11(3):337–45. DOI: 10.1111/crj.12341
12. Elhai M., Hoffmann-Vold A.M., Avouac J. et al. Performance of candidate serum biomarkers for systemic sclerosis-interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):972–82. DOI: 10.1002/art.40815
13. Sumida H., Asano Y., Tamaki Z. et al. Prediction of therapeutic response before and during i.v. cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in systemic sclerosis: a longitudinal observational study. *J Dermatol* 2018;45(12):1425–33. DOI: 10.1111/1346-8138.14669
14. Kuroki Y., Takahashi H., Chiba H. et al. Surfactant proteins A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta* 1998;1408(2–3):334–45. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00079-9
15. Guiot J., Moermans C., Henket M. et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2017;195(3):273–80. DOI: 10.1007/s00408-017-9993-5
16. Brunasso A.M.G., Massone C. Update on the pathogenesis of Scleroderma: focus on circulating progenitor cells. *F1000Res* 2016;5:F1000 Faculty Rev-723. DOI: 10.12688/f1000research.7986.1
17. Boin F., De Fanis U., Bartlett S.J. et al. T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):1165–74. DOI: 10.1002/art.23406
18. Rolla G., Fusaro E., Nicola S. et al. Th-17 cytokines and interstitial lung involvement in systemic sclerosis. *J Breath Res* 2016;10(4):046013. DOI: 10.1088/1752-7155/10/4/046013
19. Truchetet M.-E., Brembilla N.C., Montanari E. et al. Increased frequency of circulating Th22 in addition to Th17 and Th2 lymphocytes in systemic sclerosis: association with interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R166. DOI: 10.1186/ar3486
20. Chen J.Q., Papp G., Szodoray P. et al. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1171–80. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.003
21. Bagnato G., Roberts W.N., Roman J. et al. A systematic review of overlapping microRNA patterns in systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2017;26(144):160125. DOI: 10.1183/16000617.0125-2016
22. Christmann R.B., Wooten A., Sampaio-Barros P. et al. miR-155 in the progression of lung fibrosis in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):1–13. DOI: 10.1186/s13075-016-1054-6
23. Kawashita Y., Jinnin M., Makino T. et al. Circulating miR-29a levels in patients with scleroderma spectrum disorder. *J Dermatol Sci* 2011;61(1):67–9. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2010.11.007
24. Makino K., Jinnin M., Kajihara I. et al. Circulating miR-142-3p levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(1):34–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04158.x
25. Sing T., Jinnin M., Yamane K. et al. MicroRNA-92a expression in the sera and dermal fibroblasts increases in patients with scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1550–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kes120
26. Jiang Z., Tao J.-H., Zuo T. et al. The correlation between miR-200c and the severity of interstitial lung disease associated with different connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol* 2017;46(2):122–9. DOI: 10.3109/03009742.2016.1167950
27. Jain S., Gautam V., Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci* 2011;3(1):118–27. DOI: 10.4103/0975-7406.76489
28. Muangchan C., Harding S., Khimdas S. et al. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res* 2012;64(9):1405–14. DOI: 10.1002/acr.21716
29. Lis-Święty A., Widuchowska M., Brzezińska-Wcisło L. et al. High acute phase protein levels correlate with pulmonary and skin involvement in patients with diffuse systemic sclerosis. *J Int Med Res* 2018;46(4):1634–9. DOI: 10.1177/0300060518760955
30. Kawaguchi Y. Contribution of interleukin-6 to the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2(2):6–12. DOI: 10.5301/jsrd.5000258
31. De Laet A., Sestini P., Pantelidis P. et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40(4):435–46. DOI: 10.3899/jrheum.120725
32. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):606. DOI: 10.3390/ijms18030606
33. Fernandez I.E., Eickelberg O. The impact of TGF-β on lung fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2012;9(3):111–6. DOI: 10.1513/pats.201203-023AW
34. Dantas A.T., Gonçalves S.M.C., de Almeida A.R. et al. Reassessing the role of the active TGF-β 1 as a biomarker in systemic sclerosis: association of serum levels with clinical manifestations. *Dis Markers* 2016;2016:6064830. DOI: 10.1155/2016/6064830

35. Jiménez S.A., Castro S.V., Piera-velázquez S. Role of growth factors in the pathogenesis of tissue fibrosis in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev* 2010;6(4):283–94. DOI: 10.2174/157339710793205611
36. Yanaba K., Asano Y., Tada Y. et al. Clinical significance of serum growth differentiation factor-15 levels in systemic sclerosis: association with disease severity. *Mod Rheumatol* 2012;22(5):668–75. DOI: 10.1007/s10165-011-0568-7
37. Afratis N.A., Selman M., Pardo A. et al. Emerging insights into the role of matrix metalloproteinases as therapeutic targets in fibrosis. *Matrix Biol* 2018;68–69:167–79. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.007
38. Kim W-U., Min S-Y., Cho M-L. et al. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(1):R71–9. DOI: 10.1186/ar1454
39. Moizadeh P., Krieg T., Hellmich M. et al. Elevated MMP-7 levels in patients with systemic sclerosis: correlation with pulmonary involvement. *Exp Dermatol* 2011;20(9):770–3. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01321.x
40. Manetti M., Guiducci S., Romano E. et al. Increased serum levels and tissue expression of matrix metalloproteinase-12 in patients with systemic sclerosis: correlation with severity of skin and pulmonary fibrosis and vascular damage. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):1064–72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200837
41. Asano Y., Ihn H., Kubo M. et al. Clinical significance of serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(3):303–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kei143
42. Kuźnik-Trocha K., Winsz-Szczotka K., Komosińska-Vashev K. et al. Plasma Glycosaminoglycan Profiles in Systemic Sclerosis: Associations with MMP-3, MMP-10, TIMP-1, TIMP-2, and TGF- β . *Biomed Res Int* 2020;2020:6416514. DOI: 10.1155/2020/6416514
43. Hasegawa M., Fujimoto M., Matsushita T. et al. Serum chemokine and cytokine levels as indicators of disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):231–7. DOI: 10.1007/s10067-010-1610-4
44. Wu M., Baron M., Pedroza C. et al. CCL2 in the circulation predicts long-term progression of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis: data from two independent cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(9):1871–8. DOI: 10.1002/art.40171
45. Hoffmann-Vold A., Huyen R., Volkmann E.R. et al. High level of chemokine CCL2 is associated with lung fibrosis progression and reduced survival in two independent systemic sclerosis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(suppl 10)
46. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. CXCL10 (α) and CCL2 (β) chemokines in systemic sclerosis – a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(1):45–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kem313
47. Cossu M., van Bon L., Preti C. et al. Earliest phase of systemic sclerosis typified by increased levels of inflammatory proteins in the serum. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(12):2359–69. DOI: 10.1002/art.40243
48. Corinaldesi C., Ross R.L., Abignano G. et al. Muscle Damage in Systemic Sclerosis and CXCL10: The Potential Therapeutic Role of PDE5 Inhibition. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):2894. DOI: 10.3390/ijms22062894
49. La Montagna G., D'Angelo S., Valentini G. Cross-sectional evaluation of YKL-40 serum concentrations in patients with systemic sclerosis. Relationship with clinical and serological aspects of disease. *J Rheumatol* 2003;30(10):2147–51. PMID: 14528508.
50. Nordenbæk C., Johansen J.S., Halberg P. et al. High serum levels of YKL-40 in patients with systemic sclerosis are associated with pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol* 2005;34(4):293–7. DOI: 10.1080/03009740510018598
51. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E. et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood journal* 2005;106(2):584–92. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4942
52. Hasegawa M., Asano Y., Endo H. et al. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. *PLoS One* 2014;9(2):e88150. DOI: 10.1371/journal.pone.0088150
53. Kriegelstein C.F., Granger D.N. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens* 2001;44–54 PMID: 11411765. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02069-6
54. Alzawawy A.I., Suliman I., Hamimi A. et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in scleroderma patients and its relation to pulmonary involvement and disease activity. *Egypt Rheumatol* 2011;33(1):21–6. DOI: 10.1016/j.ejr.2010.06.001

Вклад авторов

Д.В. Хорольский: дизайн статьи, написание текста, поиск источников литературы;
 А.А. Клименко: редактирование статьи, поиск источников литературы, написание текста;
 А.А. Кондрашов: поиск источников литературы, написание текста;
 Н.А. Шостак: утверждение финального варианта статьи;
 Н.А. Демидова: редактирование статьи, написание текста.

Authors' contributions

D.V. Khorolsky: article design, text writing, search for literary sources;
 A.A. Klimenko: editing the article, searching for literary sources, writing the text;
 A.A. Kondrashov: search for literary sources, writing a text;
 N.A. Shostak: approval of the final version of the article;
 N.A. Demidov: editing the article, writing the text.

ORCID авторов / ORCID of author

Д.В. Хорольский / D.V. Khorolsky: <https://orcid.org/0000-0001-5357-804X>
 А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>
 Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 Н.А. Демидова / N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 26.05.2022. **Принята к публикации:** 23.12.2022.
Article submitted: 26.05.2022. **Accepted for publication:** 23.12.2022.