

Роль микроРНК в патогенезе бронхолегочных заболеваний

И.В. Демко^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, А.Ю. Крапошина^{1,2✉}, angelina-maria@inbox.ru, А.Б. Кацер¹, К.И. Шадрина^{1,2}, О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹, С.А. Гейль¹, Ю.А. Храмова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

Резюме

В обзоре проведен анализ роли микроРНК в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Универсальность механизмов, лежащих в основе эпигенетики, обуславливает непрерывно растущий интерес к исследованиям в этой области медицины, которые не только позволяют расширять знания в сфере этиологии и патогенеза, но также помогают объяснить гетерогенность заболевания. В настоящее время биомаркеры, используемые при определении фенотипа бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, не способны отобразить многообразие патологических процессов, вовлеченных в патогенез заболевания на молекулярном уровне. Примечательно, что микроРНК сохраняют свою стабильность в различных средах организма, устойчивы к воздействию высоких температур, колебаниям pH, а также циклам заморозки – разморозки, что значительно упрощает процесс обнаружения данных молекул в биологических жидкостях. Количество обнаруживаемого микроРНК высокоспецифично отображает тот или иной патологический процесс, происходящий внутриклеточно. В настоящее время биомаркеры, используемые при определении фенотипа бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, не способны отобразить многообразие патологических процессов, вовлеченных в патогенез заболевания на молекулярном уровне. Известно, что для обоих заболеваний ключевыми звеньями являются воспаление, ремоделирование дыхательных путей, а также аномальная реакция эпителиальных клеток на внешние стимулы. Таким образом, имеется большой потенциал использования микроРНК в клинической практике в качестве неинвазивных биомаркеров, отражающих ключевые моменты патогенеза, прогностического биомаркера, предсказывающего ответ на терапию, и, возможно, в будущем новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, биомаркер, эпигенетика

Для цитирования: Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Гейль С.А., Храмова Ю.А. Роль микроРНК в патогенезе бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(4):28–34. <https://doi.org/10.21518/ms2023-045>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of microRNA in the pathogenesis of bronchoobstructive diseases

Irina V. Demko^{1,2}, Elena A. Sobko^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina^{1,2✉}, angelina-maria@inbox.ru, Anna B. Katser¹, Kseniya I. Shadrina^{1,2}, Olga V. Kazmerchuk¹, Yuriy I. Abramov¹, Sofia A. Geyl¹, Yulia A. Khramova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The review analyzes the role of microRNAs in the pathogenesis of bronchopulmonary diseases. The universality of the mechanisms underlying epigenetics causes a continuously growing interest in research in this field in various fields of medicine. Research in the field of epigenetics not only allows us to expand knowledge in the field of etiology and pathogenesis, but also helps to explain the heterogeneity of the disease. Currently, biomarkers used in determining the phenotype of bronchial asthma or COPD are not able to display the variety of pathological processes involved in the pathogenesis of the disease at the molecular level. It is noteworthy that microRNAs retain their stability in various body environments, are resistant to high temperatures, pH fluctuations, and freeze-thaw cycles, which greatly simplifies the process of detecting these molecules in biological fluids. The amount of detected microRNA is highly specific for a particular pathological process occurring intracellularly. Currently, biomarkers used in determining the phenotype of bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease are not able to reflect the variety of pathological processes involved in the pathogenesis of the disease at the molecular level. For both diseases, the key links are known to be inflammation, airway remodeling, and an abnormal response of epithelial cells to external stimuli. Thus, there is a great potential for using microRNAs in clinical practice: as noninvasive biomarkers reflecting key points of pathogenesis, as a prognostic biomarker predicting response to therapy, and possibly in the future as new therapeutic targets.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, biomarker, epigenetics

For citation: Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Katser A.B., Shadrina K.I., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Geyl S.A., Khramova Yu.A. The role of microRNA in the pathogenesis of bronchoobstructive diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-045>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетические события – это изменения экспрессии генов, которые не затрагивают первичную структуру ДНК, однако наследуются в последующих поколениях [1–3]. Открытия в области эпигенетики позволили расшифровать механизмы, запускающие развитие заболевания в ответ на воздействие факторов внешней среды. В то же время становится очевидным, что эпигенетические события играют важную роль в регуляции ряда физиологических процессов, в том числе в работе иммунной системы. Универсальность механизмов, лежащих в основе эпигенетики, обуславливает непрерывно растущий интерес к исследованиям в этой области медицины [1–3].

Регулирование экспрессии генов с помощью малых некодирующих РНК является одним из вариантов эпигенетических событий, к которым также относится метилирование ДНК и модификация гистонов [1, 2]. МикроРНК (miRNA) представляют собой короткие последовательности одноцепочечной РНК (19–24 нуклеотида), которые, комплементарно связываясь с 3'-нетранслируемым концом матричной РНК (мРНК), могут препятствовать реализации того или иного гена [2]. Одна микроРНК может регулировать трансляцию около 100 мРНК; это объясняется тем, что в ряде случаев взаимодействие между микроРНК и мРНК является частично комплементарным [3]. Примечательно, что микроРНК сохраняют свою стабильность в различных средах организма [4], а также могут перемещаться между клетками, обеспечивая механизмы межклеточного взаимодействия, регулируя пролиферацию и дифференцировку клеток на различных этапах онтогенеза [5]. Устойчивость микроРНК к воздействию высоких температур, колебаниям pH, а также циклам заморозки – разморозки является ключевым фактором, упрощающим процесс обнаружения данных молекул в биологических жидкостях [6]. Количество обнаруживаемого микроРНК высокоспецифично отображает тот или иной патологический процесс, происходящий внутриклеточно. С учетом вышесказанного имеется огромный потенциал для использования микроРНК в качестве неинвазивного высокочувствительного и специфичного биомаркера, что таким образом создает уверенную альтернативу биопсии.

МикроРНК играют разные роли в зависимости от их расположения в организме: внеклеточные микроРНК обнаруживаются внутри внеклеточных везикул, таких как экзосомы, макровезикулы и апоптотические тельца, которые могут действовать как межклеточные или межсистемные мессенджеры, и внутриклеточные микроРНК, которые регулируют продукцию белка внутри клетки [7]. Расшифровка путей регуляции, осуществляемых микроРНК, также создает возможности для разработки

новых терапевтических мишеней. Примечательно исследование Y. Wang et al. [8], где была продемонстрирована возможность использования микроРНК для стимулирования регенерации альвеолярных клеток. Так, на мышинной модели тяжелой бактериальной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, было показано, что при развитии заболевания происходит реактивация miR-302b и miR-302c, которые играют важную роль в пролиферации клеток – предшественниц легких во время эмбрионального развития. Внутривенное введение имитаторов miR-302b повышало выживаемость и сокращало сроки выздоровления по сравнению с контрольной группой.

Исследования в области эпигенетики не только позволяют расширять знания в области этиологии и патогенеза, но также помогают объяснить гетерогенность заболевания, что важно в изучении таких болезней, как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В настоящее время биомаркеры, используемые при определении фенотипа БА или ХОБЛ, не способны отобразить многообразие патологических процессов, вовлеченных в патогенез заболевания на молекулярном уровне. Известно, что для обоих заболеваний ключевыми звеньями являются воспаление, ремоделирование дыхательных путей, а также аномальная реакция эпителиальных клеток на внешние стимулы [9]. Сочетание БА и ХОБЛ у одного пациента представляет собой отдельный фенотип. Интерес к изучению данного фенотипа, с одной стороны, обусловлен растущей заболеваемостью как БА, так и ХОБЛ во всем мире, с другой – тем фактом, что в случае данного фенотипа БА и ХОБЛ являются взаимоотягощающими факторами, и, следовательно, регистрируется более тяжелое течение заболевания. Примечательно исследование Н.А. Дьяченко и др. [10], в котором изучалась экспрессия miR-146a и miR-21 у лиц мужского пола с подтвержденным диагнозом БА в сочетании с ХОБЛ, а также у пациентов с изолированными БА и ХОБЛ. По результатам исследования было показано, что среди пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ регистрировалось снижение экспрессии miR-21 и miR-146 в периферической крови относительно группы контроля, а также лиц, имеющих изолированно БА или ХОБЛ. Были продемонстрированы взаимосвязи между экспрессией miR-21 и miR-146 и клинико-лабораторными параметрами. Так, например, снижение miR-21 ассоциировано с меньшей обратимостью бронхообструкции, а в случае miR-146 показано, что более низкий уровень указанной микроРНК ассоциирован с более выраженным эозинофильным воспалением в бронхиальном дереве. Примечательно, что между группами БА и ХОБЛ значимых различий относительно экспрессии miR-21 и miR-146a не получено, что позволяет предположить особый патогенетический

вариант заболевания, имеющий место у пациентов с БА и ХОБЛ. Также авторами высказано предположение о возможном использовании указанных микроРНК в качестве терапевтических мишеней в будущем.

Таким образом, исследование в области эпигенетики способствуют расширению знаний в области патогенеза бронхолегочных заболеваний, создают почву для разработки новых методов диагностики и лечения. **Цель** нашего обзора – изучить роль микроРНК в патогенезе БА и ХОБЛ, а также обосновать возможность применения микроРНК в качестве неинвазивных биомаркеров.

МИКРОРНК В КОНТЕКСТЕ ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БА представляет собой гетерогенное хроническое заболевание нижних дыхательных путей, связанное с их гиперреактивностью, бронхоконстрикцией, воспалением, клиническими проявлениями которого являются кашель, хрипы, приступы удушья¹ [11]. За последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости БА, в связи с чем расшифровка эпигенетических механизмов, запускающих патологические процессы в бронхиальном дереве, представляет особый интерес. Так, например, показано, что курение табака и электронных сигарет матерью, внутриутробное воздействие никотина и даже пассивное курение во время беременности связаны с повышенным риском детской астмы, повышенным уровнем IgE, хрипами и бронхиальной гиперреактивностью у ребенка [12, 13]. Согласно исследованию P. Cay et al., у мышей, подвергшихся воздействию аллергена клещей домашней пыли, развились фенотипические признаки аллергической астмы. Анализ секвенирования микроРНК показал, что экспрессия 213 микроРНК была существенно снижена в легких мышей по сравнению с контрольной группой. Напротив, только одна микроРНК (miR-146b-5p) была значительно увеличена в сыворотке. Эти данные свидетельствуют о том, что дисрегуляция микроРНК в модели аллергического воспаления на мышиной модели связана с нарушением передачи сигналов Th2. По результатам данного исследования была идентифицирована панель из 30 микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров астмы [14].

Гетерогенность БА является результатом взаимодействия генетической составляющей заболевания и факторов внешней среды и находит свое отражение в выделении фенотипов и эндотипов заболевания. Исходя из клинико-анамнестических особенностей, в соответствии с GINA 2022 (Global Initiative for Asthma) принято выделять 5 основных фенотипов БА:

- аллергическая,
- неаллергическая,
- с поздним дебютом,
- с ожирением,
- с фиксированной обструкцией дыхательных путей [15].

В обзоре В. Wasti et al. [1] был проанализирован ряд работ, посвященных роли факторов окружающей среды

в развитии астмы в детском и взрослом возрасте. Авторами сделан вывод, что эпигенетические механизмы, запускаемые различными факторами окружающей среды, могут объяснить фенотипические различия детской и взрослой БА. Также авторы предполагают, что эпигенетические механизмы играют важную роль в клеточной трансформации астмы, в частности в переходе аллерген-индуцированной IgE-ассоциированной астмы в нейтрофильный либо малогранулоцитарный стероидорезистентный фенотип.

С точки зрения персонализированной терапии наиболее целесообразным представляется выделение двух основных эндотипов БА: Т2-высокий и не-Т2-эндотип [15, 16]. Большинство существующих в настоящее время генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) направлены на молекулы, ответственные за развитие Т2-воспаления [17]. С учетом высокой селективности и большой стоимости указанных препаратов принципиально важным представляется решение двух задач. С одной стороны, необходимо выделить группу пациентов с истинно тяжелым течением БА среди более обширной группы трудно контролируемой БА. Для этого необходим учет и ретроспективная оценка множества факторов, ведущее значение среди которых отводится высокой приверженности, правильной технике ингаляции и контролю над течением сопутствующей патологии. С другой стороны, необходимо выбрать ГИБП с учетом молекулярных особенностей патогенеза заболевания, что возможно благодаря определению биомаркеров. Исследования в области эпигенетики, в частности посвященные изучению микроРНК, могут помочь в решении обеих указанных задач.

Недавние исследования показали, что miR-28-3p, -16-2-3p, -210-3p, -185, -125b, -338-3p и -125b могут быть маркерами тяжелой БА [18, 19]. J.M. Rodrigo-Muñoz et al. [20] продемонстрировали, что экспрессия miR-144-3p значительно отличается в группе тяжелой астмы относительно легкой и среднетяжелой; также была продемонстрирована прямая взаимосвязь между экспрессией указанной микроРНК и объемом терапии глюкокортикоидами (ГКС), что создает возможности для использования miR-144-3p в качестве маркера стероидозависимой астмы. Примечательно, что микроРНК также могут быть использованы для прогнозирования ответа на терапию ГИБП: например, в исследовании J.A. Cañas et al. показано, что miR-1246, miR-5100 и miR-338-3p являются потенциальными биомаркерами для прогнозирования ответа на биологический препарат бенрализумаб [21]. Примечательно, что в исследовании M. Gil-Martínez et al. [22], в котором изучалось изменение экспрессии микроРНК у пациентов с тяжелой БА в зависимости от терапии системными ГКС (СГКС), были обнаружены значительные различия в экспрессии восьми микроРНК: hsa-miR-148b-3p, -221-5p, -618, -941, -769-5p, -144-3p, -144-5p и -451a (первые пять определялись в сыворотке крови, последние три – в легочной ткани). По результатам проведенного корреляционного анализа регистрировалась значительная прямая взаимосвязь между объемом форсированного выдоха за 1 сек маневра (ОФВ₁) / форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ)

¹ 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

и hsa-miR-148b-3p в обеих группах пациентов, в то время как корреляция между hsa-miR-221-5p и значением ОФВ₁/ФЖЕЛ была обнаружена только среди лиц с тяжелой формой астмы, получавших СГКС. Исходя из полученных результатов, авторы делают выводы, что изменение экспрессии hsa-miR-221-5p связано прежде всего с терапией СГКС, в то время как hsa-miR-148b-3p может являться маркером тяжелого течения БА. В целом комбинацию микроРНК можно использовать в качестве прогностических биомаркеров (например, miR-146b, miR-206 и miR-720) [23].

С точки зрения патогенеза БА особое внимание следует обратить на следующие микроРНК: miR-146a, -21, -126, -155, -23b, -19a, -143-3p, -181b, -141, -26a-5p, -185.

МикроРНК являются недавно идентифицированными молекулами, которые могут управлять прогрессированием астмы [24, 25]. В исследовании R. Sharma et al. было доказано, что, например, miR-23b, влияя на трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1), осуществляет контроль над пролиферацией гладкомышечных клеток дыхательных путей с помощью регуляции белка, кодируемого геном *Smad3*, и таким образом препятствует ремоделированию бронхов [26].

Отдельная роль в развитии аллергического воспаления отводится miR-451, что было продемонстрировано в исследовании S. Chung et al. [27]. На мышинной модели было показано, что мыши, имеющие дефицит miR-451, развивали выраженное аллергическое воспаление в ответ на воздействие аллергенами домашней пыли, амброзии и аспергилл, что, вероятно, связано с поляризацией макрофагов в M2-фенотип, следствием чего является повышение синтеза sirtuin2 (Sirt2) (гистондеацетилазы). Примечательно, что использование высокоселективного ингибитора sirtuin2 приводило к снижению эозинофилии дыхательных путей на 60%. В качестве одной из ключевых молекул аллергического воспаления также рассматривается miR-126: уровень данной микроРНК был значимо выше среди мышей, сенсibilизированных овальбумином относительно контрольной группы; данные изменения наблюдались как в периферической крови, так и в ткани легких. Стоит отметить, что в группе сенсibilизированных мышей наблюдалась выраженная инфильтрация бронхиальной стенки воспалительными клетками [28].

В ряде исследований была продемонстрирована роль между различными молекулами микроРНК и цитокинами T2-воспаления. Так, например, выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнями экспрессии miR-21, miR-155, miR-320c и уровнями интерлейкина (ИЛ) 4 в сыворотке крови у больных астмой [29, 30]. Взаимосвязь между miR-141 и ИЛ-13 была показана в исследовании S. Siddiqui et al., что предполагает участие указанной микроРНК в таких процессах, как гиперплазия бокаловидных клеток и гиперсекреция слизи [31]. Молекула miR-21 также примечательна тем, что может блокировать сигнальный путь PI3K/AKT, следствием чего является повышение чувствительности к ГКС. С одной стороны, полученные данные могут стать основой для разработки терапии при стероидорезистентной БА,

с другой – изучаемые молекулы могут быть использованы для прогнозирования ответа на ингаляционные ГКС [32].

Таким образом, miR-21, -155, -320c, -126 и -451 являются потенциальными неинвазивными биомаркерами аллергической и эозинофильной астмы, а также могут использоваться для оценки эффективности проводимой терапии.

Роль микроРНК также изучалась с точки зрения участия данных молекул в развитии обострения БА, индуцированного вирусной инфекцией. В исследовании A. Laanesoo et al. продемонстрирована двойная роль miR-146a и miR-146b в развитии нейтрофильного и аллергического воспаления дыхательных путей. Указанные микроРНК представляют собой противовоспалительные микроРНК, которые подавляют передачу сигналов через путь ядерного фактора каппа В (NF-κB) и ингибируют провоспалительную продукцию хемокинов в первичных бронхиальных эпителиальных клетках человека. В случае риновирусной инфекции снижение экспрессии провоспалительных цитокинов сопровождается повышением выработки интерферона. При дефиците указанной miR-146 развивается более выраженное нейтрофильное воспаление, так как она уменьшает количество инфицированных клеток и ингибирует миграцию нейтрофилов. Применение имитаторов miR-146 на модели аллергического воспаления способствовало угнетению Th2-ассоциированных реакций, снижению эозинофилии дыхательных путей. На основании этого авторы обосновывают терапевтический потенциал miR-146a в лечении обострения БА, индуцированного вирусной инфекцией [33].

Таким образом, существует большой спрос на более индивидуализированные и эффективные методы лечения БА. Интерес к новым терапевтическим стратегиям для нацеливания на одиночные микроРНК растет так же, как и интерес к использованию профилей микроРНК в качестве неинвазивных биомаркеров, отражающих особенности воспаления дыхательных путей [34]. Важно понимать, что экспрессия одной отдельно взятой микроРНК может изменяться в зависимости от ряда факторов (например, от терапии СГКС), поэтому наиболее целесообразным для диагностики считается использование в комбинации нескольких биомаркеров.

РОЛЬ МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ХОБЛ – одна из ведущих причин смертности во всем мире. По последним данным заболеванием страдает около 64 млн чел., ожидается, что ХОБЛ станет третьей причиной смертности к 2030 г. [35]. ХОБЛ представляет собой сложное гетерогенное заболевание, характеризующееся воспалительной реакцией на хроническое воздействие вдыхаемых токсичных частиц, вызывающих повреждение легочной ткани². Для ХОБЛ характерны разрушение паренхимы, эмфизема, гиперсекреция

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available at: <http://www.goldcopd.org/>.

слизи, сужение просвета дыхательных путей, очаговый фиброз [36].

На сегодняшний день сигаретный дым является самым главным фактором риска развития ХОБЛ, а возникновение заболевания коррелирует с частотой и продолжительностью курения [37]. Курение сигарет подвергает легкие воздействию более 4000 веществ, которые могут вызывать большое количество респираторных заболеваний, включая ХОБЛ [38].

Вдыхание табачного дыма раздражает эпителий легких и вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, которые инициируют врожденные и адаптивные воспалительные реакции, что приводит к плоскоклеточной метаплазии, активации фибробластов, выработке слизи и ремоделированию дыхательных путей [35]. При оценке участия микроРНК в развитии заболевания во многих исследованиях было установлено, что при ХОБЛ у курильщиков по сравнению с некурящими в основном наблюдается гипоэкспрессия микроРНК: miR-34c, -218, -34b, let-7c, miR-342-3p, -125a-5p, -30e-3p и -125b, -146a, -1 [39]. Также найдены микроРНК, которые участвуют в развитии ХОБЛ независимо от статуса курения пациента: miR-122-5p, miR-218-5p, miR-15a, которые взаимодействуют с путем TGF- β [40].

Легочные фибробласты пациентов с ХОБЛ демонстрируют меньшую экспрессию miR-146a после стимуляции провоспалительными цитокинами по сравнению с пациентами без ХОБЛ, у которых был аналогичный анамнез курения. Это вызывает сверхэкспрессию циклооксигеназы 2 (мишени miR-146a) и последующее увеличение продукции простагландина E2 (PGE2). Выработка PGE2 и экспрессия miR-146a связаны с тяжестью заболевания, оцениваемой по ОФВ₁ [37, 40].

Анализ профилей микроРНК в индуцированной мокроте пациентов с ХОБЛ показывает различия с таковыми у некурящих или курильщиков без обструкции воздушного потока. В частности, экспрессия let-7c и miR-146a ниже у людей с ХОБЛ, которые продолжают курить, чем у курильщиков без обструкции дыхательных путей [37]. Рецептор фактора некроза опухоли 2 (TNFR2), участвующий в патогенезе ХОБЛ, является одной из целевых мРНК let-7c. У этих пациентов более низкая экспрессия let-7c в мокроте обратно пропорционально коррелирует с концентрацией TNFR2. Существует также корреляция между уровнем let-7c и ОФВ₁ [37, 39]. Таким образом, снижение miR-146a и let-7c можно считать ведущими компонентами воспаления и прогрессирования ХОБЛ.

Дисфункция периферических мышц является частым проявлением ХОБЛ, которое связано с более низким

качеством жизни и более высокой смертностью. Атрофия и изменение типа мышечных волокон (уменьшение доли медленно сокращающихся волокон и увеличение быстро сокращающихся волокон) составляют характерный фенотип [37]. Обнаружено снижение в 2,5 раза экспрессии miR-1 в четырехглавой мышце бедра у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, была установлена положительная корреляция между уровнями miR-1 и функциональными показателями и показателями тяжести заболевания, такими как ОФВ₁, тест 6-минутной ходьбы, а также с процентом медленных мышечных волокон (тип I). В то же время у пациентов наблюдались более высокие уровни белка гистондеацетилазы 4 (чья мРНК является мишенью miR-1) на мышечном уровне, что может объяснить связь между снижением miR-1 и изменением типа волокон [39].

Также проведены исследования, целью которых был поиск биомаркеров для определения пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ, в результате было установлено, что miR-15b-5p может выступать в качестве потенциального маркера для идентификации пациентов с указанным фенотипом. Комбинирование miR-15b-5p, сывороточного периостина и YKL-40 может повысить точность диагностики при сочетании БА и ХОБЛ у одного пациента. Другое исследование показало, что свободно циркулирующие miR-19b-3p, miR-125b-5p и miR-320c в плазме крови являются тремя потенциальными биомаркерами для диагностики ХОБЛ, БА и фенотипа БА + ХОБЛ [39, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря исследованиям микроРНК к настоящему времени появился длинный список потенциально интересных микроРНК. Кроме того, маловероятно, что одна микроРНК сама по себе является ключом к объяснению патогенеза БА, ХОБЛ либо фенотипа БА + ХОБЛ. Более вероятно, что существуют многочисленные эпигенетические связи, которые отвечают за патогенез заболевания и его гетерогенность, что делает понимание роли микроРНК еще более важным в будущем. Имеется большой потенциал использования микроРНК в клинической практике в качестве неинвазивных биомаркеров, отражающих ключевые моменты патогенеза, прогностического биомаркера, предсказывающего ответ на терапию, и, возможно, в будущем новых терапевтических мишеней.



Поступила / Received 20.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Wasti B., Liu S.K., Xiang X.D. Role of Epigenetics in the Pathogenesis, Treatment, Prediction, and Cellular Transformation of Asthma. *Mediators Inflamm.* 2021;94:12929. <https://doi.org/10.1155/2021/9412929>.
- Yang I.V., Lozupone C.A., Schwartz D.A. The environment, epigenome, and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.011>.
- Ebrahimi A., Sadroddiny E. MicroRNAs in lung diseases: Recent findings and their pathophysiological implications. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;34:55–63. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.007>.
- Mori M.A., Ludwig R.G., Garcia-Martin R., Brandão B.B., Kahn C.R. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab.* 2019;30(4):656–673. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.011>.
- Johar D., Siragom V., Mahood T.H., Keijzer R. New insights into lung development and diseases: the role of microRNAs. *Biochem Cell Biol.* 2015;93(2):139–148. <https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0103>.
- Chen X., Ba Y., Ma L., Cai X., Yin Y., Wang K. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008;18(10):997–1006. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.282>.

7. Rodrigo-Muñoz J.M., Cañas J.A., Sastre B., Rego N., Greif G., Rial M. et al. Asthma diagnosis using integrated analysis of eosinophil microRNAs. *Allergy*. 2019;74(3):507–517. <https://doi.org/10.1111/all.13570>.
8. Wang Y., Li Y., Zhang P., Baker S.T., Wolfson M.R., Weiser J.N. et al. Regenerative therapy based on miRNA-302 mimics for enhancing host recovery from pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(17):8493–8498. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818522116>.
9. Kabesch M., Adcock I.M. Epigenetics in asthma and COPD. *Biochimie*. 2012;94(11):2231–2241. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.07.017>.
10. Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Лукина О.В., Пчелина С.Н., Трофимов В.И., Миронова Ж.А. Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2020;30(3):263–269. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-263-269>.
11. Dyachenko N.A., Ulitina A.S., Lukina O.V., Pchelina S.N., Trofimov V.I., Mironova Z.A. MicroRNA miR-21 and miR-146a expression in male with a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2020;30(3):263–269. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-263-269>.
12. Weidner J., Bartel S., Kılıç A., Zissler U.M., Renz H., Schwarze J. et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma. *Allergy*. 2021;76(6):1661–1678. <https://doi.org/10.1111/all.14646>.
13. Schembri F., Sridhar S., Perdomo C., Gustafson A.M., Zhang X., Ergun A. et al. MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2319–2324. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806383106>.
14. Ong J., van den Berg A., Faiz A., Boudewijn I.M., Timens W., Vermeulen C.J. et al. Current Smoking is Associated with Decreased Expression of miR-355-5p in Parenchymal Lung Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5176. <https://doi.org/10.3390/ijms20205176>.
15. Cay P., Singer C.A., Ba M.A. Gene network analysis for identification of microRNA biomarkers for asthma. *Respir Res*. 2022;23(1):378. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02304-2>.
16. Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зинченко Л.М., Козлова Е.А. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(4):63–68. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(4\).63-68](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68).
17. Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zinchenko L.M., Kozlova E.A. New opportunities in achievement control over the course of severe bronchial asthma. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny*. 2019;12(4):63–68. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(4\).63-68](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68).
18. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(5):47–52. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf.
19. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V., Solovieva I.A., Kraposhina A.Yu., Medvedeva N.N. Features of systemic inflammation, respiratory function and morphological structure of the bronchial mucosa in severe bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2014;(5):47–52. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf.
20. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы T2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–244. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
21. Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emelyanov A.V., Belevskiy A.S. et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
22. Kyaly M.A., Sanchez-Elsner T., He P., Sones C.L., Arshad S.H., Kurukulaarachy R.J. Circulating miRNAs-A potential tool to identify severe asthma risk? *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12040. <https://doi.org/10.1002/ctlt.12040>.
23. Atashbaste M., Mortaz E., Mahdavi S.A., Jamaati H., Allameh A. Expression levels of plasma exosomal miR-124, miR-125b, miR-133b, miR-130a and miR-125b-1-3p in severe asthma patients and normal individuals with emphasis on inflammatory factors. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):51. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00556-z>.
24. Rodrigo-Muñoz J.M., Gil-Martínez M., Lorente-Sorolla C., García-Latorre R., Valverde-Monge M., Quirce S. et al. miR-144-3p Is a Biomarker Related to Severe Corticosteroid-Dependent Asthma. *Front Immunol*. 2022;13:858722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.858722>.
25. Cañas J.A., Valverde-Monge M., Rodrigo-Muñoz J.M., Sastre B., Gil-Martínez M., García-Latorre R. et al. Serum microRNAs as Tool to Predict Early Response to Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *J Pers Med*. 2021;11(2):76. <https://doi.org/10.3390/jpm11020076>.
26. Gil-Martínez M., Lorente-Sorolla C., Rodrigo-Muñoz J.M., Lendínez M.Á., Núñez-Moreno G., de la Fuente L. et al. Analysis of Differentially Expressed MicroRNAs in Serum and Lung Tissues from Individuals with Severe Asthma Treated with Oral Glucocorticoids. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1611. <https://doi.org/10.3390/ijms24021611>.
27. Kho A.T., McGeachie M.J., Moore K.G., Sylvia J.M., Weiss S.T., Tantisira K.G. Circulating microRNAs and prediction of asthma exacerbation in childhood asthma. *Respir Res*. 2018;19(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0828-6>.
28. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J., Liu R.M., Trevor J., Deshane J.S., Thannickal V.J. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>.
29. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022;11(17):2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>.
30. Sharma R., Tiwari A., McGeachie M.J. Recent miRNA Research in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(12):231–258. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01050-1>.
31. Chung S., Lee Y.G., Karpurapu M., Englert J.A., Ballinger M.N., Davis I.C. et al. Depletion of microRNA-451 in response to allergen exposure accentuates asthmatic inflammation by regulating Sirtuin2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(5):L921–L930. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00457.2019>.
32. Zhao M., Li Y.P., Geng X.R., Zhao M., Ma S.B., Yang Y.H. et al. Expression Level of MiRNA-126 in Serum Exosomes of Allergic Asthma Patients and Lung Tissues of Asthmatic Mice. *Curr Drug Metab*. 2019;20(10):799–803. <https://doi.org/10.2174/1589200220666191011114452>.
33. ElKashef S.M.M.A.E., Ahmad S.E., Soliman Y.M.A., Mostafa M.S. Role of microRNA-21 and microRNA-155 as biomarkers for bronchial asthma. *Innate Immun*. 2021;27(1):61–69. <https://doi.org/10.1177/1753425920901563>.
34. Aripova A., Akparova A., Bersimbaev R. The Potential Role of miRNA-19b-3p and miRNA-320c in Patients with Moderate Bronchial Asthma. *Microna*. 2020;9(5):373–377. <https://doi.org/10.2174/2211536609666201221122715>.
35. Siddiqui S., Johansson K., Joo A., Bonser L.R., Koh K.D., Le Tonqueze O. et al. Epithelial miR-141 regulates IL-13-induced airway mucin production. *JCI Insight*. 2021;6(5):e139019. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139019>.
36. Liu J.H., Li C., Zhang C.H., Zhang Z.H. LncRNA-CASC7 enhances corticosteroid sensitivity via inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway by targeting miR-121 in severe asthma. *Pulmonology*. 2020;26(1):18–26. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.07.001>.
37. Laanesoo A., Urgard E., Periyasamy K., Laan M., Bockhov Y.A., Aab A. et al. Dual role of the miR-146 family in rhinovirus-induced airway inflammation and allergic asthma exacerbation. *Clin Transl Med*. 2021;11(6):e427. <https://doi.org/10.1002/ctm2.427>.
38. Zhang T., Huang P., Qiu C. Progresses in epigenetic studies of asthma from the perspective of high-throughput analysis technologies: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022;10(8):493. <https://doi.org/10.21037/atm-22-929>.
39. Stolzenburg L.R., Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights. *Biol Chem*. 2018;399(3):219–234. <https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0249>.
40. Ortiz-Quintero B., Martínez-Espinosa I., Pérez-Padilla R. Mechanisms of Lung Damage and Development of COPD Due to Household Biomass-Smoke Exposure: Inflammation, Oxidative Stress, MicroRNAs, and Gene Polymorphisms. *Cells*. 2022;12(1):67. <https://doi.org/10.3390/cells12010067>.
41. Angulo M., Lecuona E., Sznajder J.I. Role of MicroRNAs in lung disease. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(9):325–330. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.011>.
42. Van Nijnatten J., Brandsma C.A., Steiling K., Hiemstra P.S., Timens W., van den Berge M., Faiz A. High miR203a-3p and miR-375 expression in the airways of smokers with and without COPD. *Sci Rep*. 2022;12(1):5610. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09093-0>.
43. Bersimbaev R., Aripova A., Bulgakova O., Kussainova A., Akparova A., Izzotti A. The Plasma Levels of hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-125b-5p, and hsa-miR-320c in Patients with Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). *Microna*. 2021;10(2):130–138. <https://doi.org/10.2174/2211536610666210609142859>.
44. Qian Y., Mao Z.D., Shi Y.J., Liu Z.G., Cao Q., Zhang Q. Comprehensive Analysis of miRNA-mRNA-lncRNA Networks in Non-Smoking and Smoking Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(3):1140–1153. <https://doi.org/10.1159/000494541>.
45. Hirai K., Shirai T., Shimoshikiryō T., Ueda M., Gon Y., Maruoka S., Itoh K. Circulating microRNA-15b-5p as a biomarker for asthma-COPD overlap. *Allergy*. 2021;76(3):766–774. <https://doi.org/10.1111/all.14520>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кацер А.Б., Шадрин К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.

Написание текста – Кацер А.Б., Шадрин К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.

Сбор и обработка материала – Кацер А.Б., Шадрин К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.

Обзор литературы – Кацер А.Б., Шадрин К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.

Анализ материала – Кацер А.Б., Шадрин К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.

Редактирование – Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova

Text development – Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova

Collection and processing of material – Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova

Literature review – Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova

Material analysis – Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova

Editing – Irina V. Demko, Elena A. Sobko, Angelina Yu. Kraposhina

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; sobko29@mail.ru

Крапощина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; angelina-maria@inbox.ru

Кацэр Анна Борисовна, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>; lesmotsfors@mail.ru

Шадрина Ксения Игоревна, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0003-0668-5218>; ksyusha-shadrina@mail.ru

Казмерчук Ольга Витальевна, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>; olguna24@mail.ru

Абрамов Юрий Игоревич, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>; yuriyab1997@gmail.com

Гейль Софья Андреевна, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9492-2668>; sof20939@yandex.ru

Храмова Юлия Александровна, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6595-3000>; khramova.iu@yandex.ru

Information about the authors:

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; demko64@mail.ru

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergology Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; angelina-maria@inbox.ru

Anna B. Katser, Intern, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>; lesmotsfors@mail.ru

Kseniya I. Shadrina, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0668-5218>; ksyusha-shadrina@mail.ru

Olga V. Kazmerchuk, Intern, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>; olguna24@mail.ru

Yuriy I. Abramov, Researcher, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>; yuriyab1997@gmail.com

Sofia A. Geyl, Researcher, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9492-2668>; sof20939@yandex.ru

Yulia A. Khramova, Researcher, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6595-3000>; khramova.iu@yandex.ru