

УДК 616.24-004-02:616-008.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ625007>

# Роль трансформирующего фактора роста $\beta$ в патогенезе фиброза легкого при COVID-19, постковидном синдроме, онкологических и хронических воспалительных заболеваний легких

А. В. Будневский<sup>1</sup>, С. Н. Авдеев<sup>2</sup>, Е. С. Овсянников<sup>1</sup>, В. В. Шишкина<sup>3</sup>,  
Н. Г. Алексеева<sup>1</sup> ✉, И. М. Первеева<sup>3, 4</sup>, А. Г. Китоян<sup>1</sup>, Л. Н. Антакова<sup>3</sup>,  
А. С. Юрченко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Персистирующий постковидный синдром — это стойкие физические, медицинские и когнитивные последствия коронавирусной болезни 2019 г. (англ.: *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19), включая стойкую иммуносупрессию, фиброз легких, сердца и сосудов, которые приводят к увеличению летальности и ухудшению качества жизни пациентов.

**Цель.** Провести анализ завершенных зарубежных и отечественных исследований о патофизиологии трансформирующего фактора роста- $\beta$  (англ.: *Transforming Growth Factor  $\beta$* , TGF- $\beta$ ) в условиях COVID-19, постковидного синдрома, онкологических и хронических воспалительных заболеваний легких.

Тучные клетки являются одним из основных продуцентов воспалительных цитокинов при COVID-19, их стимуляция приводит к высвобождению многих провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин 6, в т. ч. TGF- $\beta$ . Основой патогенеза постковидного синдрома является сверхэкспрессия TGF- $\beta$ , приводящая к длительному состоянию иммуносупрессии и фиброзу. TGF- $\beta$  действует как супрессор опухоли, ингибируя пролиферацию и индуцируя апоптоз на ранних стадиях онкогенеза; играет важную роль в большинстве клеточных биологических процессов, приводящих к ремоделированию структур дыхательных путей; участвует в изменениях эпителия, субэпителиальном фиброзе, ремоделировании гладкой мускулатуры дыхательных путей и микрососудистых изменениях; индуцирует резистентность к действию глюкокортикостероидов; стимулирует выработку фактора свертывания крови XII, приводя тем самым к развитию потенциально фатальных осложнений, таких как тромбоэмболия лёгочной артерии и ишемический инсульт.

**Заключение.** В настоящем обзоре литературы проведен структурированный анализ многокомпонентной роли TGF- $\beta$  в патогенезе постковидного синдрома, фиброза легкого при COVID-19, опухолей дыхательной системы, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы. Обосновано возможное использование TGF- $\beta$  как биомаркера тяжелой и средней степени тяжести COVID-19.

**Ключевые слова:** трансформирующий фактор роста  $\beta$ ; COVID-19; тучные клетки; хроническая обструктивная болезнь легких; опухоли

## Для цитирования:

Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Шишкина В.В., Алексеева Н.Г., Первеева И.М., Китоян А.Г., Антакова Л.Н., Юрченко А.С. Роль трансформирующего фактора роста  $\beta$  в патогенезе фиброза легкого при COVID-19, постковидном синдроме, онкологических и хронических воспалительных заболеваний легких // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2024. Т. 32, № 2. С. 499–510. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ625007>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ625007>

# Role of Transforming Growth Factor- $\beta$ in Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis in COVID-19, Post-COVID Syndrome, Oncological and Chronic Inflammatory Lung Diseases

Andrey V. Budnevskiy<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeyev<sup>2</sup>, Evgeniy S. Ovsyannikov<sup>1</sup>,  
Viktoriya V. Shishkina<sup>3</sup>, Nadezhda G. Alekseyeva<sup>1</sup> ✉, Inna M. Perveyeva<sup>3, 4</sup>,  
Avag G. Kitoyan<sup>1</sup>, Lyubov' N. Antakova<sup>3</sup>, Anastasiya S. Yurchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation;

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> Research Institute of Experimental Biology and Medicine of Medicine of the N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation;

<sup>4</sup> Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russian Federation

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Persistent post-COVID syndrome is the persistent physical, medical and cognitive sequelae of coronavirus disease 2019 (COVID-19), including persistent immunosuppression, pulmonary, cardiac and vascular fibrosis which lead to increased mortality and impair the quality of life of patients.

**AIM:** To analyze the completed foreign and domestic studies on the pathophysiology of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in conditions of COVID-19, post-COVID syndrome, oncological and chronic inflammatory lung diseases.

Mast cells are among the main producers of inflammatory cytokines in COVID-19, their stimulation leads to the release of many proinflammatory cytokines, such as interleukin 1 $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 6, and also TGF- $\beta$ . The basis of the pathogenesis of post-COVID syndrome is the overexpression of TGF- $\beta$  leading to a prolonged state of immunosuppression and fibrosis. TGF- $\beta$  acts as a tumor suppressor inhibiting proliferation and inducing apoptosis in the early stages of oncogenesis; plays an important role in most cellular biological processes leading to remodeling of the airway structures; is involved in epithelial changes, in subepithelial fibrosis, remodeling of smooth muscle of airways and in microvascular changes; induces resistance to glucocorticosteroids; stimulates the production of blood coagulation factor XII, thereby leading to development of potentially fatal complications, such as pulmonary embolism and ischemic stroke.

**CONCLUSION:** In this literature review, a structured analysis of a multicomponent role of TGF- $\beta$  in the pathogenesis of post-COVID syndrome, pulmonary fibrosis in COVID-19, tumors of respiratory system, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, is given. A possible use of TGF- $\beta$  as a biomarker of severe and moderate degree of COVID-19 is substantiated.

**Keywords:** *transforming growth factor  $\beta$ ; COVID-19; mast cells; chronic obstructive pulmonary disease; tumors*

## For citation:

Budnevskiy AV, Avdeyev SN, Ovsyannikov ES, Shishkina VV, Alekseyeva NG, Perveyeva IM, Kitoyan AG, Antakova LN, Yurchenko AS. Role of Transforming Growth Factor- $\beta$  in Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis in COVID-19, Post-COVID Syndrome, Oncological and Chronic Inflammatory Lung Diseases. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(3):499–510. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ625007>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА — бронхиальная астма  
 ВКМ — внеклеточный матрикс  
 ИЛ — интерлейкин  
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
 COVID-19 — Coronavirus Disease 2019 (коронавирусная болезнь 2019 г.)  
 ERK — extracellular signal-regulated kinase (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами)  
 FDP — fibrin degradation products (продукты распада фибрина)  
 FXII — factor XII (фактор XII, Хагемана)  
 Ig — immunoglobulin (иммуноглобулин)  
 LAP — latency associated peptide (латентно ассоциированный пептид)  
 LLC — large latent complex (большой латентный комплекс)  
 LTBP — latent transforming growth factor  $\beta$  binding proteins (латентный белок, связывающий трансформирующий фактор роста  $\beta$ )  
 NK-клетки — natural killer (естественные киллеры)

PPBP — pro-platelet basic protein (предшественник основного белка тромбоцитов)  
 RAGE — receptor for advanced glycation end products (рецептор конечных продуктов расширенного гликирования)  
 SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом)  
 SMAD — Small Mothers Against Decapentaplegic (семейство транскрипционных факторов)  
 suPAR — soluble urokinase plasminogen activator receptor (рецептор урокиназного активатора плазминогена)  
 TGF- $\beta$  — Transforming Growth Factor  $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ )  
 Th-клетки — Т-хелперные клетки  
 TNF- $\alpha$  — Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ )

## ВВЕДЕНИЕ

Персистирующий постковидный синдром, также называемый длительным COVID-19 (англ.: *Coronavirus Disease 2019*; коронавирусная болезнь 2019 г.), является патологическим заболеванием, которое включает в себя стойкие физические, медицинские и когнитивные последствия после COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, а также фиброз легких, сердца и сосудов, что приводит к увеличению смертности и серьезному ухудшению качества жизни. Полагают, что основой патогенеза постковидного синдрома является сверхэкспрессия трансформирующего фактора роста  $\beta$  (англ.: *Transforming Growth Factor  $\beta$* , TGF- $\beta$ ), которая приводит к длительному состоянию иммуносупрессии и фиброзу [1].

Острый респираторный дистресс-синдром включает три перекрывающиеся фазы: экссудативную, пролиферативную и фиброзную [2]. В экссудативной фазе происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  (англ.: *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* , TNF  $\alpha$ ), ИЛ-6; приток нейтрофилов и нарушение эндотелиально-эпителиального барьера, что приводит к наполнению альвеол и развитию респираторного дистресс-синдрома [3]. За экссудативной фазой следует фибропролиферативная фаза, при которой фиброциты, фибробласты и миофибробласты накапливаются в альвеолярном компартменте, приводя к избыточному накоплению компонентов матрикса, включая фибронектин, коллаген I и коллаген III [4].

L. V. Wismans, et al. (2023) показали значительное увеличение триптаза- и химазапозитивных тучных клеток в ткани легких, инфицированной SARS-CoV-2 (англ.: *Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*; коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом), а также экспрессию генов,

участвующих в фиброзе и тромбозе рецепторов конечных продуктов расширенного гликирования (англ.: *receptor for advanced glycation end products*, RAGE) и предшественника основного белка тромбоцитов (англ.: *pro-platelet basic protein*, PPBP) по сравнению тканями пациентов, инфицированных вирусом гриппа [5].

Путь передачи сигналов TGF- $\beta$  представляет собой каскад сигналов от мембраны к ядру посредством рецептор-опосредованной активации факторов транскрипции [6]. В качестве лигандов цитокины связываются с двумя парами трансмембранных серин/треониновых протеинкиназ, вызывая активацию рецептора и фосфорилирование транскрипционных факторов SMAD (англ.: *Small Mothers Against Decapentaplegic*, SMAD) [6].

TGF- $\beta$  является эволюционно сохраненным плейотропным фактором, который регулирует множество биологических процессов, включая регенерацию тканей, иммунные реакции и онкогенез [7]. TGF- $\beta$  необходим для органогенеза и гомеостаза легких, о чем свидетельствуют генетически модифицированные модели мышей [7]. TGF- $\beta$  имеет решающее значение для эпителиально-мезенхимальных взаимодействий во время морфогенеза ветвления легких и альвеоляризации [7]. Секреции одного TGF- $\beta$  недостаточно для обеспечения его биодоступности. TGF- $\beta$  активируется несколькими механизмами, включая протеолиз, низкий уровень pH, активные формы кислорода и тромбоспондин-1 [7]. Специфические интегрины, такие как интегрин  $\alpha$  V $\beta$ 6, также активируют TGF- $\beta$ , воспринимая растяжение или жесткость внеклеточного матрикса (ВКМ) [8].

### Структура и функции TGF- $\beta$

Суперсемейство цитокинов TGF- $\beta$  содержит более 30 структурно родственных полипептидных факторов роста, включая TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 и др. [9]. Пептиды TGF- $\beta$  синтезируются как латентные предшественники

и расщепляются с образованием зрелого димера TGF- $\beta$ , нековалентно связанного с латентно ассоциированным пептидом (англ.: *latency associated peptide*, LAP) [7]. LAP TGF- $\beta$ 1 или TGF- $\beta$ 3 имеет мотив распознавания интегрин последовательность аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты и связывается с интегринами [7]. Секретируемый комплекс TGF- $\beta$  и LAP связывается латентным белком, связывающим TGF- $\beta$  (англ.: *latent transforming growth factor  $\beta$  binding proteins*, LTBP), который образует большой латентный комплекс (англ.: *large latent complex*, LLC) [7]. LTBP представляет собой матриксный белок, встроенный в ВКМ, и латентный TGF- $\beta$  (комплекс TGF- $\beta$ -LAP) может накапливаться во внеклеточной среде [10]. Интегринзависимое связывание сокращающихся миофибробластов индуцирует конформационное изменение в LAP, которое высвобождает активный TGF- $\beta$  из ВКМ [11].

Состояние ВКМ определяет направленность активации TGF- $\beta$ , которая устанавливает механический порог для профибротической активности миофибробластов [11]. Влияние на этот механический порог может иметь важные последствия для восстановления нормальной ткани в отличие от фиброзной [11].

Семейство белков SMAD представляет собой белки канонического пути активации, в котором TGF- $\beta$  идентифицируется как TGF- $\beta$  рецептор II [12]. Затем TGF- $\beta$  рецептора II и TGF- $\beta$  рецептора I превращаются в гетеромерный комплекс [12]. Активированный TGF- $\beta$  рецептор I фосфорилирует рецептор-регулируемые SMAD-белки и способствует связыванию комплекса с рецептор-регулируемым SMAD-белком, общим медиатором SMAD и SMAD4, образуя тримерный комплекс, который транслируется в ядро и агрегируется в нем в качестве фактора транскрипции для регуляции экспрессии целевого гена [13]. SMAD2 и SMAD3 считаются важнейшими медиаторами TGF- $\beta$  при фиброзе тканей и в онкогенезе [14]. SMAD6 и SMAD7 рассматриваются как регуляторы процессов стимулирования TGF- $\beta$ -опосредованного фиброза и онкогенеза [14]. В эндотелиальных клетках белок ВКМ тромбоспондин-4 активируется в ответ на TGF- $\beta$ 1 и опосредует влияние TGF- $\beta$ 1 на ангиогенез [14].

Все пути и последующие каскады, которые активируются TGF- $\beta$  посредством фосфорилирования, ацетилирования, сумоилирования, убиквитинирования, при участии межбелковых взаимодействий в совокупности называются *сигнальными неканоническими путями, не связанными со SMAD* [15]. Сигнальные белки, не относящиеся к SMAD, имеют три общих механизма активации TGF- $\beta$ : SMADS непосредственно модифицируются (например, происходит фосфорилирование) и таким образом модулируется активность центральных эффекторов; SMADS напрямую взаимодействуют и модулируют активность других сигнальных белков (например, киназ), таким образом передавая сигналы

по другим путям; рецепторы TGF- $\beta$  непосредственно взаимодействуют с белками, не относящимися к SMAD, или фосфорилируют их, таким образом иницируя параллельную передачу сигналов, которая взаимодействует с SMAD-путем в возникновении физиологических реакций [16]. Сигнальный путь киназы, регулируемый внеклеточными сигналами (англ.: *extracellular signal-regulated kinase*, ERK), например, влияет на развитие эмбриона, нервной ткани, эпителиально-мезенхимального перехода (трансформации) и способствует фиброзу и метастазированию рака [17, 18]. Кроме того, было показано, что введение TGF- $\beta$ 1 в присутствии интерлейкина 3 (ИЛ-3) в культуру ранних стволовых клеток увеличивала последующую пролиферацию эритробластов [19]. TGF- $\beta$  вызывает избыточную экспрессию фибриллярного белка коллагена  $\alpha$ 2 (I) [20]. TGF- $\beta$ 1 индуцирует продукцию хемокина CXCL16 и ингибирующего лейкомию фактора в остеокластах, которые модулируют привлечение остеобластов для восстановления кости, утраченной во время резорбтивной фазы обновления кости [21]. TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 участвуют в ремоделировании дыхательных путей, стимулируя фенотипическую смену фибробластов на миофибробласты [22].

### Участие TGF- $\beta$ в патогенезе хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей по значимости причиной смертности в экономически развитых странах мира. Она характеризуется нарушением структуры альвеол, ограничением воздушного пространства, также изменениями дыхательных путей, характеризующимися гиперсекрецией слизи, перибронхиальным фиброзом и ремоделированием альвеолярной ткани [23]. Различные хронические респираторные заболевания, такие как бронхиальная астма (БА), ХОБЛ, имеют общую особенность — подверженность обострениям, часто связанную с вирусными инфекциями, которые приводят к дальнейшему снижению газообмена в легких и госпитализации [23]. Считается, что TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в большинстве клеточных биологических процессов, что приводит к ремоделированию структур дыхательных путей. Было показано, что он участвует в изменениях эпителия, субэпителиальном фиброзе, ремоделировании гладкой мускулатуры дыхательных путей и микросудистых изменениях [23]. Так, было зарегистрировано повышение экспрессии TGF- $\beta$ 1 в эпителии мелких дыхательных путей и базальных мембранах бронхиальной сети у пациентов с ХОБЛ [23].

Обнаружено, что уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови у пациентов с легкой стабильной ХОБЛ выше, чем у курильщиков контрольной группы без ХОБЛ [23]. Эти данные отражают зависимую от стадии ассоциацию с TGF- $\beta$ 1 при стабильной ХОБЛ [23]. В отличие от TNF- $\alpha$ ,

TGF- $\beta$ 1 активируется на ранней стадии ХОБЛ и может быть использован как сывороточный биомаркер определения тяжести ХОБЛ [23]. Растяжение и увеличение жесткости внеклеточного матрикса снижает порог активации TGF- $\beta$ 1 за счет увеличения механической устойчивости к вытягиванию клеток. Различные элементы этого механизма могут быть фармакологически нацелены на прерывание механической петли положительной обратной связи фиброза, включая специфические интегрины и взаимодействия с матриксными белками [24].

TGF- $\beta$ 1 повышался преимущественно при тяжелой БА и коррелировал со степенью обструкции дыхательных путей [25]. У пациентов с муковисцидозом (умеренный фиброз) уровень TGF- $\beta$ 1 был повышен в бронхоальвеолярном лаваже и напрямую коррелировал с количеством нейтрофилов в дыхательных путях, снижением функции легких и госпитализацией [26]. TGF- $\beta$ 1–3 обнаруживаются в эпителии дыхательных путей у здоровых людей [27]. Повышение уровня TGF- $\beta$ 1 может быть связано с тяжестью БА, при этом методом иммунофлуоресцентной микроскопии показано, что эозинофилы продуцируют до 50% обнаруживаемого TGF- $\beta$ 1 [27].

Обострения БА и ХОБЛ обычно связаны с респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом и вирусом гриппа А [28]. Последующее воспаление дыхательных путей устойчиво к противовоспалительному действию глюкокортикоидов [29]. Вирусная инфекция вызывает увеличение активности TGF- $\beta$ , который ослабляет действие глюкокортикостероидов в эпителиальных клетках дыхательных путей человека посредством активации активин-подобной рецепторной киназы-5 рецептора TGF- $\beta$  I типа [29].

Таким образом, плейотропные сигнальные пути, активируемые TGF- $\beta$ , не только вовлечены в сложные патологические механизмы, но и снижают эффективность противовоспалительной терапии БА и ХОБЛ.

## Участие TGF- $\beta$ в патогенезе опухолей дыхательной системы

A. Korkut, et al. (2018) представили комплексный анализ изменений генов, которые модулируют передачу сигналов, опосредованных TGF- $\beta$ -SMAD, в образцах опухолей 33 типов рака Атласа генома рака [30]. Сосредоточив внимание на генах, которые кодируют медиаторы и регуляторы передачи сигналов TGF- $\beta$ , ученые обнаружили не менее одного геномного изменения (мутация, гомозиготную делеция или амплификация) в 39% случаев, с наибольшей частотой при раке желудочно-кишечного тракта [30]. Изменения в суперсемействе TGF- $\beta$  положительно коррелировали с экспрессией генов, ассоциированных с метастазированием и со снижением выживаемости [30].

Эпителиально-мезенхимальная трансформация, индуцированная TGF- $\beta$ , приводит к увеличению числа

мезенхимальных клеток, которые склонны к метастазированию и более устойчивы как к цитотоксической химиотерапии, так и к таргетной терапии [31]. Фенотипические изменения, такие как эпителиально-мезенхимальная трансформация и фармакокинетика химиотерапевтических препаратов с помощью TGF- $\beta$ , были вовлечены в цитотоксическую лекарственную устойчивость [31]. Более того, активация транскрипции, опосредованной TGF- $\beta$ -SMAD, ослабляет противоопухолевый иммунитет, препятствуя дифференцировке, пролиферации и активации Т-клеток [31]. TGF- $\beta$  повышает экспрессию белка апоптоза CD8+ Т-клеток посредством SMAD3-зависимого механизма [31]. Селективное воздействие на иммуносупрессивную активность TGF- $\beta$  может быть предложено как терапевтическое вмешательство для улучшения клинического ответа на стандартные методы лечения при раке легких [31].

SMAD4 является известным положительным регулятором канонической передачи сигналов TGF- $\beta$ , который облегчает транслокацию R-SMAD в ядро для инициации транскрипции [31]. Влияние этой регуляторной функции SMAD4 актуально для людей с наследственными дефектами SMAD4, которые могут препятствовать естественным киллерам (англ.: *natural killer*, NK) эффективно контролировать опухолевые клетки и могут способствовать, по крайней мере частично, их восприимчивости к полипозу и раку толстой кишки [31]. Y. Wang, et al. (2018) также показали, что SMAD4 способен регулировать опосредованные NK-клетками противоопухолевые и противовирусные врожденные иммунные реакции [32].

Адаптивный иммунитет является одним из трех важнейших иммунных путей, участвующих в патогенезе опухолевых заболеваний, также регулируется передачей сигналов TGF- $\beta$ , которая может контролировать адаптивный иммунитет путем стимулирования экспансии Т-клеток напрямую, активации ответа CD4+ Т-клетки, контроля функции эффекторных Т-клеток [33]. Кроме того, TGF- $\beta$  аналогичным образом контролирует развитие и функции врожденной иммунной системы путем ингибирования NK-клетками и регулируя пролиферацию макрофагов и гранулоцитов [33]. Мутации генов SMAD4 способствуют нарушению регуляции гомеостаза NK-клетками и увеличивают метастазирование опухолевых клеток [33]. Исследования доказали, что TGF- $\beta$ -индуцированная иммунная толерантность и воспалительные реакции поддаются коррекции ионизирующим излучением в сочетании с гипертермией и терапией ингибиторами контрольных точек [33].

## Участие TGF- $\beta$ в патогенезе COVID-19 и постковидного синдрома

Y. Wang, et al. (2021) провели исследование с участием 153 пациентов (из них мужчин — 43%; средний

возраст —  $56,5 \pm 18,3$  года) с COVID-19 из 4 больниц в провинциях Гуандун и Хубэй. Пациенты были разделены на три группы: 47 (18,5%) тяжелых пациентов, включая крайне тяжелых на искусственной вентиляции легких, 70 (58%) — средней и 36 (23,5%) — легкой степени тяжести. У всех пациентов во время госпитализации были отобраны образцы крови. Сначала были проанализированы уровни сывороточных TGF- $\beta$ 1 и COVID-19-специфических антител. Уровни сывороточного TGF- $\beta$ 1 у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести COVID-19 значительно повышались от 1 до 10 дня с момента появления симптомов, в то время как у выздоравливающих пациентов уровни циркулирующего TGF- $\beta$ 1 были аналогичны таковым у здоровых субъектов. По сравнению с пациентами с тяжелой степенью COVID-19 у больных средней степени уровень TGF- $\beta$ 1 наиболее значительно увеличился в первые 30 дней ( $p < 0,01$ ) и снижался в последующие 10 дней ( $p < 0,05$ ) [34].

Были дополнительно исследованы уровни сывороточных антител и цитокинов у пациентов с COVID-19 в различные периоды заболевания — уровень TGF- $\beta$ 1 был ниже у пациентов с легкой степенью тяжести, чем у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести [35]. Это первое исследование, в котором наблюдались изменения уровней TGF- $\beta$ 1 и иммуноглобулинов (Ig) A, G и M у пациентов с различной степенью тяжести заболевания COVID-19. Результаты данного исследования предполагают, что повышенный уровень фактора переключения изотипа IgA TGF- $\beta$ 1 ответственен за патологические эффекты IgA. TGF- $\beta$ 1 также был рассмотрен в качестве важного фактора, ассоциированного с выраженным легочным фиброзом при атипичной пневмонии и ближневосточном респираторном синдроме. Повышение уровня TGF- $\beta$ 1 у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести течения COVID-19, возможно, связано с большим объемом инфекционных поражений в паренхиме легких, которая может вырабатывать повышенное количество TGF- $\beta$ 1 при вирусной инфекции. Кроме того, TGF- $\beta$  также продуцируется инфильтрированными в легочную ткань нейтрофилами, активированными инфекцией COVID-19, а также макрофагами, которые вырабатываются в результате апоптоза бронхиальных эпителиальных клеток, пневмоцитов и Т-лимфоцитов [35].

Вирус SARS-CoV-2 и последующая сильная иммунная и воспалительная реакция, а также нарушение регуляции коагуляционных и фибринолитических путей вызывают массивную активацию латентного (неактивного) TGF- $\beta$  в легких, а также латентного пула TGF- $\beta$  в крови больных. Вирус SARS-CoV-2 вызывает массовое увеличение инфильтрации нейтрофилов в легких, высвобождающих накопленный TGF- $\beta$ , который может быть активирован эластазой в нейтрофилах. TGF- $\beta$  сам по себе может быть мощной хемокиноподобной

молекулой, рекрутируя больше нейтрофилов в легкие, образуя петлю положительной обратной связи, что может способствовать локальному увеличению общего высвобождения TGF- $\beta$  и активации TGF- $\beta$  [35]. SARS-CoV-2 вызывает апоптоз эпителиальных клеток бронхов, пневмоцитов и Т-лимфоцитов. Вирус также может привести к гибели нейтрофилов [36]. Большое количество макрофагов мигрирует и проникает в легкие, где они поглощают и переваривают апоптотические клетки [37]. Это также приводит к выработке и секреции большого количества латентного (и активного) TGF- $\beta$  в легкие [35]. Образующийся латентный TGF- $\beta$  может дополнительно активироваться местными протеазами, такими как фузин, плазмин и эластаза, активные формы кислорода, матриксные металлопротеиназы и интегрины, такие как  $\alpha$ V $\beta$ 6 [35]. Ангиотензин 1–7 способен ингибировать экспрессию TGF- $\beta$  и коллагена, способствуя потенциальному ослаблению ремоделирования дыхательных путей во время тяжелого течения COVID-19 [38].

S. Ongchai, et al. (2018 г.) показали, что TGF- $\beta$ 1 путем повышенной экспрессии гиалуронсинтазы-2 участвует в регенерации гиалинового хряща, который содержит коллаген и гиалурон [39]. Гиалурон способен поглощать большое количество воды, что может в том числе объяснить накопление жидкости в легких у пациентов с COVID-19 [40]. При COVID-19 также возрастает уровень ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора или интерферон  $\gamma$  индуцируемого белка 10 в плазме [41].

Ангиогенез и коагуляция при COVID-19 рассматривается не только как проявление респираторной инфекции, но и как гематологическая патология из-за его значительного воздействия на систему кровотока [42]. Госпитализированные пациенты с COVID-19 как правило характеризуются высокой частотой тромбозомболических осложнений [43].

TGF- $\beta$  стимулирует выработку фактора свертывания крови XII (фактора Хагемана; англ.: *factor XII*, FXII). FXII представляет собой фермент сериновой протеазы [44]. Мононуклеарные клетки периферической крови под воздействием FXII приобретают репаративный фенотип M2-макрофагов, о чем свидетельствует повышенная секреция TGF- $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 [44]. Было показано, что FXII способствует дифференцировке наивных Т-хелперных (Th) клеток в клетки Th17-типа [44]. Активированный FXII инициирует внутренний путь коагуляции и системы комплемента, приводит к расщеплению и таким образом активизации плазменного калликреина, запускает образование фибрина посредством активации фактора XI и активирует путь комплемента [45].

Уровни D-димера, высокочувствительного сердечного тропонина I, сывороточного ферритина, лактатдегидрогеназы и ИЛ-6 увеличивались по мере усугубления тяжести заболевания [46]. Было зарегистрировано резкое предсмертное повышение уровня D-димера,

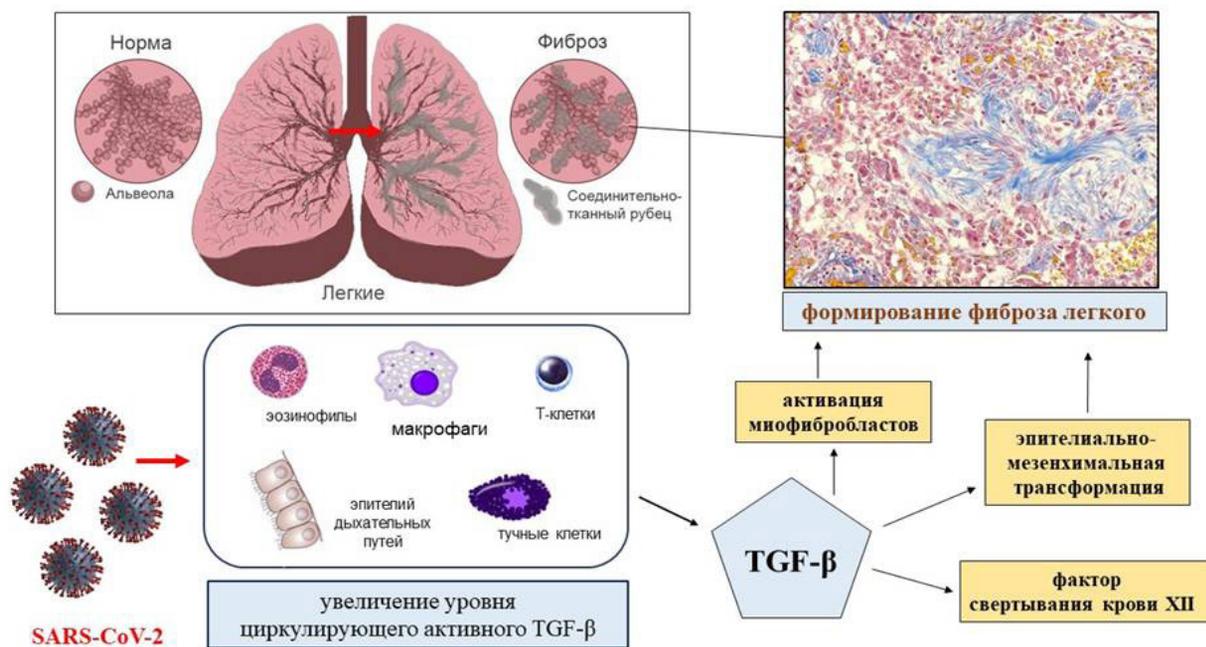
что отражает воспалительный и прокоагулянтный статус COVID-19 [43].

Уровень антитромбина у пациентов с COVID-19 был ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Уровень D-димера, продуктов деградации фибрина (англ.: *fibrin degradation products*, FDP) и фибриногена во всех случаях SARS-CoV-2 были существенно выше, чем у здоровых людей [47]. При этом значения D-димера и FDP у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 были выше, чем у пациентов с более легкими формами [47]. По сравнению со здоровыми людьми активность протромбинового времени была ниже у пациентов с SARS-CoV-2 [47]. Тромбиновое время у критических пациентов с SARS-CoV-2 также было короче, чем в контрольной группе [47]. Функция свертывания крови у пациентов с SARS-CoV-2 значительно нарушена по сравнению со здоровыми людьми, но мониторинг значений D-димера и FDP может быть полезен для раннего выявления тяжелых случаев [47].

Повышенные уровни D-димеров в крови предполагают активацию эндотелия [48]. Рецептор

урокиназного активатора плазминогена (англ.: *soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR), который связан с эндотелием, может расщепляться на ранних стадиях заболевания, что приводит к увеличению количества его растворимого аналога [48].

Известно, что тучные клетки синтезируют различные профиброзные факторы, включая триптазу, химазу, гистамин, лейкотриены, ренин и TGF- $\beta$ 1 [49, 50]. Наша команда исследователей показала измененное распределение тучных клеток и их активацию в пораженных тканях легких у пациентов с COVID-19 с различными стадиями альвеолярного повреждения [51]. Если принимать во внимание возможность продукции TGF- $\beta$ 1 тучными клетками при экспрессии ими некоторых протеаз, например химазы, представляется интересным изучение профиля тучных клеток больных COVID-19 и рассмотрение их в качестве таргетных мишеней при лечении как самого коронавирусного заболевания, так и его последствий. На рисунке 1 представлена роль TGF- $\beta$  в патогенезе фиброза легкого при COVID-19 и постковидном синдроме.



**Рис. 1.** Роль TGF- $\beta$  в патогенезе фиброза легкого при COVID-19 и постковидном синдроме (авторская схема, модифицирована по [27]).  
Пояснение: Вирус SARS-CoV-2 вызывает цитокиновый шторм, что приводит к выработке и секреции большого количества латентного и активного трансформирующего фактора роста- $\beta$  в легких, который вызывает фиброз ткани и ухудшение функции легких. TGF- $\beta$  продуцируется эозинофилами, макрофагами, Т-клетками и тучными клетками. При развитии COVID-19 и постковидного синдрома наблюдается повышение TGF- $\beta$ , приводящее к увеличению профиброзной активности миофиibroбластов и диффузному повреждению. На схеме представлена (собственное наблюдение) фотография посмертного гистологического препарата лёгких человека с тяжелой степенью COVID-19, на котором выявляются волокна соединительной ткани (синий цвет) при окрашивании по методу ПикроМаллори [47]. Кроме того, TGF- $\beta$  стимулирует выработку фактора FXII, инициирующего внутренний путь коагуляции и системы комплемента, что приводит к тромбозам и системным осложнениям.  
Примечания: COVID-19 — Coronavirus Disease 2019 (коронавирусная болезнь 2019 г.), FXII — factor XII (фактор XII, Хагемана), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом), TGF- $\beta$  — transforming growth factor  $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из представленного материала трансформирующий фактор роста  $\beta$  является основой патогенеза постковидного синдрома, его сверхэкспрессия приводит к длительному состоянию иммуносупрессии и фиброзу, также трансформирующий фактор роста  $\beta$  участвует в патогенезе опухолей, заболеваний дыхательной системы, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

Трансформирующий фактор роста  $\beta$  играет важную роль в большинстве клеточных биологических процессов, что приводит к ремоделированию структур дыхательных путей, также он участвует в изменениях эпителия, субэпителиальном фиброзе, ремоделировании гладкой мускулатуры дыхательных путей и микрососудистых изменениях. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  контролирует развитие и функции врожденной иммунной системы путем ингибирования естественных клеток-киллеров и регулирует пролиферацию макрофагов и гранулоцитов, действует как супрессор опухоли, ингибируя пролиферацию и индуцируя апоптоз на ранних стадиях онкогенеза.

Селективное воздействие на иммуносупрессивную активность трансформирующего фактора роста  $\beta$  может быть предложено как терапевтическое вмешательство для улучшения клинического ответа на стандартные методы лечения при раке легких. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  также можно рассматривать как диагностический маркер и фармакологическую

мишень при лечении ряда патологических состояний. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  может оказаться надежным биомаркером для выявления пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести течения коронавирусной болезни 2019 г.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Будневский А. В., Авдеев С. Н., Овсянников Е. С. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Шишкина В. В., Алексеева Н. Г., Первеева И. М., Китоян А. Г., Антакова Л. Н., Юрченко А. С. — подбор литературных источников, анализ данных, написание текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no external funding for the study.

**Contribution of the authors:** A. V. Budnevskiy, S. N. Avdeyev, E. S. Ovsyanikov — concept and design of study, editing; V. V. Shishkina, N. G. Alekseyeva, I. M. Perveyeva, A. G. Kitoyan, L. N. Antakova, A. S. Yurchenko — selection of literary sources, analysis of data, writing the text. The authors confirm the correspondence of their authorship to the ICMJE International Criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023. Vol. 64, No. 1. P. 66–74. doi: [10.1007/s12016-021-08848-3](https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3)
- Walkey A.J., Sumner R., Ho V., et al. Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches // *Clin. Epidemiol.* 2012. Vol. 4. P. 159–169. doi: [10.2147/cep.s28800](https://doi.org/10.2147/cep.s28800)
- Williams A.E., Chambers R.C. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014. Vol. 306, No. 3. P. L217–L230. doi: [10.1152/ajplung.00311.2013](https://doi.org/10.1152/ajplung.00311.2013)
- Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W., et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43, No. 1. P. 276–285. doi: [10.1183/09031936.00196412](https://doi.org/10.1183/09031936.00196412)
- Wismans L.V., Lopushaa B., de Koning W., et al. Increase of mast cells in COVID-19 pneumonia may contribute to pulmonary fibrosis and thrombosis // *Histopathology.* 2023. Vol. 82, No. 3. P. 407–419. doi: [10.1111/his.14838](https://doi.org/10.1111/his.14838)
- David C.J., Massagué J. Contextual determinants of TGF $\beta$  action in development, immunity and cancer // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. Vol. 19, No. 7. P. 419–435. doi: [10.1038/s41580-018-0007-0](https://doi.org/10.1038/s41580-018-0007-0)
- Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- $\beta$  Signaling in Lung Health and Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, No. 8. P. 2460. doi: [10.3390/ijms19082460](https://doi.org/10.3390/ijms19082460)
- Shi M., Zhu J., Wang R., et al. Latent TGF- $\beta$  structure and activation // *Nature.* 2011. Vol. 474, No. 7351. P. 343–349. doi: [10.1038/nature10152](https://doi.org/10.1038/nature10152)
- Gordon K.J., Blobel G.C. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1782, No. 4. P. 197–228. doi: [10.1016/j.bbadis.2008.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.01.006)
- Kanzaki T., Olofsson A., Morén A., et al. TGF-beta 1 binding protein: A component of the large latent complex of TGF-beta 1 with multiple repeat sequences // *Cell.* 1990. Vol. 61, No. 6. P. 1051–1061. doi: [10.1016/0092-8674\(90\)90069-q](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90069-q)
- Minton K. Extracellular matrix: Preconditioning the ECM for fibrosis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014. Vol. 15, No. 12. P. 766–767. doi: [10.1038/nrm3906](https://doi.org/10.1038/nrm3906)
- Xu P., Liu J., Derynck R. Post-translational regulation of TGF- $\beta$  receptor and Smad signaling // *FEBS Lett.* 2012. Vol. 586, No. 14. P. 1871–1884. doi: [10.1016/j.febslet.2012.05.010](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.05.010)
- Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012. Vol. 13, No. 10. P. 616–630. doi: [10.1038/nrm3434](https://doi.org/10.1038/nrm3434)

14. Muppala S., Xiao R., Krukovets I., et al. Thrombospondin-4 mediates TGF- $\beta$ -induced angiogenesis // *Oncogene*. 2017. Vol. 36, No. 36. P. 5189–5198. doi: [10.1038/onc.2017.140](https://doi.org/10.1038/onc.2017.140)
15. Robertson I.B., Horiguchi M., Zilberberg L., et al. Latent TGF- $\beta$ -binding proteins // *Matrix Biol*. 2015. Vol. 47. P. 44–53. doi: [10.1016/j.matbio.2015.05.005](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.005)
16. Moustakas A., Heldin C.-H. Non-Smad TGF-beta signals // *J. Cell Sci*. 2005. Vol. 118, Pt. 16. P. 3573–3584. doi: [10.1242/jcs.02554](https://doi.org/10.1242/jcs.02554)
17. Galvão F. Jr., Grokoski K.C., da Silva B.B., et al. The amyloid precursor protein (APP) processing as a biological link between Alzheimer's disease and cancer // *Ageing Res. Rev*. 2019. Vol. 49. P. 83–91. doi: [10.1016/j.arr.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.11.007)
18. Johnson H.E., Toettcher J.E. Signaling Dynamics Control Cell Fate in the Early Drosophila Embryo // *Dev. Cell*. 2019. Vol. 48, № 3. P. 361–370.e3. doi: [10.1016/j.devcel.2019.01.009](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.01.009)
19. Böhmer R.M. IL-3-dependent early erythropoiesis is stimulated by autocrine transforming growth factor beta // *Stem Cells*. 2004. Vol. 22, No. 2. P. 216–224. doi: [10.1634/stemcells.22-2-216](https://doi.org/10.1634/stemcells.22-2-216)
20. Jinnin M., Ihn H., Tamaki K. Characterization of SIS3, a novel specific inhibitor of Smad3, and its effect on transforming growth factor-beta1-induced extracellular matrix expression // *Mol. Pharmacol*. 2006. Vol. 69, No. 2. P. 597–607. doi: [10.1124/mol.105.017483](https://doi.org/10.1124/mol.105.017483)
21. Ota K., Quint P., Weivoda M.M., et al. Transforming growth factor beta 1 induces CXCL16 and leukemia inhibitory factor expression in osteoclasts to modulate migration of osteoblast progenitors // *Bone*. 2013. Vol. 57, No. 1. P. 68–75. doi: [10.1016/j.bone.2013.07.023](https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.023)
22. Batra V., Musani A.I., Hastie A.T., et al. Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)-beta1, TGF-beta2, interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on alpha-smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblasts // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34, No. 3. P. 437–444. doi: [10.1111/j.1365-2222.2004.01885.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01885.x)
23. Chiang C.-H., Chuang C.-H., Liu S.-L. Transforming growth factor-beta1 and tumor necrosis factor-alpha are associated with clinical severity and airflow limitation of COPD in an additive manner // *Lung*. 2014. Vol. 192, No. 1. P. 95–102. doi: [10.1007/s00408-013-9520-2](https://doi.org/10.1007/s00408-013-9520-2)
24. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor-beta1: Tale of a strained relationship // *Matrix Biol*. 2015. Vol. 47. P. 54–65. doi: [10.1016/j.matbio.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.006)
25. Brown S.D., Baxter K.M., Stephenson S.T., et al. Airway TGF-beta1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012. Vol. 129, No. 2. P. 388–396.e1-8. doi: [10.1016/j.jaci.2011.11.037](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.037)
26. Harris W.T., Muhlebach M.S., Oster R.A., et al. Transforming growth factor-beta(1) in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol*. 2009. Vol. 44, No. 11. P. 1057–1064. doi: [10.1002/ppul.21079](https://doi.org/10.1002/ppul.21079)
27. Thomas B.J., Kan-O K., Loveland K.L., et al. In the Shadow of Fibrosis: Innate Immune Suppression Mediated by Transforming Growth Factor-beta // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2016. Vol. 55, No. 6. P. 759–766. doi: [10.1165/rcmb.2016-0248ps](https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0248ps)
28. Matsumoto K., Inoue H. Viral infections in asthma and COPD // *Respir. Investig*. 2014. Vol. 52, No. 2. P. 92–100. doi: [10.1016/j.resinv.2013.08.005](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.08.005)
29. Xia Y.C., Radwan A., Keenan C.R., et al. Glucocorticoid Insensitivity in Virally Infected Airway Epithelial Cells Is Dependent on Transforming Growth Factor-beta Activity // *PLoS Pathog*. 2017. Vol. 13, No. 1. P. e1006138. doi: [10.1371/journal.ppat.1006138](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006138)
30. Korkut A., Zaidi S., Kanchi R.S., et al. A Pan-Cancer Analysis Reveals High-Frequency Genetic Alterations in Mediators of Signaling by the TGF-beta Superfamily // *Cell Syst*. 2018. Vol. 7, No. 4. P. 422–437.e7. doi: [10.1016/j.cels.2018.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.08.010)
31. Cortez V.S., Ulland T.K., Cervantes-Barragan L., et al. SMAD4 impedes the conversion of NK cells into ILC1-like cells by curtailing non-canonical TGF-beta signaling // *Nat. Immunol*. 2017. Vol. 18, No. 9. P. 995–1003. doi: [10.1038/ni.3809](https://doi.org/10.1038/ni.3809)
32. Wang Y., Chu J., Yi P., et al. SMAD4 promotes TGF-beta-independent NK cell homeostasis and maturation and antitumor immunity // *J. Clin. Invest*. 2018. Vol. 128, No. 11. P. 5123–5136. doi: [10.1172/jci121227](https://doi.org/10.1172/jci121227)
33. Frey B., Rückert M., Deloch L., et al. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases // *Immunol. Rev*. 2017. Vol. 280, No. 1. P. 231–248. doi: [10.1111/imr.12572](https://doi.org/10.1111/imr.12572)
34. Wang E.-Y., Chen H., Sun B.-Q., et al. Serum levels of the IgA isotype switch factor TGF-beta1 are elevated in patients with COVID-19 // *FEBS Lett*. 2021. Vol. 595, No. 13. P. 1819–1824. doi: [10.1002/1873-3468.14104](https://doi.org/10.1002/1873-3468.14104)
35. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF-beta blockade // *Int. J. Biol. Sci*. 2020. Vol. 16, No. 11. P. 1954–1955. doi: [10.7150/ijbs.46891](https://doi.org/10.7150/ijbs.46891)
36. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V., et al. Possible Unexplored Aspects of COVID-19 Pathogenesis: The Role of Carboxypeptidase A3 // *International Journal of Biomedicine*. 2022. Vol. 12, No. 2. P. 179–182. doi: [10.21103/Article12\(2\)\\_RA1](https://doi.org/10.21103/Article12(2)_RA1)
37. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Tokmachev R.E., et al. The role of mast cells in the pathogenesis of COVID-19 // *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2022. Vol. 16, No. 06. P. 422–424. doi: [10.53350/pjmhs22166422](https://doi.org/10.53350/pjmhs22166422)
38. Delpino M.V., Quarleri J. SARS-CoV-2 Pathogenesis: Imbalance in the Renin-Angiotensin System Favors Lung Fibrosis // *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020. Vol. 10. P. 340. doi: [10.3389/fcimb.2020.00340](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00340)
39. Ongchai S., Somnoo O., Kongdang P., et al. TGF-beta1 upregulates the expression of hyaluronan synthase 2 and hyaluronan synthesis in culture models of equine articular chondrocytes // *J. Vet. Sci*. 2018. Vol. 19, No. 6. P. 735–743. doi: [10.4142/jvs.2018.19.6.735](https://doi.org/10.4142/jvs.2018.19.6.735)
40. Shi Y., Wang Y., Shao C., et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death Differ*. 2020. Vol. 27, No. 5. P. 1451–1454. doi: [10.1038/s41418-020-0530-3](https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3)
41. Debus B., Smadja D.M. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? // *Stem Cell Rev. Rep*. 2021. Vol. 17, No. 1. P. 4–8. doi: [10.1007/s12015-020-09987-4](https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4)
42. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases // *Transl. Res*. 2020. Vol. 220. P. 1–13. doi: [10.1016/j.trsl.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007)
43. Lodigiani C., Lapichino G., Carenzo L., et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb. Res*. 2020. Vol. 191. P. 9–14. doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024)
44. Renné T., Stavrou E.X. Roles of Factor XII in Innate Immunity // *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2011. doi: [10.3389/fimmu.2019.02011](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02011)
45. Göbel K., Eichler S., Wiendl H., et al. The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders — A Systematic Review // *Front. Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1731. doi: [10.3389/fimmu.2018.01731](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01731)
46. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
47. Han H., Yang L., Liu R., et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020. Vol. 58, No. 7. P. 1116–1120. doi: [10.1515/cclm-2020-0188](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188)
48. Rovina N., Akinosoglou K., Eugen-Olsen J., et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe

respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia // *Crit. Care*. 2020. Vol. 24, No. 1. P. 187. doi: [10.1186/s13054-020-02897-4](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02897-4)

49. Overed-Sayer C., Rapley L., Mustelin T., et al. Are mast cells instrumental for fibrotic diseases? // *Front. Pharmacol*. 2014. Vol. 4. P. 174. doi: [10.3389/fphar.2013.00174](https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00174)

50. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., и др. Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19 //

Пульмонология. 2023. Т. 33, № 1. С. 17–26. doi: [10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26)

51. Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Kosanovic D., et al. Role of mast cells in the pathogenesis of severe lung damage in COVID-19 patients // *Respir. Res*. 2022. Vol. 23, No. 1. P. 371. doi: [10.1186/s12931-022-02284-3](https://doi.org/10.1186/s12931-022-02284-3)

## REFERENCES

- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66–74. doi: [10.1007/s12016-021-08848-3](https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3)
- Walkey AJ, Sumner R, Ho V, et al. Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol*. 2012;4:159–69. doi: [10.2147/clep.s288000](https://doi.org/10.2147/clep.s288000)
- Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(3):L217–30. doi: [10.1152/ajplung.00311.2013](https://doi.org/10.1152/ajplung.00311.2013)
- Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. 2014;43(1):276–85. doi: [10.1183/09031936.00196412](https://doi.org/10.1183/09031936.00196412)
- Wismans LV, Lopuhaä B, de Koning W, et al. Increase of mast cells in COVID-19 pneumonia may contribute to pulmonary fibrosis and thrombosis. *Histopathology*. 2023;82(3):407–19. doi: [10.1111/his.14838](https://doi.org/10.1111/his.14838)
- David CJ, Massagué J. Contextual determinants of TGF $\beta$  action in development, immunity and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(7):419–35. doi: [10.1038/s41580-018-0007-0](https://doi.org/10.1038/s41580-018-0007-0)
- Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- $\beta$  Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2460. doi: [10.3390/ijms190824600](https://doi.org/10.3390/ijms190824600)
- Shi M, Zhu J, Wang R, et al. Latent TGF- $\beta$  structure and activation. *Nature*. 2011;474(7351):343–9. doi: [10.1038/nature10152](https://doi.org/10.1038/nature10152)
- Gordon KJ, Globe GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1782(4):197–228. doi: [10.1016/j.bbadis.2008.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.01.006)
- Kanzaki T, Olofsson A, Morén A, et al. TGF-beta 1 binding protein: a component of the large latent complex of TGF-beta 1 with multiple repeat sequences. *Cell*. 1990;61(6):1051–61. doi: [10.1016/0092-8674\(90\)90069-q](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90069-q)
- Minton K. Extracellular matrix: Preconditioning the ECM for fibrosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(12):766–7. doi: [10.1038/nrm3906](https://doi.org/10.1038/nrm3906)
- Xu P, Liu J, Derynck R. Post-translational regulation of TGF- $\beta$  receptor and Smad signaling. *FEBS Lett*. 2012;586(14):1871–84. doi: [10.1016/j.febslet.2012.05.010](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.05.010)
- Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(10):616–30. doi: [10.1038/nrm3434](https://doi.org/10.1038/nrm3434)
- Muppala S, Xiao R, Krukovets I, et al. Thrombospondin-4 mediates TGF- $\beta$ -induced angiogenesis. *Oncogene*. 2017;36(36):5189–98. doi: [10.1038/onc.2017.140](https://doi.org/10.1038/onc.2017.140)
- Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L, et al. Latent TGF- $\beta$ -binding proteins. *Matrix Biol*. 2015;47:44–53. doi: [10.1016/j.matbio.2015.05.005](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.005)
- Moustakas A, Heldin C-H. Non-Smad TGF-beta signals. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 16):3573–84. doi: [10.1242/jcs.02554](https://doi.org/10.1242/jcs.02554)
- Galvão F Jr, Grokoski KC, da Silva BB, et al. The amyloid precursor protein (APP) processing as a biological link between Alzheimer's disease and cancer. *Ageing Res Rev*. 2019;49:83–91. doi: [10.1016/j.arr.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.11.007)
- Johnson HE, Toettcher JE. Signaling Dynamics Control Cell Fate in the Early Drosophila Embryo. *Dev Cell*. 2019;48(3):361–70.e3. doi: [10.1016/j.devcel.2019.01.009](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.01.009)
- Böhmer RM. IL-3-dependent early erythropoiesis is stimulated by autocrine transforming growth factor beta. *Stem Cells*. 2004;22(2):216–24. doi: [10.1634/stemcells.22-2-216](https://doi.org/10.1634/stemcells.22-2-216)
- Jinnin M, Ihn H, Tamaki K. Characterization of SIS3, a novel specific inhibitor of Smad3, and its effect on transforming growth factor-beta1-induced extracellular matrix expression. *Mol Pharmacol*. 2006;69(2):597–607. doi: [10.1124/mol.105.017483](https://doi.org/10.1124/mol.105.017483)
- Ota K, Quint P, Weivoda MM, et al. Transforming growth factor beta 1 induces CXCL16 and leukemia inhibitory factor expression in osteoclasts to modulate migration of osteoblast progenitors. *Bone*. 2013;57(1):68–75. doi: [10.1016/j.bone.2013.07.023](https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.023)
- Batra V, Musani AI, Hastie AT, et al. Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)-beta1, TGF-beta2, interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on alpha-smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblasts. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(3):437–44. doi: [10.1111/j.1365-2222.2004.01885.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01885.x)
- Chiang C-H, Chuang C-H, Liu S-L. Transforming growth factor- $\beta$ 1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are associated with clinical severity and airflow limitation of COPD in an additive manner. *Lung*. 2014;192(1):95–102. doi: [10.1007/s00408-013-9520-2](https://doi.org/10.1007/s00408-013-9520-2)
- Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor- $\beta$ 1: Tale of a strained relationship. *Matrix Biol*. 2015;47:54–65. doi: [10.1016/j.matbio.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.006)
- Brown SD, Baxter KM, Stephenson ST, et al. Airway TGF- $\beta$ 1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):388–96.e1-8. doi: [10.1016/j.jaci.2011.11.037](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.037)
- Harris WT, Muhlebach MS, Oster RA, et al. Transforming growth factor-beta(1) in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(11):1057–64. doi: [10.1002/ppul.21079](https://doi.org/10.1002/ppul.21079)
- Thomas BJ, Kan-O K, Loveland KL, et al. In the Shadow of Fibrosis: Innate Immune Suppression Mediated by Transforming Growth Factor- $\beta$ . *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(6):759–66. doi: [10.1165/rcmb.2016-0248ps](https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0248ps)
- Matsumoto K, Inoue H. Viral infections in asthma and COPD. *Respir Investig*. 2014;52(2):92–100. doi: [10.1016/j.resinv.2013.08.005](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.08.005)
- Xia YC, Radwan A, Keenan CR, et al. Glucocorticoid Insensitivity in Virally Infected Airway Epithelial Cells Is Dependent on Transforming Growth Factor- $\beta$  Activity. *PLoS Pathog*. 2017;13(1):e1006138. doi: [10.1371/journal.ppat.1006138](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006138)
- Korkut A, Zaidi S, Kanchi RS, et al. A Pan-Cancer Analysis Reveals High-Frequency Genetic Alterations in Mediators of Signaling by the TGF- $\beta$  Superfamily. *Cell Syst*. 2018;7(4):422–37.e7. doi: [10.1016/j.cels.2018.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.08.010)

31. Cortez VS, Ulland TK, Cervantes-Barragan L, et al. SMAD4 impedes the conversion of NK cells into ILC1-like cells by curtailing non-canonical TGF- $\beta$  signaling. *Nat Immunol.* 2017;18(9):995–1003. doi: [10.1038/ni.3809](https://doi.org/10.1038/ni.3809)
32. Wang Y, Chu J, Yi P, et al. SMAD4 promotes TGF- $\beta$ -independent NK cell homeostasis and maturation and antitumor immunity. *J Clin Invest.* 2018;128(11):5123–36. doi: [10.1172/jci121227](https://doi.org/10.1172/jci121227)
33. Frey B, Rückert M, Deloch L, et al. Immunomodulation by ionizing radiation—impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev.* 2017;280(1):231–48. doi: [10.1111/imr.12572](https://doi.org/10.1111/imr.12572)
34. Wang E-Y, Chen H, Sun B-Q, et al. Serum levels of the IgA isotype switch factor TGF- $\beta$ 1 are elevated in patients with COVID-19. *FEBS Lett.* 2021;595(13):1819–24. doi: [10.1002/1873-3468.14104](https://doi.org/10.1002/1873-3468.14104)
35. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- $\beta$  blockade. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1954–5. doi: [10.7150/ijbs.46891](https://doi.org/10.7150/ijbs.46891)
36. Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Shishkina VV, et al. Possible Unexplored Aspects of Covid-19 Pathogenesis: The Role of Carboxypeptidase A3. *International Journal of Biomedicine.* 2022;12(2):179–82. doi: [10.21103/Article12\(2\)\\_RA1](https://doi.org/10.21103/Article12(2)_RA1)
37. Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Tokmachev RE, et al. The role of mast cells in the pathogenesis of COVID-19. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences.* 2022;16(06):422–4. doi: [10.53350/pjmhs22166422](https://doi.org/10.53350/pjmhs22166422)
38. Delpino MV, Quarleri J. SARS-CoV-2 Pathogenesis: Imbalance in the Renin-Angiotensin System Favors Lung Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:340. doi: [10.3389/fcimb.2020.00340](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00340)
39. Ongchai S, Somnoo O, Kongdang P, et al. TGF- $\beta$ 1 upregulates the expression of hyaluronan synthase 2 and hyaluronan synthesis in culture models of equine articular chondrocytes. *J Vet Sci.* 2018;19(6):735–43. doi: [10.4142/jvs.2018.19.6.735](https://doi.org/10.4142/jvs.2018.19.6.735)
40. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451–4. doi: [10.1038/s41418-020-0530-3](https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3)
41. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(1):4–8. doi: [10.1007/s12015-020-09987-4](https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4)
42. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. doi: [10.1016/j.trsl.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007)
43. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024)
44. Renné T, Stavrou EX. Roles of Factor XII in Innate Immunity. *Front Immunol.* 2019;10:2011. doi: [10.3389/fimmu.2019.02011](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02011)
45. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, et al. The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders — A Systematic Review. *Front Immunol.* 2018;9:1731. doi: [10.3389/fimmu.2018.01731](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01731)
46. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2022;10:1054–62. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
47. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116–20. doi: [10.1515/cclm-2020-0188](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188)
48. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):187. doi: [10.1186/s13054-020-02897-4](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02897-4)
49. Overed-Sayer C, Rapley L, Mustelin T, et al. Are mast cells instrumental for fibrotic diseases? *Front Pharmacol.* 2014;4:174. doi: [10.3389/fphar.2013.00174](https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00174)
50. Budnevsky AV, Avdeev SN, Ovsyannikov ES, et al. The role of mast cells and their proteases in lung damage associated with COVID-19. *Pulmonologiya.* 2023;33(1):17–26. (In Russ). doi: [10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26)
51. Budnevsky AV, Avdeev SN, Kosanovic D, et al. Role of mast cells in the pathogenesis of severe lung damage in COVID-19 patients. *Respir Res.* 2022;23(1):371. doi: [10.1186/s12931-022-02284-3](https://doi.org/10.1186/s12931-022-02284-3)

## ОБ АВТОРАХ

**Будневский Андрей Валериевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>;  
eLibrary SPIN: 7381-0612; e-mail: budnev@list.ru

**Авдеев Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, академик РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>;  
eLibrary SPIN: 1645-5524; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Овсянников Евгений Сергеевич**, д.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>;  
eLibrary SPIN: 7999-0433; e-mail: ovses@yandex.ru

**Шишкина Виктория Викторовна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>;  
eLibrary SPIN: 9339-7794; e-mail: 4128069@gmail.ru

**\*Алексеева Надежда Геннадиевна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>;  
eLibrary SPIN: 2284-2725; e-mail: nadya.alekseva@mail.ru

**Первеева Инна Михайловна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>;  
eLibrary SPIN: 5995-6533; e-mail: perveeva.inna@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Andrey V. Budnevskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>;  
eLibrary SPIN: 7381-0612; e-mail: budnev@list.ru

**Sergey N. Avdeyev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>;  
eLibrary SPIN: 1645-5524; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Evgeniy S. Ovsyannikov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>;  
eLibrary SPIN: 7999-0433; e-mail: ovses@yandex.ru

**Viktoriya V. Shishkina**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>;  
eLibrary SPIN: 9339-7794; e-mail: 4128069@gmail.ru

**\*Nadezhda G. Alekseyeva**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>;  
eLibrary SPIN: 2284-2725; e-mail: nadya.alekseva@mail.ru

**Inna M. Perveyeva**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>;  
eLibrary SPIN: 5995-6533; e-mail: perveeva.inna@yandex.ru

**Китоян Аваг Гнуниович;**ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7869-5519>;eLibrary SPIN: 6865-4727; e-mail: [kitoyan9812@gmail.com](mailto:kitoyan9812@gmail.com)**Антакова Любовь Николаевна, к.б.н.;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5212-1005>;eLibrary SPIN: 3936-3381; e-mail: [tsvn@bk.ru](mailto:tsvn@bk.ru)**Юрченко Анастасия Сергеевна;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0880-5562>;eLibrary SPIN: 3045-5502; e-mail: [yurch.01@mail.ru](mailto:yurch.01@mail.ru)**Avag G. Kitoyan;**ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7869-5519>;eLibrary SPIN: 6865-4727; e-mail: [kitoyan9812@gmail.com](mailto:kitoyan9812@gmail.com)**Lyubov' N. Antakova, Cand. Sci. (Biology);**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5212-1005>;eLibrary SPIN: 3936-3381; e-mail: [tsvn@bk.ru](mailto:tsvn@bk.ru)**Anastasiya S. Yurchenko;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0880-5562>;eLibrary SPIN: 3045-5502; e-mail: [yurch.01@mail.ru](mailto:yurch.01@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author