

МИКРОРНК КАК МАРКЕРЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ПНЕВМОНИТОМ

Шепелькова Г.С., Зайцева А.С., Евстифеев В.В., Адамовская Е.Н., Шмелев Е.И., Еремеев В.В.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Резюме. Гиперчувствительный пневмонит (ГП) представляет собой сложный интерстициальный синдром легких. Данная нозология характеризуется сенсибилизацией к специфическому антигену, ранняя идентификация которого связана с повышением вероятности благоприятного исхода. Рост уровня смертности при гиперчувствительном пневмоните связан с развитием фиброза легочной ткани. В то же время из-за недостаточной степени изученности механизмов, лежащих в основе развития данного типа фиброза, клинические вмешательства не позволяют добиться значительного улучшения прогноза течения заболевания. Применение надежных биомаркеров, объективно отражающих биологические процессы, происходящие в процессе фиброзирования легочной ткани, способно повысить вероятность принятия верных клинических решений. В настоящее время разнообразные биомаркеры стали играть решающую роль в диагностике и лечении широкого спектра заболеваний человека. К сожалению, гиперчувствительный пневмонит является исключением из этой общей тенденции. В данной области все еще есть большие возможности для исследований на пути поиска диагностических биомаркеров. Целью настоящего исследования стал поиск биомаркеров развития фиброза легочной ткани у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом. В качестве таких диагностических маркеров мы использовали зрелые сывороточные микроРНК, потенциально способные регулировать процессы воспаления и фиброзообразования.

В исследование были включены пациенты с диагнозом гиперчувствительный пневмонит (с фиброзом и без фиброза в ткани легкого), а также здоровые лица без хронических заболеваний (группа контроля). У всех пробандов, вошедших в исследование, было получено письменное информированное согласие до момента включения в исследование. У всех пациентов проводилась оценка клинических и лабораторных показателей. Анализ профиля экспрессии генов зрелых сывороточных микроРНК проводили с использованием набора miScript miRNA PCR Array (QIAGEN). Верификацию полученных данных проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

В результате проведенного нами исследования был определен набор зрелых микроРНК, вероятно, участвующих в процессах образования фиброза и развития воспаления в легких (miR-22, miR-150 и miR-106b). После проведения расширенного исследования, включающего наблюдение за развитием заболевания в динамике, данный набор может быть использован в клинической практике для определения активности заболевания и развития процессов формирования фиброза в тканях легкого у пациентов с различными вариантами течения гиперчувствительного пневмонита.

Ключевые слова: интерстициальные болезни легких, гиперчувствительный пневмонит, фиброз, микроРНК, диагностический маркер, воспаление

Адрес для переписки:

Шепелькова Галина Сергеевна
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»
107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-35.
Факс: 8 (499) 785-91-08.
E-mail: shepelkovag@yahoo.com

Address for correspondence:

Galina S. Shepelkova
Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauza Alley
Moscow
107564 Russian Federation
Phone: +7 (499) 785-90-35.
Fax: +7 (499) 785-91-08.
E-mail: shepelkovag@yahoo.com

Образец цитирования:

Г.С. Шепелькова, А.С. Зайцева, В.В. Евстифеев,
Е.Н. Адамовская, Е.И. Шмелев, В.В. Еремеев
«МикроРНК как маркеры фиброзирования у пациентов
с гиперчувствительным пневмонитом» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 607-612.
doi: 10.15789/1563-0625-MAF-2913

© Шепелькова Г.С. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

G.S. Shepelkova, A.S. Zaytseva, V.V. Evstifeev,
E.N. Adamovskaya, E.I. Shmelev, V.V. Yermeev "MicroRNAs
as fibrosis markers in patients with hypersensitivity
pneumonitis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 607-612.
doi: 10.15789/1563-0625-MAF-2913

© Shepelkova G.S. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-MAF-2913

MICRORNAs AS FIBROSIS MARKERS IN PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS

Shepelkova G.S., Zaytseva A.S., Evstifeev V.V., Adamovskaya E.N., Shmelev E.I., Yeremeev V.V.

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Abstract. Hypersensitivity pneumonitis (HP) is a complex interstitial pulmonary syndrome. This clinical entity is characterized by sensitization to a specific antigen. Early detection of this antigen is associated with an increased likelihood of a favorable outcome. Increased mortality in hypersensitivity pneumonitis is associated with the development of lung fibrosis. At the same time, clinical interventions do not significantly improve the prognosis of the disease due to a lack of understanding the mechanisms underlying the development of this type of fibrosis. Using reliable biomarkers that objectively reflect biological processes in lung fibrosis may improve clinical decisionmaking. Various biomarkers are now beginning to play a critical role in diagnosing and treating a variety of human diseases. Unfortunately, hypersensitivity pneumonitis is an exception to this general trend. There is still a great deal of research to be done in this area in the search for diagnostic biomarkers. The aim of this study was to identify biomarkers of lung fibrosis development in patients with hypersensitivity pneumonitis. We used mature serum microRNAs, which may regulate inflammation and fibrosis, as such diagnostic markers.

Patients with a diagnosis of hypersensitivity pneumonitis (with and without lung fibrosis) as well as healthy individuals without chronic diseases (control group) were included into the study. Clinical and laboratory parameters were assessed in all patients. The miScript miRNA PCR Array Kit (QIAGEN) was used for gene expression profiling of mature serum miRNAs. The data obtained were verified using real-time PCR.

Our research has identified a number of mature microRNAs that are likely to be involved in lung fibrosis and inflammation (miR-22, miR-150 and miR-106b). Following an extended study, including monitoring of disease progression over time, the applied diagnostic kit may be used in clinical practice to determine disease activity and development of fibrosis formation in lung tissue in patients with different variants of hypersensitivity pneumonitis.

Keywords: interstitial lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, fibrosis, miRNA, diagnostic marker, inflammation

Работа выполнена в рамках темы НИР FURE-2022-010.

Введение

К интерстициальным болезням легких (ИБЛ) относят неинфекционные заболевания, характеризующиеся развитием диффузного воспаления и фиброза легких. В группу ИБЛ входят интерстициальные пневмонии, идиопатические и ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани, гиперчувствительный пневмонит (ГП) и саркоидоз. ГП расположен на третьем месте по частоте встречаемости. ГП представляет собой сложный интерстициальный синдром легких, связанный со значительной летальностью, особенно при фиброзной болезни. Это воспалительное и/или фиброзирующее заболевание легких, вызванное повторными и длительными контактами восприимчивых людей с органическими и низкомолекулярными неорганическими частицами [11, 12]. Распространенность заболевания варьируется в зависимости от географических, сезонных и климатических факторов. Данная нозология встречается у пациентов любого возраста, включая детей [2]. В сравнении с интерстициальным легочным фиброзом для пациентов с ГП характерен более благопри-

ятный прогноз течения заболевания. Однако в случае развития легочного фиброза у пациентов с данной нозологией продолжительность и качество жизни значительно снижаются. Так, для пациентов с фиброзирующим ГП характерна более низкая жизненная емкость легких, а также диффузионная способность и процент лимфоцитов в ЖБАЛ, чем для пациентов с безфиброзным вариантом [8, 14]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных развитию и течению ГП, до сих пор нет четкого понимания того, почему некоторые пациенты выздоравливают, а у других прогрессирует фиброз, даже без дальнейшего воздействия антигена. В настоящее время многочисленные исследования направлены на выявление возможных маркеров развития легочного фиброза у таких пациентов. Раннее выявление маркеров фиброза позволит своевременно начать антифибротическую терапию, что может способствовать увеличению продолжительности жизни и улучшению качества жизни пациентов.

МикроРНК — небольшие молекулы некодирующей РНК, регулирующие широкий спектр биологических процессов, в том числе и дифференцировку, клеточный рост, иммунный ответ и воспаление [6, 9]. Показано, что отдельные микроРНК играют роль в индукции иммунной защиты и поддержании иммунного гомеостаза. На-

капливаются данные, свидетельствующие о том, что микроРНК способны регулировать клеточные процессы при различных патологиях легких [5, 13].

В нашем исследовании изучалась возможность использования полуколичественного определения содержания ряда микроРНК в сыворотке крови больных ГП для характеристики степени развития фиброза легких.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование было включено 50 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 65 лет. 30 человек с диагнозом «ГП», находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2017 по 2022 г. 20 человек — здоровые лица без хронических заболеваний. Постановка диагноза «ГП» проводилась на основании клинико-рентгенологических критериев в соответствии с международными рекомендациями ERS/ATS/JRS/ALAT [10] и White Paper общества Fleischner 2020 г. [4]. Изменения в легких оценивались по КТ ОГК. У всех пробандов, вошедших в исследование, было получено письменное информированное согласие до момента включения в исследование. Основываясь на данных КТ ОГК, пациенты были поделены на группы: (1) — 19 пациентов с признаками фиброза. Длительность заболевания $5,9 \pm 1,4$ года (от 5 до 10 лет); (2) — 11 пациентов без признаков фиброза. Длительность заболевания $1,3 \pm 0,5$ лет (от 2 месяцев до 1,5 лет); (3) — 20 человек (здоровые лица).

Все пациенты с ГП, включенные в исследование, получали терапию низкими дозами системных ГКС, средняя продолжительность лечения составила $3,8 \pm 1,2$ года. Критериями включения в исследование являлось наличие у пациента ГП; критериями исключения — наличие активного инфекционного заболевания, наличие хронического заболевания в стадии декомпенсации, а также тяжелая инфекция COVID-19 в анамнезе. У всех испытуемых на момент начала исследования получали 5 мл цельной венозной крови. Кровь центрифугировали при 1500 g в течение 15 мин при 4 °C. Полученные сыворотки крови хранили при -80 °C до момента использования.

Выделение суммарной РНК сыворотки крови у пациентов с диагнозом «ГП» и здоровых лиц проводили по ранее описанному протоколу [13]. Вкратце, к каждому образцу сыворотки крови перед выделением РНК добавляли miRNeasy Serum/Plasma Spike-in Control (миметик микроРНК *C. elegans* miR-39) (QI-AGEN GmbH, Hilden, Германия) для мониторинга очистки и амплификации микроРНК. Экстракцию суммарной РНК из образцов сыворотки крови проводили с использованием TRIzol LS (Thermo Fisher Scientific (Invitrogen), Уолтем, Массачусетс, США) в соответствии с инструкциями производителя. Впоследствии полученные образцы РНК использо-

вали для постановки аррея miScript miRNA PCR Arrays (QI-AGEN GmbH, Hilden, Германия) и ПЦР в реальном времени (qRT-PCR).

Определение профиля экспрессии зрелых сывороточных микроРНК проводили с использованием набора miScript miRNA PCR Arrays (QIAGEN GmbH, Хиден, Германия) [13]. Для постановки исследования препараты РНК были скомбинированы в 6 пулов — 2 пула больных ГП с фиброзом, 2 пула больных ГП без фиброза и 2 пула здоровых доноров. Для комбинирования использовали равные объемы суммарной РНК. Каждый пул содержал по 6 образцов РНК.

Обратную транскрипцию проводили с помощью набора miScript II RT Kit (QIAGEN, Массачусетс, США) в соответствии с инструкциями производителя. Полученную кДНК использовали для постановки аррея. Данные аррея анализировали при помощи специального пакета программ GeneGlobe (QIAGEN, Массачусетс, США)

ПЦР в реальном времени

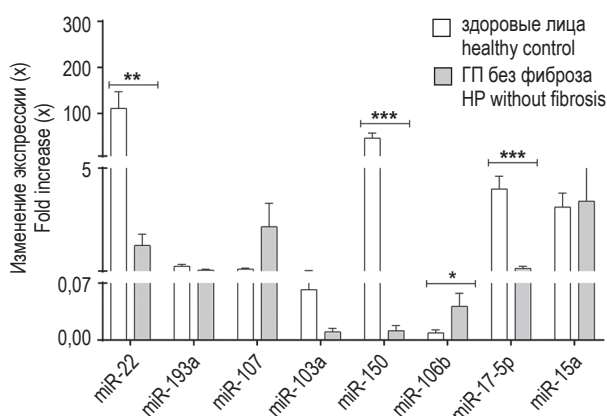
кДНК получали с помощью набора TaqMan® Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific (Applied Biosystems), Массачусетс, США). Синтезированные кДНК в дальнейшем использовали в качестве матриц в реакциях qRT-PCR. TaqMan miRNA Assays (Thermo Fisher Scientific (Applied Biosystems), Массачусетс, США) использовали для анализа экспрессии miR-22, miR-193a, miR-107, miR-103a, miR-106b, miR-17, miR-150, miR-15a в соответствии с рекомендациями производителя. miR-186 была выбрана в качестве референса для анализа и нормирования полученных данных в соответствии с рекомендациями TaqMan® Advanced miRNA Assays User Guide (Thermo Fisher Scientific (Applied Biosystems), Массачусетс, США).

Статистическая обработка результатов. В качестве статистического инструмента для анализа данных экспрессии микроРНК использовали GraphPad Prism версии 7.0. Дисперсионный анализ (ANOVA) с множественным сравнением применялся для сравнения кратности изменения между группами; достоверно значимыми считали значения при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M — число пробандов в группе.

Результаты и обсуждение

Пациентов с диагнозом «ГП», вошедших в исследование, делили на группы (с легочным фиброзом и без фиброза), основываясь на данных КТ ОГК. Так, для типичной картины ГП без фиброза было характерно: наличие интерстициальных изменений по типу «матового стекла», мозаичная плотность легочной ткани; плохо очерченные центрилобулярные очаги, воздушные ловушки; наличие диффузных изменений, менее выраженное в базальных сегментах.

А (А)



Б (Б)

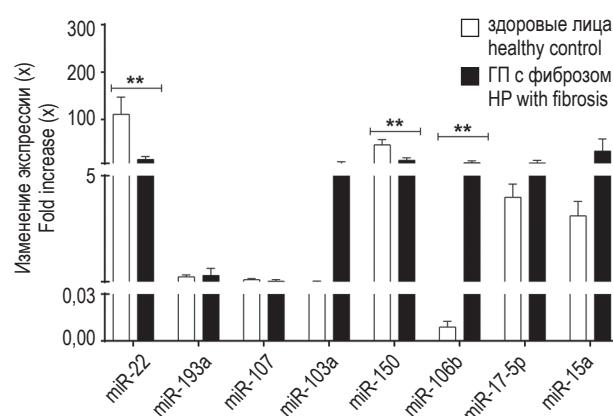


Рисунок 2. Экспрессия генов, кодирующих зрелые микроРНК, в сыворотке крови больных с диагнозом ГП и контрольной группы. ГП без фиброза по сравнению со здоровым контролем (А), ГП с фиброзом по сравнению со здоровым контролем (Б)

Примечание. Показаны средние значения $\pm$ SEM. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Figure 2. Expression of genes encoding mature miRNAs in the serum of HP patients and control group. HP without fibrosis versus health control (A), HP with fibrosis versus health control (B)

Note. Mean $\pm$ SEM are shown. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

Типичная картина фибротического ГП включала в себя характерные признаки ГП и признаки фиброза легочной ткани, такие как: ретикулярные изменения, нарушающие легочную архитектуру (нормальное расположение сосудов и видимых бронхов) и/или тракционные бронхоэктазы; сотовое легкое; хаотичное распределение фиброзных изменений (без отчетливого преобладания) или преобладание в средней легочной зоне (на уровне корней); повышенную воздушность нижних легочных зон.

Все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке. По шкале MRC у пациентов с фиброзом легочной ткани выраженность одышки составила $3,5 \pm 0,6$ балла, у пациентов без фиброза – $1,6 \pm 0,6$ балла.

У всех пациентов и здоровых лиц, вошедших в исследование, определяли профиль экспрессии зрелых сывороточных микроРНК. Сравнение профилей экспрессии зрелых сывороточных микроРНК у пациентов с диагнозом ГП (с фиброзом и без) проводили при помощи ПЦР аррея. Аррей данного типа позволяет определить уровень экспрессии 84 наиболее распространенных зрелых микроРНК сыворотки крови человека. Анализ показал различия в экспрессии микроРНК как в группах больных с диагнозом ГП в сравнении с контролем, так, соответственно, и между двумя группами пациентов с ГП (с фиброзом и без фиброза) (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

В первую очередь обращает на себя внимание тенденция к снижению уровня экспрессии микроРНК в сыворотке крови больных с фибротической формой ГП сравнении с группой здоровых лиц (рис. 1Б), что может служить отражением воспалительных реакций, сопровождающих заболевание. Ослабление регулирующего влияния микроРНК способствует активизации продукции провоспалительных факторов и, как следствие, приводит к образованию фиброза.

Основываясь на результатах аррея, miR-22, miR-193a, miR-107, miR-103a, miR-106b, miR-17, miR-150, miR-15a были выбраны для дальнейшего исследования методом ПЦР в реальном времени. Верификация данных методом ПЦР в

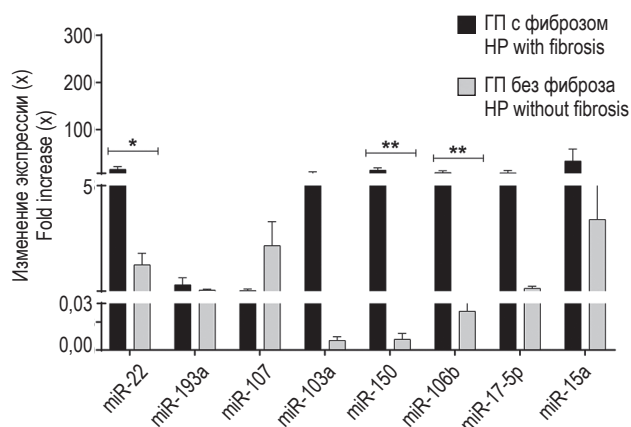


Рисунок 3. Экспрессия генов, кодирующих зрелые микроРНК, в сыворотке крови больных с диагнозом ГП (с фиброзом и без)

Примечание. Показаны средние значения $\pm$ SEM. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Figure 3. Expression of genes encoding mature miRNAs in the serum of HP patients (with and without fibrosis)

Note. Mean $\pm$ SEM are shown. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

реальном времени проводилась индивидуально у каждого пробанда, включенного в исследование.

Было показано, что для пациентов с диагнозом «ГП» без фиброза в сравнении со здоровым контролем характерно снижение экспрессии miR-22 ($p = 0,01$), miR-150 ($p = 0,001$), miR-17 ($p < 0,0001$) и увеличение экспрессии miR-106b ($p = 0,05$) (рис. 2А). Для пациентов с фибротическим ГП в сравнении с контролем характерно снижение экспрессии miR-22 ($p = 0,01$), miR-150 ($p = 0,01$) и увеличение экспрессии miR-106b ($p = 0,02$) (рис. 2Б).

Сравнение экспрессии микроРНК в группах пациентов с диагнозом ГП (с фиброзом и без фиброза) показало повышенный уровень экспрессии в группе пациентов с фиброзом для miR-22 ($p = 0,05$), miR-150 ($p = 0,03$) и miR-106b ($p = 0,01$) (рис. 3).

Анализ данных литературы позволяет предположить, что выявленные в нашем исследовании микроРНК вовлечены в процесс фиброобразования и развития воспаления. Так, miR-22 участвует в модуляции дифференцировки фибробла-

стов в миофибробласты [7]. miR-106b является прямой мишенью для длинной, некодирующей РНК, предотвращающей развитие фиброза. С другой стороны, miR-106b является модулятором передачи сигналов TGF/SMAD, т. е. участвует в непосредственной индукции фиброза [3]. Показано, что miR-150 участвует в эпителиально-мезенхимальном переходе, т. е. непосредственно в развитии фиброза [1].

Выводы

В результате проведенного нами исследования был определен набор из трех зрелых сывороточных miRs участвующих в фиброобразовании и свидетельствующих о развитии воспаления (miR-22, miR-150, miR-106b) в легочной ткани больных ГП. Включенные в данный набор микроРНК могут быть использованы в клинической практике в качестве диагностических маркеров активности заболевания и прогрессирования процесса фиброобразования в легочной ткани больных ГП.

Список литературы / References

1. Chen M.L., Fan L., Huang G., Sun Z. Knockdown of miR-150-5p reduces hypoxia-induced autophagy and epithelial-mesenchymal transition of endometriotic cells via regulating the PDCD4/NF- κ B signaling pathway. *Cytokine*, 2023, Vol. 162, 156086. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156086.
2. Costabel U., Bonella F., Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin. Chest Med.*, 2012, Vol. 33, pp. 151-163.
3. Gong L., Zhu L., Yang T. Fendrr involves in the pathogenesis of cardiac fibrosis via regulating miR-106b/SMAD3 axis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020, Vol. 524, no. 1, pp. 169-177.
4. Hatabu H., Hunninghake G.M., Richeldi L., Brown K.K., Wells A.U., Remy-Jardin M., Verschakelen J., Nicholson A.G., Beasley M.B., Christiani D.C., Estépar R.S.J., Seo J.B., Johkoh T., Sverzellati N., Ryerson C.J., Barr R.G., Goo J.M., Austin J.H.M., Powell C.A., Lee K.S., Inoue Y., Lynch D.A. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir. Med.*, 2020, Vol. 8, no. 7, pp. 726-737.
5. Jiao P., Wang X.P., Luoreng Z.M., Yang J., Jia L., Ma Y., Wei D.W. miR-223: An effective regulator of immune cell differentiation and inflammation. *Int. J. Biol. Sci.*, 2021, Vol. 17, no. 9, pp. 2308-2322.
6. Krol J., Loedige I., Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat. Rev. Genet.*, 2010, Vol. 11, no. 9, pp. 597-610.
7. Kuse N., Kamio K., Azuma A., Matsuda K., Inomata M., Usuki J., Morinaga A., Tanaka T., Kashiwada T., Atsumi K., Hayashi H., Saito Y., Seike M., Gemma A. Exosome-derived microRNA-22 ameliorates pulmonary fibrosis by regulating fibroblast-to-myofibroblast differentiation *in vitro* and *in vivo*. *J. Nippon Med. Sch.*, 2020, Vol. 87, no. 3, pp. 118-128.
8. Pereira J.O., Fernandes V., Alfaro T.M., Freitas S., Cordeiro C.R. Diagnosis of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: is there a role for biomarkers? *Life*, 2023, Vol. 13, 565. doi: 10.3390/life13020565.
9. Pillai R.S., Bhattacharyya S.N., Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: How many mechanisms? *Trends Cell. Biol.*, 2007, Vol. 17, pp. 118-126.
10. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J., Myers J.L., Kreuter M., Vasakova M., Bargagli E., Chung J.H., Collins B.F., Bendstrup E., Chami H.A., Chua A.T., Corte T.J., Dalphin J.-C., Danoff S.K., Diaz-Mendoza J., Duggal A., Egashira R., Ewing T., Gulati M., Inoue Y., Jenkins A.R., Johansson K.A., Johkoh T., Tamae-Kakazu M., Kitaichi M., Knight S.L., Koschel D., Lederer D.J., Mageto Y., Maier L.A., Matiz C., Morell F., Nicholson A.G., Patolia S., Pereira C.A., Renzoni E.A., Salisbury M.L., Selman M., Walsh S.L.F., Wuyts W.A., Wilson K.C. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, Vol. 202, no. 3, pp. e36-e69.

11. Riario Sforza G.G., Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: A complex lung disease. *Clin. Mol. Allergy*, 2017, Vol. 15, 6. doi: 10.1186/s12948-017-0062-7.
12. Selman M., Pardo A., Jr. King T.E., Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 186, no. 4, pp. 314-324.
13. Shepelkova G.S., Evstifeev V.V., Tarasov R.V., Ergeshova A.E., Bagirov M.A., Yeremeev V.V. MicroRNAs as Biomarkers of Active Pulmonary TB Course. *Microorganisms*, 2023, Vol. 11, no. 3, 626. doi: 10.3390/microorganisms11030626.
14. Varone F., Iovene B., Sgalla G., Calvello M., Calabrese A., Larici A.R., Richeldi L. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management. *Lung*, 2020, Vol. 198, pp. 429-440.

Авторы:

Шепелькова Г.С. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии, отдел иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Зайцева А.С. — к.м.н., старший научный сотрудник Центра диагностики и лечения микобактериозов легких ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Евстифеев В.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии, отдел иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Адамовская Е.Н. — лаборант-исследователь Центра диагностики и лечения микобактериозов легких ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Шмелев Е.И. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Еремеев В.В. — д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделом иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Authors:

Shepelkova G.S., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory for Biotechnologies, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Zaytseva A.S., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Center for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Mycobacterioses, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Evstifeev V.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory for Biotechnologies, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Adamovskaya E.N., Research Assistant, Center for diagnosis and treatment of pulmonary mycobacteriosis Diagnosis and Treatment of Pulmonary Mycobacterioses, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Shmelev E.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Differential Diagnostics of Tuberculosis and Extracorporeal Treatment, Diagnosis and Treatment of Pulmonary Mycobacterioses, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Eremeev V.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Department of Immunology, Diagnosis and Treatment of Pulmonary Mycobacterioses, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

Поступила 26.09.2023
Принята к печати 08.10.2023

Received 26.09.2023
Accepted 08.10.2023