

© МАЛЯРЧИКОВ А. В., ШАПОВАЛОВ К. Г.

УДК 616-092

DOI: 10.20333/25000136-2022-1-72-76

Роль матричной металлопротеиназы-2 и альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-2 в развитии критического состояния у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1

А. В. Малярчиков, К. Г. Шаповалов

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить роль матричной металлопротеиназы-2 (ММР-2) и альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-2 (IL-2 Ra; sCD25) в развитие критического состояния у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1.

Материал и методы. Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Возраст пациентов составил 52 [38; 67] года. Мужчины составляли 48 %, а женщины – 52 %. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя наборы для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 и Human Vascular Inflammation Panel 1 Beckman Coulter (США), определяли плазменную концентрацию молекул ММР-2 и IL-2 Ra (sCD25).

Результаты. Установили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 плазменная концентрация ММР-2 и sCD25 увеличивалась в 2 и 2,5 раза соответственно.

Заключение. Статистически значимое увеличение концентрации ММР-2 и IL-2 Ra у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1 свидетельствует о возникновении провоспалительных условий для развития критического состояния, а также вовлечении в каскад адаптивных иммунных реакций компонентов негативной регуляции Т-клеточного ответа, что ассоциировано с тяжестью состояния.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1, ММР-2, IL-2 Ra, системное воспаление, полиорганная недостаточность, пневмония.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Малярчиков АВ, Шаповалов КГ. Роль матричной металлопротеиназы-2 и альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-2 в развитии критического состояния у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(1):72-76. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-72-76

The role of matrix metalloproteinase-2 and interleukin-2 receptor alpha subunit in development of critical condition in pneumonia patients with influenza (H1N1)

A. V. Malyarchikov, K. G. Shapovalov

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research. To assess the role of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and the alpha subunit of the interleukin-2 receptor (IL-2 Ra) in development of critical illness in pneumonia patients with underlying influenza A (H1N1).

Material and methods. A total of 85 patients with pneumonia associated with influenza A (H1N1) were examined. Among them, 30 patients suffered from severe pneumonia while 55 had non-severe pneumonia. The mean age of the patients amounted to 52 [38; 67]. The group was constituted by 48 % male and 52 % female patients. The diagnosis of influenza A / H1N1 was confirmed by positive PCR test results. The CURB / CRB-65 scales were used to diagnose and assess the severity of pneumonia; this was also performed using SMART-COP, the Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Community-acquired pneumonia in adults", 2019 and the IDSA / ATS criteria (pneumonia was considered severe in presence of one major or three minor criteria). Plasma concentration of MMP-2 and IL-2 Ra molecules (sCD25) was measured through flow cytometry with the Beckman Coulter analyser (USA) using LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 and Human Vascular Inflammation Panel 1 Beckman Coulter (USA) multiplex assay kits.

Results. It was established that patients with severe pneumonia and underlying influenza A (H1N1) had plasma concentration of MMP-2 and sCD25 increased 2-fold and 2.5-fold, respectively.

Conclusion. Statistically significant increase in the concentration of MMP-2 and IL-2 Ra in pneumonia patients with underlying influenza A (H1N1) indicates the occurrence of proinflammatory conditions for the development of a critical state, as well as the involvement of negative regulation components of the T-cell response into the cascade of adaptive immune responses, which is associated with severity of the condition.

Key words: influenza A (H1N1), MMP-2, IL-2 Ra, systemic inflammation, multiple organ failure, pneumonia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Malyarchikov AV, Shapovalov KG. The role of matrix metalloproteinase-2 and interleukin-2 receptor alpha subunit in development of critical condition in pneumonia patients with influenza (H1N1). *Siberian Medical Review.* 2022;(1):72-76. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-72-76

Введение

Одной из причин высокой летальности среди пациентов, находящихся в критическом состоянии, является органная дисфункция [1]. Известно, что системное воспаление – один из ведущих патофизиологических механизмов развития органной дисфункции у данной категории пациентов, в том числе при пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1 [1]. При этом современная медицина критических состояний активно развивается, благодаря достижениям в таких фундаментальных областях, как патофизиология, молекулярная биология, молекулярная иммунология, эпигенетика. Изучение роли отдельных молекулярных структур в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, лежащих в основе патогенеза критических состояний, является актуальным научным направлением и представляет интерес [2, 3]. Одними из таких структур являются матриксная металлопротеиназа-2 (ММР-2) и белок из группы дифференцировочных антигенов лейкоцитов (CD25), являющийся альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-2 (IL-2 Ra).

Матриксная металлопротеиназа-2 (Matrix metalloproteinase 2, ММР-2), коллагеназа IV типа или желатиназа А представляет собой цинк – зависимую эндопептидазу, синтезируемую в форме зимогена. Активация про-ММР-2 также наблюдается при сложной передаче сигналов, индуцированной белками экстрацеллюлярного матрикса, такими как остеопонтин, различными цитокинами, например IL-8, в эндотелиальных клетках и другими факторами [4, 5]. Основная функция – расщепление белков внеклеточного матрикса. Он протеолитически переваривает желатин (денатурированный коллаген) и коллаген типов IV, V, VII, IX и X. Физиологически ММР-2 в координации с другими ММР играет роль в событиях ремоделирования нормальной ткани, таких как эмбриональное развитие, ангиогенез, овуляция, инволюция молочных желез и заживление ран. Кроме того, матриксные металлопротеиназы служат маркером активации клеток [4]. При этом, после активации, иммунные клетки пролиферируют и многочисленные мембранные белки, в том числе CD25, протеолитически отщепляются с поверхности мембраны при участии металлопротеиназы-2 (ММР-2) с образованием растворимой формы sCD25 [6].

CD25 – трансмембранный белок типа I, присутствующий на активированных Т-клетках, активированных В-клетках, тимоцитах, миелоидных предшественниках и олигодендроцитах [7]. CD25 представляет собой альфа-цепь тримерного рецептора IL-2 (IL-2 Ra) и считается наиболее заметным маркером клеточной активации. Он конститутивно экспрессируется на поверхности нескольких субпопуляций

лимфоцитов периферической крови, таких как регуляторные и покоящиеся Т-клетки памяти, однако, после стимуляции комплекса TCR/CD3 его экспрессия активируется и уровень CD25 остается повышенным в течение 24 часов [8]. Играя ключевую роль во взаимодействии с IL-2, CD25, с одной стороны, приводит к активации лимфоцитов и дальнейшей продукции IL-2, при этом, с другой стороны, одна из функций CD25 секвестрация рецептора у эффекторных Т-клеток, проявляя супрессивную активность. Кроме того, некоторые цитокины, выделяемые моноцитами и макрофагами, а также другие агенты, запускающие активацию Т-клеток, способны индуцировать экспрессию CD25 [8]. Интерес представляет изучение роли в ММР-2 и IL-2 Ra развитии системного воспалительного ответа у пациентов в критическом состоянии, в частности, у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1.

Цель исследования. Оценить вклад матриксной металлопротеиназы-2 (ММР-2) и альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-2 (IL-2 Ra; sCD25) в развитие критического состояния у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1.

Материал и методы

Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России России (протокол № 81 от 28.10.2016). Возраст пациентов составил 52 [38; 67] года. Мужчины составляли 48 %, а женщины – 52 %. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Забор венозной крови в объеме 5 мл осуществляли на 2-е сутки от момента госпитализации в стационар по общепринятой методике в вакутейнеры с антикоагулянтом, плазму получали центрифугированием при 3 тысячах оборотов. Методом проточной

цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя наборы для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 и Human Vascular Inflammation Panel 1 Beckman Coulter (США), определяли плазменную концентрацию молекул MMP-2 и sCD25 (IL-2 Ra).

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3). Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p .

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация MMP-2 увеличивалась в 2 раза ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой и составляла 128,50 (80,25; 246,25) нг/мл (табл. 1). Установлено, что у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация MMP-2 увеличивалась в 1,3 раза ($p=0,023$) по сравнению с контрольной группой и составляла 86,50 (55,15; 206,25) нг/мл (табл. 1). При этом, у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация MMP-2 увеличивалась в 1,5 раза ($p=0,012$) относительно больных нетяжелой пневмонией (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация MMP-2 у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1 (Me (Q1; Q3))

Table 1

MMP-2 concentration in patients with pneumonia with influenza A/H1N1 (Me (Q1; Q3))

Показатель	Тяжелая пневмония (n-30)	Нетяжелая пневмония (n-55)	Здоровые (n-15)
MMP-2 нг/мл	128,50 (80,25; 246,25) $p=0,001$ $p_1=0,012$	86,50 (55,15; 206,25) $p=0,023$	64,25 (56,25; 79,58)

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми; p_1 – статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжелой пневмонией и группой пациентов с тяжелой пневмонией.

Note: p – statistical significance of differences compared with healthy; p_1 – statistical significance of differences between the group of patients with non-severe pneumonia and the group of patients with severe pneumonia.

При исследовании молекулы sCD25 (IL-2 Ra) установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация sCD25 увеличивалась в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой

и составляла 1336,99 (791,04; 2003,54) пг/мл ($p=0,001$) (табл. 2). Установлено, что у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация sCD25 увеличивалась в 1,9 раза ($p=0,002$) относительно здоровых и составляла 1046,44 (501,19; 1672,93) пг/мл (табл. 2). При этом, у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация sCD25 (IL-2 Ra) увеличивалась на 22 % относительно больных нетяжелой пневмонией ($p=0,031$).

Таблица 2

Концентрация sCD25 (IL-2 Ra) у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1 (Me (Q1; Q3))

Table 2

sCD25 (IL-2 Ra) concentration in patients with pneumonia with influenza A/H1N1 (Me (Q1; Q3))

Показатель	Тяжелая пневмония (n-30)	Нетяжелая пневмония (n-55)	Здоровые (n-15)
sCD25 (IL-2 Ra) пг/мл	1336,99 (791,04; 2003,54) $p=0,001$ $p_1=0,031$	1046,44 (501,19; 1672,93) $p=0,002$	545,23 (229,10; 811,95)

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми; p_1 – статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжелой пневмонией и группой пациентов с тяжелой пневмонией.

Note: p – statistical significance of differences compared with healthy; p_1 – statistical significance of differences between the group of patients with non-severe pneumonia and the group of patients with severe pneumonia.

Системный каскад про- и противовоспалительных реакций является одним из ведущих патофизиологических механизмов развития критического состояния вследствие повреждения или инфекции [2]. В основе молекулярно-клеточных взаимодействий лежит сигналинг, посредством вовлечения в процесс врожденных и адаптивных иммунных реакций. В настоящее время идентифицированы различные сигнальные пути и молекулярные структуры, задействованные в реализации адапционных иммунных процессов. Матричная металлопротеиназа-2 (MMP-2) и альфа-субъединица рецептора IL-2 (IL-2 Ra) активно вовлечены в процесс активации Т-клеток и могут выступать потенциальными биомаркерами [4, 8]. Матричная металлопротеиназа-2 активно участвует в расщеплении многочисленного пула белков внеклеточного матрикса, тем самым вовлекаясь в регуляцию ряда физиологических и патофизиологических реакций. Показана роль MMP-2 при различной инфекционной и неинфекционной патологии [9, 10]. Кроме того, продемонстрировано участие MMP-2 в процессинге и модуляции функций многих

вазоактивных провоспалительных молекул, включая аденомедуллин, эндотелин-1, кальцитонин-ген родственный пептид, хемотаксический белок 2 гранулоцитов/LPS-индуцированный хемокин CXC, IGFBP-3, IL-1 β , белков S100A8 и S100A9 [4], тем самым поддерживая системный воспалительный ответ. Так, белки S100A8 и S100A9, выступая в качестве молекулярных паттернов, ассоциированными с повреждениями (DAMPs), посредством взаимодействия с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE), активируют сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAP-киназы) и ядерного транскрипционного фактора NF- κ B, инициируя синтез провоспалительных цитокинов, что индуцирует провоспалительный каскад [11]. Мы зафиксировали статистически значимое увеличение плазменной концентрации матриксной металлопротеиназы-2 у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, ассоциированное с тяжестью заболевания. Такая динамика наблюдается при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием воспалительного ответа [12,13]. Что на наш взгляд, с одной стороны, отражает вклад в процесс системного воспалительного ответа адаптивных иммунных реакций, с другой стороны, участвуя в образовании ряд молекулярных структур, MMP-2 вносит существенный вклад в инициацию и поддержание системного воспалительного ответа.

Растворимая форма CD25 - sCD25, являясь компонентом гетеротримерного рецептора IL-2, состоящего из цепей α (IL-2R α , CD25), β (IL-2R β , CD122) и γ (IL-2R γ , CD 132), протеолитически отщепляясь от поверхности клеточной мембраны вносит вклад в регуляцию иммунных реакций и служит маркером активации Т-клеток [14]. Кроме того, именно компонент IL-2R α делает рецептор IL-2R высокоаффинным к IL-2, тогда как цепи IL-2R β и IL-2R γ не являются уникальными для IL-2R и являются компонентами рецепторов других цитокинов семейства цитокинов IL-2 [14]. Ранняя активация Т-клеток через комплекс Т-клеточный рецептор (TCR)/CD3 приводит к появлению нескольких сигнальных путей, что в конечном итоге приводит к ядерной локализации транскрипционных факторов NF-AT, NF- κ B и AP1 необходимых для экспрессии гена IL-2 [14, 15]. IL-2 представляет собой плейотропный цитокин, который, как было установлено, играет ключевую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа [8]. Его многочисленные функции включают стимуляцию пролиферации активированных Т-клеток (линии CD4-, CD8-, CD4-CD8+, CD4+ и CD8+), пролиферацию и синтез иммуноглобулинов активированными В-клетками, генерацию, пролиферацию и активацию NK-клеток, дифференцировку и поддержание FoxP3+, CD4+, CD25+, Т-регуляторных клеток

и активацию индуцированной гибели клеток за счет увеличения транскрипции и экспрессии Fas-лиганда (Fas-L) на CD4+ Т-клетках [16]. Нами выявлено статистически значимое увеличение плазменной концентрации sCD25 у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, ассоциированное с тяжестью заболевания. Такая динамика характерна для различных заболеваний, сопровождающихся развитием воспалительного ответа [6], в том числе для пациентов, находящихся в критическом состоянии [17]. На наш взгляд, увеличение концентрации sCD25 у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, с одной стороны, отражает генерацию Т-клеточного адаптивного иммунного ответа, с другой стороны, sCD25, являясь высокоаффинной составляющей рецептора IL-2R, способствует вовлечению сигнальных путей IL-2/IL-2R, контролирующей иммунные реакции за счет поддержания функции регуляторных Т-клеток, что отражает вовлечение в процесс системного воспалительного ответа отрицательных иммунологических регуляторов с инициацией компенсаторного противовоспалительного ответа, когда иммуносупрессия еще не выражена, но регулирующие механизмы уже вовлечены в процесс.

Заключение

Статистически значимое увеличение концентрации MMP-2 и IL-2 R α у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1 свидетельствует о возникновении провоспалительных условий для развития критического состояния, а также вовлечении в каскад адаптивных иммунных реакций компонентов негативной регуляции Т-клеточного ответа, что ассоциировано с тяжестью состояния.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Литература / References

1. Романова ЕН, Серебрякова ОМ, Говорин АВ, Филев АП. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;(1):107-116. [Romanova EN, Serebryakova OM, Govorin AV, Filev AP. Multiple organ dysfunction in patients with influenza H1N1/09 complicated by pneumonia. *The Transbaikalian Medical Bulletin*, 2017;(1):107-116. (In Russian)]
2. Черешнев ВА, Гусев ЕЮ. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012;14(1-2):9-20. [Chereshnev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*. 2012;14(1-2):9-20. (In Russian)] DOI: 0.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20

3. Ханова МЮ, Григорьев ЕВ. Роль рецепторов PD-1 и PD-L1 в развитии системного воспалительного ответа и методы иммуноадьювантной терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23(3):76-83. [Khanova MYu, Grigoryev EV. Roles of PD-1 and PD-L1 receptors in the development of systemic inflammatory response and immunoadjuvant therapy. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(3):76-83. (In Russian)] DOI: 10.21688/1681-3472-2019-3-76-83

4. Hardy E, Hardy-Sosa A, Fernandez-Patron C. MMP-2: is too low as bad as too high in the cardiovascular system? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018;315(5):1332-1340. DOI: 10.1152/ajpheart.00198.2018

5. Uchide N, Obatake K, Yamada R, Sadanari H, Matsubara K, Murayama T, Ohyama K. Regulation of Matrix Metalloproteinases-2 and -9 Gene Expression in Cultured Human Fetal Membrane Cells by Influenza Virus Infection. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2016;39(12):1912-1921. DOI: 10.1248/bpb.b16-00093. PMID: 27904034

6. Downes K, Marcovecchio ML, Clarke P, Cooper JD, Ferreira RC, Howson JM, Jolley J, Nutland S, Stevens HE, Walker NM, Wallace C, Dunger DB, Todd JA. Plasma concentrations of soluble IL-2 receptor α (CD25) are increased in type 1 diabetes and associated with reduced C-peptide levels in young patients. *Diabetologia*. 2014;(57):366-372. DOI: 10.1007/s00125-013-3113-8

7. Triplett TA, Curti BD, Bonafede PR, Miller WL, Walker EB, Weinberg AD. Defining a functionally distinct subset of human memory CD4+ T cells that are CD25POS and FOXP3NEG. *European Journal of Immunology*. 2012; 42 (7):1893-1905. DOI: 10.1002/eji.201242444

8. Bajnok A, Ivanova M, Rigó J Jr, Toldi G. The Distribution of Activation Markers and Selectins on Peripheral T Lymphocytes in Preeclampsia. *Mediators of Inflammation*. 2017;(2017):8045161. DOI:10.1155/2017/8045161

9. Toujani S, Mehiri N, Hamzaoui K, Hadded H, Ben Salah N, Mjid M, Ouahchi Y, Louzir B, Daghfous J, Cherif J, Beji M. Role of metalloproteinases MMP-2 in asthma. *La Tunisie Medicale*. 2016;94(6):167-171.

10. Hughes BG, Schulz R. Targeting MMP-2 to treat ischemic heart injury. *Basic Research in Cardiology*. 2014;109(4):424. DOI: 10.1007/s00395-014-0424-y

11. Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, Pan F. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*. 2020; (88): 106948. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106948

12. Larkin CM, Hante NK, Breen EP, Tomaszewski KA, Eisele S, Radomski MW, Ryan TA, Santos-Martinez MJ. Role of matrix metalloproteinases 2 and 9, toll-like receptor 4 and platelet-leukocyte aggregate

formation in sepsis-associated thrombocytopenia. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196478. DOI: 10.1371/journal.pone.0196478. PMID: 29734352; PMCID: PMC5937753

13. Phillips TM, Fadia M, Lea-Henry TN, Smiles J, Walters GD, Jiang SH. MMP2 and MMP9 associate with crescentic glomerulonephritis. *Clinical Kidney Journal*. 2017;10(2):215-220. DOI: 10.1093/ckj/sfw111. Epub 2016 Dec 26

14. Damoiseaux J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2020;(218):108515. DOI:10.1016/j.clim.2020.108515

15. Zhou Y, Zhang Y, Johnson A, Venable A, Griswold J, Pappas D. Combined CD25, CD64, and CD69 biomarker panel for flow cytometry diagnosis of sepsis. *Talanta*. 2019;(191):216-221. DOI:10.1016/j.talanta.2018.08.058

16. Литвинова ЛС, Гуцол АА, Сохоневич НА, Кофанова КА, Хазиахматова ОГ, Шуплецова ВВ, Кайгородова ЕВ, Гончаров АГ. Основные поверхностные маркеры функциональной активности т-лимфоцитов. *Медицинская иммунология*. 2014;16(1):7-26. [Litvinova LS, Gutsol AA, Sokhonevich NA, Kofanova KA, Khaziakhmatova OG, Shupletsova VV, Kaigorodova EV, Goncharov AG. Basic surface markers of functional activity t-lymphocytes. *Medical Immunology (Russia)*. 2014;16(1):7-26. (In Russian)] DOI: 10.15789/1563-0625-2014-1-7-26

17. Von Bahr Greenwood T, Palmkvist-Kaijser K, Chiang SC, Tesi B, Bryceson YT, Hjelmqvist H, Henter JI. Elevated ferritin and soluble CD25 in critically ill patients are associated with parameters of (hyper) inflammation and lymphocyte cytotoxicity. *Minerva Anestesiologica*. 2019;85(12):1289-1298. DOI:10.23736/S0375-9393.19.13534-1

Сведения об авторах

Малыарчиков Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Шаповалов Константин Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Author information

Andrey V. Malyarchikov, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Konstantin G. Shapovalov, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Дата поступления 01.11.2021

Дата рецензирования 29.11.2021

Принята к печати 21.12.2021

Received 01 November 2021

Revision Received 29 November 2021

Accepted 21 December 2021