

Клиническое значение уровней растворимых рецепторов CD11b и CD163 в моче при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Егорова О.Н.^{1,2}, Дацина А.В.¹, Тарасова Г.М.¹, Самаркина Е.Ю.¹,
Никишина Н.Ю.¹, Глухова С.И.¹, Диатроптов М.Е.¹, Авдеева А.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — оценить диагностическую значимость уровней растворимых рецепторов CD11b и CD163 в моче (U-CD11b и U-CD163) у пациентов с системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ).

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 48 пациентов (21 мужчина и 27 женщин, медиана возраста — 52 [31; 67] года) с достоверным диагнозом АНЦА-СВ: у 38 больных верифицирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА), у 8 — микроскопический полиангиит (МПА) и у 2 — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Больные были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли пациенты с АНЦА-СВ без поражения почек (n=25), во 2-ю — с АНЦА-СВ с поражением почек (n=23). 3-ю группу (группа сравнения) составили 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин, медиана возраста — 34 [29,0; 43,4] года) с системной красной волчанкой (СКВ) с достоверным поражением почек. Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов диагностики.

Уровни U-CD11b и U-CD163 оценивали с помощью наборов для иммуноферментного анализа ELH-ITGAM-1 для CD11b человека; DC1630 для CD163 человека (Китай). Референсные значения U-CD11b и U-CD163 были установлены по 95-му процентилю у добровольцев без аутоиммунных заболеваний и составили 5,7 и 41,4 нг/мл соответственно. У 10 пациентов (2 — с ГПА, 1 — с МПА и 7 — с СКВ) проведена прижизненная морфологическая верификация гломерулонефрита (ГН).

Результаты и обсуждение. У 36 пациентов (у 23 — с АНЦА-СВ и у 13 — с СКВ) выявлен ГН. Уровень U-CD11b у 8 (61,5%) пациентов с СКВ был значимо выше, чем у 22 (46%) с АНЦА-СВ (медиана соответственно — 8,2 [4,5; 11,1] и 5,1 [2,7; 8,1] нг/моль; p=0,02). В то же время уровень U-CD163 у 13 (48%) пациентов с АНЦА-СВ был выше (медиана — 29,8 [3,5; 159,1] нг/моль), чем у 6 (46,1%) с СКВ (22,6 [12,7; 148,5] нг/моль), p=0,04. Повышение концентрации U-CD11b значимо чаще определялось у больных СКВ и пациентов с АНЦА-СВ с поражением почек, чем у пациентов с АНЦА-СВ без поражения почек (в 61,5; 56,5 и 36% случаев соответственно; p=0,001), причем максимальный уровень отмечался в 3-й группе (медиана — 8,2 [4,5; 11,1] нг/моль). Повышенный уровень U-CD163 чаще выявлялся в 3-й и 2-й группах, чем в 1-й (46,1%, p=0,009; 43,4%, p=0,025 и 12% случаев соответственно), наиболее высоким этот показатель был во 2-й группе (медиана — 34,9 [9,3; 159,1] нг/моль). Однако статистически значимых различий в группах по частоте повышения концентраций U-CD11b и U-CD163 не наблюдалось. В 1-й группе также отмечено увеличение содержания U-CD11b (36% случаев) и U-CD163 (12%). Повышенные значения биомаркеров ассоциировались с увеличением активности заболеваний, но не с морфологическими классами ГН при АНЦА-СВ и СКВ.

Заключение. Уровни U-CD11b и U-CD163, вероятно, могут отражать выраженность воспалительных изменений почек у больных АНЦА-СВ и СКВ. Необходимы дальнейшие исследования для определения диагностической значимости данных показателей.

Ключевые слова: АНЦА-васкулиты; системная красная волчанка; гломерулонефрит; биомаркеры; макрофаги; CD163 в моче; CD11b в моче.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для цитирования: Егорова ОН, Дацина АВ, Тарасова ГМ, Самаркина ЕЮ, Никишина НЮ, Глухова СИ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. Клиническое значение уровней растворимых рецепторов CD11b и CD163 в моче при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Современная ревматология. 2025;19(5):26–33. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-26-33>

Clinical significance of urinary soluble CD11b and CD163 receptor levels in ANCA-associated vasculitides

Egorova O.N.^{1,2}, Datsina A.V.¹, Tarasova G.M.¹, Samarkina E.Yu.¹, Nikishina N.Yu.¹,
Glukhova S.I.¹, Diatroptov M.E.¹, Avdeeva A.S.¹, Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²M.V. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²61/2, Schepkina Street, Moscow 129110, Russia;
³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective. To assess the diagnostic value of urinary soluble CD11b and CD163 receptor levels (U-CD11b and U-CD163) in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides (AAV).

Material and methods. This cross-sectional study included 48 patients (21 men, 27 women; median age 52 [31; 67] years) with a confirmed diagnosis of AAV: granulomatosis with polyangiitis (GPA) in 38, microscopic polyangiitis (MPA) in 8, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in 2. Patients were stratified into two groups: Group 1, AAV without kidney involvement (n=25); Group 2, AAV with kidney involvement (n=23). A comparison Group 3 comprised 13 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and biopsy-proven kidney involvement (4 men, 9 women; median age 34 [29.0; 43.4] years). All patients underwent standard clinical, laboratory, and instrumental evaluations.

U-CD11b and U-CD163 were measured by ELISA using kits ELH-ITGAM-1 (human CD11b) and DC1630 (human CD163) (China). Reference values for U-CD11b and U-CD163, established as the 95th percentile in volunteers without autoimmune disease, were 5.7 and 41.4 ng/mL, respectively. In 10 patients (2 with GPA, 1 with MPA, and 7 with SLE) glomerulonephritis (GN) was verified by vital renal biopsy.

Results and discussion. GN was identified in 36 patients (23 with AAV, 13 with SLE). U-CD11b level was significantly higher in 8 (61.5%) SLE patients than in 22 (46%) AAV patients (median 8.2 [4.5; 11.1] and 5.1 [2.7; 8.1] ng/mol, respectively; $p=0.02$). Conversely, U-CD163 level was higher in 13 (48%) AAV patients (median 29.8 [3.5; 159.1] ng/mol) than in 6 (46.1%) SLE patients (22.6 [12.7; 148.5] ng/mol), $p=0.04$. Elevated U-CD11b was detected more frequently in SLE and in AAV with kidney involvement than in AAV without kidney involvement (61.5%, 56.5%, and 36%, respectively; $p=0.001$), with the highest median in Group 3 (median 8.2 [4.5; 11.1] ng/mol). Elevated U-CD163 was more frequent in Groups 3 and 2 than in Group 1 (46.1%, $p=0.009$; 43.4%, $p=0.025$; and 12%, respectively), with the highest median in Group 2 (34.9 [9.3; 159.1] ng/mol). However, between-group differences in the frequencies of elevated U-CD11b and U-CD163 were not statistically significant. In Group 1, increases in U-CD11b (36% of cases) and U-CD163 (12%) levels were also observed. Elevated biomarker levels were associated with higher disease activity but not with GN morphological classes in AAV or SLE.

Conclusion. U-CD11b and U-CD163 levels may reflect the severity of renal inflammatory involvement in patients with AAV and SLE. Further studies are needed to determine the diagnostic utility of these biomarkers.

Keywords: ANCA-associated vasculitis; systemic lupus erythematosus; glomerulonephritis; biomarkers; macrophages; urinary CD163; urinary CD11b.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For citation: Egorova ON, Datsina AV, Tarasova GM, Samarkina EYu, Nikishina NYu, Glukhova SI, Diatroptov ME, Avdeeva AS, Lila AM. Clinical significance of urinary soluble CD11b and CD163 receptor levels in ANCA-associated vasculitides. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(5):26–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-26-33>

Некротизирующий системный васкулит (СВ) с вовлечением преимущественно сосудов мелкого калибра, опосредованный антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), — группа тяжелых полиорганных иммуновоспалительных заболеваний, включающих гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. При АНЦА-ассоциированном СВ (АНЦА-СВ) эпитопами мишенями являются миелопероксидаза (МПО) и протеиназа 3 (ПР3). Зачастую, при изолированном поражении ЛОР-органов и/или глаз (при локальной форме ГПА и ЭГПА), АНЦА к этим антигенам не удается обнаружить [2, 3]. В то же время АНЦА могут определяться при других заболеваниях, инфекциях, приеме ряда лекарственных средств и др. [4], что затрудняет верификацию первичных васкулитов.

АНЦА-СВ является основной причиной развития быстропрогрессирующего малоиммунного (pauci-immune) гломерулонефрита (ГН). Этот тип нефрита имеет отличительные черты: полулуния наблюдаются более чем в половине клубочков и часто ассоциированы с некрозом капиллярных петель, что нередко приводит к быстрому (в течение недель или месяцев) снижению почечной функции вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности [1, 5–7].

Установить активность заболевания и оценить эффективность проводимой терапии по клиническим критериям часто не представляется возможным. Так, протеинурия и гематурия могут персистировать после достижения ремиссии, что затрудняет дифференциальную диагностику активного ГН и хронического необратимого повреждения почек у пациентов с АНЦА-СВ [8]. В то же время повышение уровня креатинина в крови часто отмечается уже на этапе необратимой

утраты функции почек [9]. В ряде работ продемонстрировано, что антитела к МПО (аМПО) ассоциируются с более серьезным нарушением функции почек в 70–95% случаев, а антитела к ПР3 (аПР3) — в 50–78% [10–12]. Вместе с тем наличие аПР3 указывает на более высокий риск рецидива [13], что еще больше увеличивает вероятность снижения функции почек. Специфическим предиктором развития ГН является двукратное повышение уровня АНЦА [14]. Стойкая положительная реакция при определении аМРО, а также смена негативного результата теста на положительный ассоциируются с рецидивом заболевания [15]. При этом концентрация АНЦА может не коррелировать с активностью заболевания: у небольшого числа пациентов с поражением почек при АНЦА-СВ не удается выявить АНЦА [16].

«Золотым стандартом» диагностики АНЦА-СВ и АНЦА-ассоциированного ГН (АНЦА-ГН) остается прижизненное морфологическое исследование почки, которое настоятельно рекомендуется всеми экспертами, но не всегда выполнимо, кроме того, нередко имеются неспецифические признаки васкулита, что затрудняет верификацию диагноза [17]. Пациенты с рецидивирующим АНЦА-ГН подвержены наибольшему риску неблагоприятных исходов, что подчеркивает необходимость ранней диагностики и незамедлительного назначения иммуносупрессивной терапии и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [18]. В связи с этим остается актуальным поиск информативных биомаркеров, поскольку традиционные лабораторные исследования (например, определение СРБ, СОЭ, уровня креатинина в сыворотке крови, анализ мочи и др.) обладают недостаточной чувствительностью для мониторинга активности заболевания и повреждения почек [7, 19].

К таким неинвазивным показателям относится растворимый CD163-рецептор — фагоцитотоксический белок, выделяемый при активации макрофагов M2-типа [20, 21], обнаруженный в моче, который, по-видимому, может быть многообещающим маркером активного АНЦА-ГН [22, 23]. В экспериментальных работах показано, что макрофаги способствуют образованию малоиммунного ГН у мышей [24]. Это было подтверждено при иммуногистохимическом исследовании почки у пациентов с ранней стадией АНЦА-ГН, у которых выявлена избирательная локализация CD163(+) в неизмененных и измененных (в местах фибриноидного некроза) клубочках [25].

Относительно недавно в моче пациентов с волчаночным нефритом (ВН) и АНЦА-ГН обнаружен повышенный уровень CD11b [26], который принадлежит к семейству лейкоцитарных β_2 -интегринов CD11c/CD18 ($\alpha X\beta_2$) [27]. Он активно экспрессируется на нейтрофилах и моноцитах, играет важную роль в их активации, фагоцитозе и гибели клеток. Наличие активного CD11b на дендритных клетках препятствует полной активации Т-клеток и считается маркером созревания NK-клеток. CD11b регулирует передачу сигналов от В-клеточного рецептора, индуцирует апоптоз аутореактивных В-клеток и подавляет активацию других иммунных клеток, предотвращая развитие аутоиммунных заболеваний [27]. Во время активации лейкоцитов Mac-1 (интегрин $\alpha M/\beta_2$, CD11b) может быть «сброшен» с поверхности клеток посредством протеолитического расщепления с помощью различных ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП), и затем расщепленный sCD11b (фрагмент CD11b) попадает во внеклеточную среду [28]. Поскольку при АНЦА-ГН фильтрационная функция нарушена, CD11b может проникать через гломерулярный фильтр и выводиться с мочой [29].

Цель исследования — оценить диагностическую значимость уровней растворимых рецепторов CD11b и CD163 в моче (U-CD11b и U-CD163) у пациентов с АНЦА-СВ.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 48 пациентов (21 мужчина и 27 женщин, медиана возраста — 52 [31; 67] года) с достоверным диагнозом АНЦА-СВ (38 — с ГПА, 8 — с МПА, 2 — с ЭГПА). Диагноз АНЦА-СВ был установлен в соответствии с классификационными критериями ACR (American College of Rheumatology) 2022 г. [30–32]. Больные были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли пациенты с АНЦА-СВ без поражения почек ($n=25$), во 2-ю — с АНЦА-СВ с поражением почек ($n=23$). Группу сравнения составили 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин, медиана возраста — 34 [29,0; 43,4] года) с диагнозом СКВ с достоверным поражением почек в соответствии с критериями SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) 2012 г. [33]. Из исследования были исключены пациенты, не отвечавшие критериям для верификации диагноза АНЦА-СВ и СКВ. Все больные наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с апреля 2022 г. по июль 2024 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

При включении пациентов в анализ изучали первичную медицинскую документацию. У больных с АНЦА-СВ рассчитывали Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS, версия 3; BVAS

≥ 3 балла соответствовал высокой активности заболевания) и индекс повреждения (ИП) при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI). У пациентов с СКВ определяли индекс активности SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) и ИП SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index).

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов диагностики. Для оценки характера и тяжести поражения почек определяли уровень сывороточного креатинина, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EPI и соотношение альбумин/креатинин. Диагностику хронической болезни почек и острого почечного повреждения проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2024), а также Национальной ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России (2021). Клиническим эквивалентом быстро прогрессирующего ГН считали сочетание мочевого синдрома с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (нарастание уровня креатинина сыворотки ≥ 2 раза менее чем за 3 мес). У 10 пациентов (у 2 — с ГПА, у 1 — с МПА и у 7 — СКВ) проводилась прижизненная морфологическая верификация ГН.

Характеристика пациентов при включении в исследование представлена в табл. 1. Во всех группах преобладали женщины (в соотношении 1:1,2–2). Пациенты с СКВ были моложе на момент дебюта заболевания и имели большую его длительность ($p=0,01$). При АНЦА-СВ в 83,3% случаев выявлены АНЦА, преимущественно aPP3 (64,5%). У 48% пациентов с наличием АНЦА (у 15 — с ГПА и у 8 — с МПА) диагностирован ГН (см. табл. 1). Значимое изменение соотношения альбумин/креатинин чаще встречалось при СКВ ($p=0,004$). Показатели BVAS и VDI были выше при ГПА (медиана — 6 [0; 8] и 2 [1; 3,5]) и ниже — при МПА (4 [0; 9] и 1 [0; 3]) и ЭГПА (3 [0; 7,5] и 1 [0; 2,5] соответственно). У пациентов с СКВ индекс SLEDAI-2K составлял ≥ 6 , что соответствовало средней и высокой степени активности заболевания, медиана ИП SLICC — 2 [1; 4]. Все пациенты получали глюкокортикоиды — ГК (медиана дозы — 15 [8,0; 19] мг/сут), больше половины (56,2% — с АНЦА-СВ и 54% — с СКВ) — иммунодепрессанты и более четверти (35,4% — с АНЦА-СВ и 46,1% — с СКВ) — ГИБП.

Образцы мочи центрифугировали при 3000g в течение 10 мин при 4 °C, надосадочную жидкость хранили при -80 °C до использования. Содержание CD11b и CD163 в моче, разбавленной в 1–20 раз по сравнению с исходной концентрацией, оценивали с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ELH-ITGAM-1 для CD11b человека; DC1630 для CD163 человека, Китай). Для вычисления соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи содержание альбумина определяли с помощью нефелометрии (U-Alb), а креатинина — колориметрическим методом (U-Cr). Уровни U-CD11b, U-CD163 и U-Alb были нормализованы по отношению к U-Cr. Референсные уровни U-CD11b и U-CD163 установлены по 95-му процентилю добровольцев без аутоиммунных заболеваний и составили 5,7 и 41,4 нг/мл соответственно.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов с АНЦА-СВ и СКВ (n=63)
Table 1. Characteristics of patients with AAV and SLE (n=63)

Показатель	АНЦА-СВ (n=48)	СКВ (n=13)
Пол, n (%): мужской женский	21 (43,7) 27 (56,2)	4 (31) 9 (69,2)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	52 [31; 67]	34 [29,0; 43,4]
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [22; 59]	29 [22,0; 37,2]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29 [16;53]	63 [31; 153,5]
Диагноз, n (%): ГПА МПА ЭГПА	38 (79,1) 8 (16,6) 2 (4,1)	— — —
АНЦА, n (%), в том числе: аПРЗ аМПО аПРЗ + аМПО отсутствуют	40 (83,3) 31 (64,5) 8 (16,6) 1 (2) 8 (16,6)	— — — — —
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25-й;75-й перцентили]	85,5 [69,7; 104,4]	85,5 [70,4; 164,3]
Альбумин/креатинин, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,6 [0; 20,6]	20 [9,8; 322]
ГН, n (%)	23 (48)	13 (100)
BVAS, Ме [25-й; 75-й перцентили] VDI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [1,0; 7,5] 2,0 [1,0; 3,7]	— —
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили] ИП SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	— —	11 [8; 16,5] 2 [1; 4]
Прижизненная биопсия почки, n (%)	3 (6,2)	7 (54)
Терапия: безмедикаментозная ремиссия, n (%) ГК, n (%) ЦФ, n (%) Кумулятивная доза ЦФ, г, Ме [25-й; 75-й перцентили] РТМ, n (%) Кумулятивная доза РТМ, г, Ме [25-й; 75-й перцентили] ММФ, n (%) АЗА, n (%) МТ, n (%)	0 48 (100) 11 (23) 1,6 [0,8; 2,0] 17 (35,4) 4,0 [3,0; 8,4] 7 (14,5) 5 (10,4) 4 (8,3)	0 13 (100) 4 (31) 3 [2; 4,5] 6 (46,1) 3,0 [1; 4,5] 2 (15,3) 1 (7,6) —

Примечание. ЦФ — циклофосфамид; РТМ — ритуксимаб; ММФ — микофенолата мофетил; АЗА — азатиоприн; МТ — метотрексат.

Учитывая небольшой объем выборки, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У 14 (61%) пациентов с АНЦА-СВ и у 7 (54%) с СКВ поражение почек диагностировано на начальном этапе заболеваний, у 15 (у 9 — с АНЦА-СВ и у 6 — с СКВ) медиана времени от дебюта заболевания до выявления клинических признаков вовлечения почек составила 4 [1; 14] мес. У 36 пациентов с поражением почек мочевого синдром характеризовался протеинурией и/или гематурией. Развитие гематурии отмечено у 33 (91,6%) больных, а ее частота была сопоставима у пациентов с АНЦА-СВ и СКВ. Протеинурия имела у 27 (75%) больных и несколько чаще встречалась у пациентов с СКВ и МПА ($p=0,06$). Сочетание мочевого син-

дрома с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью зафиксировано у 9 (39,1%) пациентов с АНЦА-СВ (у 4 — с ГПА и у 5 — с МПА) и у 6 (46,1%) с СКВ. При МПА и СКВ наблюдалось повышение уровня креатинина сыворотки крови и снижение рСКФ, однако эти изменения не являются статистически значимыми ($p=0,2$). Кроме того, не обнаружено значимых различий в частоте поражения почек у пациентов, позитивных по аПРЗ и аМПО ($p=0,12$).

Из 10 больных, которым проводилась прижизненная биопсия почки, у 3 с АНЦА-ГН (у 2 — с ГПА и у 1 — с МПА) диагностирован малоиммунный ГН с полулуниями (экстракапиллярный ГН II класса по классификации А.Е. Berden [34] — у 2 и фокальный ГН I класса — у 1), тогда как у 7 пациентов с СКВ чаще определялся диффузный пролиферативный нефрит IV класса (у 5) и реже — мембранозный ВН V класса (у 2).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Лабораторные показатели у пациентов с АНЦА-СВ и СКВ
Table 2. Laboratory parameters in patients with AAV and SLE

Показатель	АНЦА-СВ без поражения почек, 1-я группа (n=25)	АНЦА-СВ с поражением почек, 2-я группа (n=23)	СКВ, 3-я группа (n=13)	p
Альбумин/креатинин, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 16,6]	6 [0; 96,4]	20 [9,8; 322]	
U-CD11b, нг/ммоль: Ме [25-й; 75-й перцентили] ≤5,7, n (%) >5,7, n (%)	3,1 [1,9; 6,1] 16 (64) 9 (36)	5,9 [3,9; 9,5] 10 (43,4) 13 (56,5)	8,2 [4,5; 11,1] 5 (38,4) 8 (61,5)	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ =0,36
U-CD163, нг/ммоль: Ме [25-й; 75-й перцентили] ≤41,4, n (%) >41,4, n (%)	9,8 [3,7; 28,9] 22 (88) 3 (12)	34,9 [9,3; 159,1] 13 (56,5) 10 (43,4)	22,6 [12,7; 148,5] 7 (53,8) 6 (46,1)	p ₁₋₂ = 0,009 p ₁₋₃ = 0,025 p ₂₋₃ =0,65

Уровень U-CD11b был повышен у 8 (61,5%) пациентов с СКВ (8,2 [4,5; 11,1] нг/ммоль) и у 22 (46%) с АНЦА-СВ (5,1 [2,7; 8,1] нг/ммоль) ($p=0,02$). Увеличение уровня U-CD163 отмечалось у 13 (48%) пациентов с АНЦА-СВ (29,8 [3,5; 159,1] нг/ммоль) и у 6 (46,1%) с СКВ (22,6 [12,7; 148,5] нг/ммоль, $p=0,04$; табл. 2). При СКВ наблюдалась корреляция уровней U-CD11b ($p=0,01$; $r=0,309$) и U-CD163 ($p=0,003$; $r=0,37$) с гематурией. При АНЦА-СВ выявлена умеренная связь соотношения альбумин/креатинин с уровнями U-CD11b ($p=0,001$; $r=0,41$) и U-CD163 ($p=0,002$; $r=0,38$). Достоверных ассоциаций концентрации мочевых маркеров с уровнем креатинина ($p=0,3$) и показателями мочевого синдрома — гематурией ($p=0,06$) и протеинурией ($p=0,1$) — при АНЦА-СВ не отмечено.

Учитывая полученные данные, мы решили оценить диагностические возможности U-CD11b и U-CD163 при АНЦА-ГН. Повышенный уровень U-CD11b у пациентов с СКВ и пациентов с АНЦА-СВ с поражением почек отмечался значительно чаще, чем у пациентов АНЦА-СВ без поражения почек (соответственно в 61,5; 56,5 и 36% случаев; $p=0,001$), причем максимальным он был в 3-й группе (медиана 8,2 [4,5; 11,1] нг/ммоль; см. табл. 2). Повышение содержания U-CD163 также чаще определялось в 3-й и 2-й группах, чем в 1-й: соответственно в 46,1%; $p=0,009$), 43,4% ($p=0,025$) и 12% случаев, самый высокий показатель зарегистрирован во 2-й группе (медиана — 34,9 [9,3; 159,1] нг/ммоль). Однако значимых различий концентраций U-CD11b ($p=0,36$) и U-CD163 ($p=0,65$) во 2-й и 3-й группах не выявлено (см. табл. 2). Интересно, что в 1-й группе также отмечено повышение уровней U-CD11b (в 36% случаев) и U-CD163 (в 12%).

Соотношение альбумин/креатинин у пациентов 3-й группы было значительно выше, чем у больных 1-й группы ($p=0,005$). Уровень U-CD163 коррелировал с этим показателем у пациентов 3-й ($p=0,001$, $r=0,49$) и 2-й ($p=0,0004$, $r=0,53$) групп, а также с содержанием креатинина в 3-й группе ($p=0,035$, $r=0,58$). Гематурия в 3-й и 2-й группах была умеренно связана с уровнями U-CD11b ($p=0,03$, $r=0,41$ и $p=0,001$, $r=0,44$ соответственно) и U-CD163 ($p=0,04$, $r=0,37$ и $p=0,002$, $r=0,39$ соответственно). У пациентов 2-й группы содержание U-CD11b и U-CD163 коррелировало с уровнем АНЦА ($p=0,0003$, $r=0,44$ и $p=0,006$, $r=0,37$ соответственно) и BVAS ($p=0,005$, $r=0,42$ и $p=0,04$, $r=0,39$ соответственно). В 3-й группе концентрации U-CD11b и U-CD163 коррелировали с уровнем антител к двуспиральной ДНК ($p=0,00001$, $r=0,53$ и $p=0,005$,

$r=0,46$ соответственно) и ИП SLICC ($p=0,0001$, $r=0,51$ и $p=0,0003$, $r=0,53$). Небольшое число больных, которым проводилась биопсия почки, не позволило выявить связь биомаркеров с морфологическими классами ГН, что требует дальнейшего изучения.

Обсуждение. Ранняя диагностика имеет ключевое значение для своевременного начала лечения ГН, поэтому поиск новых методов неинвазивной диагностики и оценки активности АНЦА-СВ и СКВ представляется весьма актуальным. За последние 25 лет было предложено более 160 сывороточных и мочевых биомаркеров в качестве потенциальных диагностических инструментов для оценки активности АНЦА-СВ и АНЦА-ГН [35–38]. Мы изучили два перспективных растворимых рецептора — U-CD11b и U-CD163, — которые, согласно последним исследованиям, продемонстрировали значимую ассоциацию с ГН при АНЦА-СВ и СКВ [22, 23, 25, 26, 29, 39]. Для подтверждения этих данных мы включили в группу сравнения пациентов с СКВ, которые были моложе на момент дебюта заболевания и имели большую его длительность, чем больные АНЦА-СВ ($p=0,001$ и $p=0,0002$ соответственно; см. табл. 1).

Согласно нашим данным, уровни изученных биомаркеров различаются в группах пациентов с АНЦА-СВ и СКВ, что подтверждает их диагностическую ценность. Так, концентрация U-CD11b при СКВ повышалась в большей степени, чем при АНЦА-СВ ($p=0,02$), что, вероятно, обусловлено выраженной активностью ВН (IV класс — в 71,4% случаев и V класс — в 28,5%). Уровень U-CD163 был выше при АНЦА-СВ, чем при СКВ ($p=0,04$), что может быть связано с развитием экстракапиллярного ГН II гистологического класса. М.С. Nielsen и соавт. [40] отметили высокую информативность содержания неинвазивных биомаркеров в моче (CD163, CD206, интерлейкин 16), которое повышалось до появления протеинурии и гематурии и коррелировало с активностью ВН. Рядом авторов была выявлена ассоциация повышения уровня CD163, CD11b и CD206 в моче и их снижения на фоне лечения с изменением гистологического класса ГН при СКВ, что подтверждает связь макрофагов с повреждением почек и активностью ВН, а уменьшение уровня этих маркеров способствует улучшению прогноза заболевания [26, 39, 41]. Примечательно, что более высокий уровень U-CD11b являлся предиктором III и IV морфологических классов ГН при СКВ [26]. Эта связь наблюдалась и в настоящем исследовании.

У наших пациентов повышенный уровень U-CD11b чаще регистрировался в 3-й группе, тогда как увеличение концентрации U-CD163 — во 2-й, но значимых различий не установлено. Возможно, это обусловлено различиями в подтипах лейкоцитов, экспрессирующих CD11b как на нейтрофилах, так и на макрофагах, а CD163 — только на макрофагах. А. Kitagawa и соавт. [26] предположили, что повышение уровня CD11b в моче при активном ВН связано с активностью в клубочках не только нейтрофилов, но и макрофагов. Вероятно, выявленная особенность биомаркеров может определяться морфологическим классом ГН, поскольку у наших пациентов с АНЦА-СВ отмечался экстракапиллярный и фокальный ГН по классификации А.Е. Berden [34]. J. Li и соавт. [42] установили взаимосвязь уровня U-CD11b с воспалением как в клубочках почек, так и в тубулоинтерстиции при МПА и ГПА, тогда как концентрация U-CD163 была связана с изменениями в полулунных клубочках у пациентов с активной фазой и рефрактерными формами АНЦА-СВ [43]. Однако Y. Yokoe и соавт. [29] наблюдали одинаковое повышение уровней U-CD11b и U-CD163 при активном АНЦА-ГН, отражающее клиническое и гистологическое состояние гломерулярного воспаления. Интересно, что на фоне индукционной терапии АНЦА-СВ уровень U-CD163 значительно снижался по сравнению с концентрацией U-CD11b [22, 26]. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована положительная динамика двух поверхностных лейкоцитарных молекул CD163, которые расщеплялись под действием дезинтегрин и ММП17 в ответ на определенные воспалительные стимулы [44, 45], в то время как для расщепления U-CD11b требовалась трансмиграция клеток через эндотелий после активации [26, 28]. Таким образом, повышение уровня U-CD163 может

указывать на активацию гломерулярных макрофагов, чувствительных к иммуносупрессивному лечению, а повышение содержания U-CD11b — на накопление биомаркера в клубочках и частично в канальцах, а также в гломерулярных полулуниях при ГН. Вероятно, этим можно объяснить корреляцию концентраций U-CD11b и U-CD163 с гематурией у наших пациентов во 2-й и 3-й группах. Примечательно, что уровень U-CD163 значимо чаще коррелировал с соотношением альбумин/креатинин во 2-й и 3-й группах, а с концентрацией креатинина — только в 3-й группе.

Неожиданный результат мы получили в 1-й группе, в которой у части пациентов также наблюдалось повышение уровней U-CD11b и U-CD163, что, возможно, свидетельствует о нарушении фильтрационной функции почек при активном АНЦА-СВ.

Представленные данные подтверждают, что U-CD11b отражает активный нейтрофильный ответ и является индикатором острого поражения, тогда как U-CD163 характеризует активность макрофагов (тубулоинтерстициальное воспаление, фиброз) и указывает на рецидив или ремиссию ГН.

Заключение. Таким образом, U-CD11b и U-CD163 могут рассматриваться в качестве новых биомаркеров в диагностике ГН при АНЦА-СВ и СКВ. Вместо сложной дорогостоящей и инвазивной прижизненной биопсии почки мы предлагаем инновационный метод: выборочный протеомный анализ мочи. Он позволит в режиме реального времени отслеживать воспалительные процессы в почечной ткани, открывая новые возможности для оптимизации терапии и прогнозирования исходов заболевания. Однако, несмотря на многообещающие результаты, необходимы дальнейшие углубленные исследования новых биомаркеров при ГН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Fijolek J, Wiatr E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies — their role in pathogenesis, diagnosis and treatment monitoring of ANCA-associated vasculitis. *Cent Eur J Immunol.* 2020;45(2):218-227. doi: 10.5114/ceji.2019.92494
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JM, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillemin L, et al. Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Nov;13(11):683-692. doi:10.1038/nrrheum.2017.140.
- Егорова ОН, Тарасова ГМ, Исаева БГ и др. К проблеме дифференциальной диагностики при выявлении антинейтрофильных цитоплазматических антител. *Современная ревматология.* 2024;18(2):7-15.
- Egorova ON, Tarasova GM, Isaeva BG, et al. On the problem of differential diagnosis in the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):7-15. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-7-15.
- Hilhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P, et al. Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Sep;24(9):1371-5. doi: 10.1681/ASN.2012090912.
- Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Feb 1;32(2):248-253. doi: 10.1093/ndt/gfw046.
- Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024 Mar;105(3):447-449. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.009.
- Wu I, Parikh CR. Screening for kidney diseases: older measures versus novel biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1895-901. doi: 10.2215/CJN.02030408.
- Oomatia A, Moran SM, Kennedy C, et al. Prolonged duration of renal recovery following ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2016;43(2):112-9. doi: 10.1159/000444925.
- Kronbichler A, Shin JI, Lee KH, et al. Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis: call to action? *J. autrev.* 2020.102495. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102495.
- Odler B, Bruchfeld A, Scott J, et al. Challenges of defining renal response in ANCA-associated vasculitis: call to action? *Clin Kidney J.* 2023 Jan 11;16(6):965-975. doi: 10.1093/ckj/sfad009.
- Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Aug 27;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.
- Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, et al. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet.* 2024 Feb 17;403(10427):683-698. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1.
- Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Mar;26(3):537-42. doi: 10.1681/ASN.2013111233.
- Casal Moura M, Specks U, Tehranian S,

- et al. Maintenance of remission and risk of relapse in myeloperoxidase-positive ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Jan 1;18(1):47-59. doi: 10.2215/CJN.06460622.
16. Novikov P, Smitienko I, Bulanov N, et al. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):e23. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210890.
17. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2; 83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
18. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int*. 2003 Feb;63(2):670-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00769.x.
19. Rhee RL, Davis JC, Ding L. The utility of urinalysis in determining the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Feb 7;13(2):251-257. doi: 10.2215/CJN.04160417.
20. Kristiansen M, Gravversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001 Jan 11;409(6817):198-201. doi: 10.1038/35051594.
21. Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and inflammation: Biological, diagnostic, and therapeutic aspects. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jun 10;18(17):2352-63. doi: 10.1089/ars.2012.4834.
22. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep;27(9):2906-16. doi: 10.1681/ASN.2015050511.
23. Moran SM, Monach PA, Zgaga L, et al. Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Feb 1;35(2):283-291. doi: 10.1093/ndt/gfy300.
24. Rousselle A, Kettritz R, Schreiber A. Monocytes promote crescent formation in anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2017 Sep; 187(9):1908-1915. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.05.003.
25. Zhao L, David MZ, Hyjek E, et al. M2 macrophage infiltrates in the early stages of ANCA-associated pauci-immune necrotizing GN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan 7;10(1):54-62. doi: 10.2215/CJN.03230314.
26. Kitagawa A, Tsuboi N, Yokoe Y, et al. Urinary levels of the leukocyte surface molecule CD11b associate with glomerular inflammation in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019 Mar; 95(3):680-692. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.025.
27. Hou L, Koutsogiannaki S, Yuki K. Multifaceted, unique role of CD11c in leukocyte biology. *Front Immunol*. 2025 Mar 4;16: 1556992. doi: 10.3389/fimmu.2025.1556992.
28. Zen K, Guo YL, Li LM, et al. Cleavage of the CD11b extracellular domain by the leukocyte serprocidins is critical for neutrophil detachment during chemotaxis. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4885-94. doi: 10.1182/blood-2010-05-287722.
29. Yokoe Y, Tsuboi N, Imaizumi T, et al. Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jul 23;36(8):1452-1463. doi: 10.1093/ndt/gfaa097.
30. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):393-399. doi: 10.1002/art.41986.
31. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):400-406. doi: 10.1002/art.41983.
32. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar; 74(3):386-392. doi: 10.1002/art.41982.
33. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug; 64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
34. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;21(10):1628-36. doi: 10.1681/ASN.2010050477.
35. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gründlinger G, et al. Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):930-6. doi: 10.1093/ndt/gfw336.
36. Буланов НМ, Серова АГ, Кузнецова ЕИ и др. Молекулы повреждения почечной ткани (KIM-1, MCP-1) и коллаген IV типа в оценке активности ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами гломерулонефрита. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):48-55. Bulanov NM, Serova AG, Kuznetsova EI, et al. Renal tissue damage molecules (KIM-1, MCP-1) and type IV collagen in assessing the activity of glomerulonephritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(6):48-55. (In Russ.).
37. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, et al. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. *Adv Anat Pathol*. 2017 Jul;24(4):226-234. doi: 10.1097/PAP.0000000000000154.
38. Воркель ЕН, Решетняк ТМ, Нурбаева КС и др. Сывороточный кальпротектин при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Современная ревматология*. 2024;18(4):66-73.
- Vorkel' EN, Reshetnyak TM, Nurbaeva KS, et al. Serum calprotectin in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):66-73. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2024-466-73.
39. Fava A, Buyon J, Magder L, et al. Urine proteomic signatures of histological class, activity, chronicity, and treatment response in lupus nephritis. *JCI Insight*. 2024 Jan 23;9(2):e172569. doi: 10.1172/jci.insight.172569.
40. Nielsen MC, Andersen MN, Rittig N, et al. The macrophage-related biomarkers sCD163 and sCD206 are released by different shedding mechanisms. *J Leukoc Biol*. 2019 Nov; 106(5):1129-1138. doi: 10.1002/JLB.3A1218-500R.
41. Olmes G, Büttner-Herold M, Ferrazzi F, et al. CD163+ M2c-like macrophages predominate in renal biopsies from patients with lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Apr 18; 18:90. doi: 10.1186/s13075-016-0989-y.
42. Li J, Jo MH, Yan J, et al. Ligand binding initiates single-molecule integrin conformational activation. *Cell*. 2024 Jun 6; 187(12):2990-3005.e17. doi: 10.1016/j.cell.2024.04.049.
43. Endo N, Tsuboi N, Furuhashi K, et al. Urinary soluble CD163 level reflects glomerular inflammation in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Dec; 31(12):2023-2033. doi: 10.1093/ndt/gfw214.
44. Droste A, Sorg C, Hogger P. Shedding of CD163, a novel regulatory mechanism for a member of the scavenger receptor cysteine-rich family. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Mar 5;256(1):110-3. doi: 10.1006/bbrc.1999.0294.
45. Moller HJ, Peterslund NA, Gravversen JH, et al. Identification of the hemoglobin scavenger receptor/CD163 as a natural soluble protein in plasma. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):378-80. doi: 10.1182/blood.v99.1.378.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.07.2025/17.09.2025/20.09.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание № РК 125020501434-1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the research project, State Assignment № РК 125020501434-1.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Диатроптов М.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>