

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1513>

Бронхиальная астма с точки зрения гликомики

И.Д. Шипунов, В.И. Купаев, А.В. Жестков

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма — широко распространённое заболевание, которое с каждым годом всё дороже обходится медицинской и финансовой системам развитых стран. Растущее бремя бронхиальной астмы обуславливает необходимость поиска наиболее эффективных методов диагностики и лечения различных, в том числе и относительно редких фенотипов данного заболевания.

С этой точки зрения гликомика является одним из самых интересных и перспективных направлений медицины. Данная отрасль изучает различные углеводные соединения и их роль в развитии заболеваний.

В контексте бронхиальной астмы представляют интерес мембранные рецепторы к конечным продуктам гликирования (RAGE) и их растворимые варианты. Помимо этого, ключевую роль в принципиально новых методах терапии могут играть иммуноглобулиноподобные лектины, связывающие сиаловую кислоту (Siglec): воздействуя на них можно добиться снижения провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток и протекции стенок бронхов. Наконец, практически неизученными остаются N- и O-гликаны, потенциально способные играть роль не только в диагностике и верификации бронхиальной астмы, но и в изменении аллергенности отдельных молекул. N-гликаны интересуют учёных не только в диагностическом контексте, но и в роли молекул, воздействуя на которые можно снизить аллергенность, например, яичного белка вакцин.

Гликомика и гликопротеомика — современные, активно развивающиеся разделы медицинской науки, которые открывают новые перспективы в ведении пациентов с заболеваниями многих органов и систем, включая заболевания респираторного тракта в целом и бронхиальной астмы в частности. Несмотря на взрывной характер развития гликонауки, представления об участии изучаемых ею молекул в патогенезе заболеваний дыхательной системы только начинают формироваться.

Ключевые слова: гликомика; бронхиальная астма; рецепторы к конечным продуктам гликирования (RAGE); Siglec; N-гликаны.

Как цитировать

Шипунов И.Д., Купаев В.И., Жестков А.В. Бронхиальная астма с точки зрения гликомики // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 201–209. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1513>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1513>

Bronchial asthma from the perspective of glycomics

Ivan D. Shipunov, Vitalii I. Kupaev, Alexander V. Zhestkov

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Bronchial asthma is a widespread disease that is becoming increasingly costly to the medical and financial systems of many countries with each passing year. The rising prevalence of bronchial asthma necessitates a search for the most efficient diagnostic and treatment strategies for various asthma phenotypes, including some that are relatively uncommon.

From this point of view, glycomics appears to be one of the most interesting and perspective branches of medicine. This research area studies various carbohydrate complexes and their roles in the development of various diseases.

Researchers are interested in the study of the receptors for advanced glycation end products and their soluble variants with regard to bronchial asthma. Furthermore, sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins (Siglecs) may play a vital role in the principal novel strategies of the treatment. By affecting Siglecs, a decrease in the proinflammatory activity of immunocompetent cells results, and the bronchial walls are protected. Finally, N- and O-glycans remain almost unresearched. These molecules, on the other hand, have the potential to play a significant role not only in the diagnosis and confirmation of asthma but also in the allergenicity of various molecules. Scientists are interested in N-glycans, not only in the diagnostic context but also in their role as a molecule that can reduce allergenicity, for example, egg white vaccines.

Glycomics and glycoproteomics are cutting-edge disciplines of medical science that are opening up new perspectives in the management of patients with diseases of various organs and systems, including diseases of the respiratory tract in general and bronchial asthma in particular. Despite the fast-paced nature of the development of glycoscience, theories about the role of the molecules investigated in the pathophysiology of respiratory disorders are only beginning to emerge.

Keywords: glycomics; bronchial asthma; receptor for advanced glycation end products; Siglec; N-glycans.

To cite this article

Shipunov ID, Kupaev VI, Zhestkov AV. Bronchial asthma from the perspective of glycomics. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):201–209.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1513>

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространённых неинфекционных заболеваний, которым страдают более 330 млн человек во всём мире. В среднем распространённость астмы составляет около 4,3% со значительной вариацией по странам — от 0,2% в Китайской Народной Республике до 21% в Австралии [1]. Согласно медико-экономическим исследованиям, ежегодно пациенты с БА обходятся бюджету США в 56 млрд долларов. Затраты на ведение таких пациентов, как и их количество, неуклонно растут не только в США, но и во всём мире [2]. Растущее бремя БА обуславливает необходимость поиска наиболее эффективных методов скрининга, диагностики и лечения.

Гликомика и гликопротеомика — современные, активно развивающиеся разделы медицинской науки — открывают новые перспективы в ведении пациентов с заболеваниями многих органов и систем, включая заболевания респираторного тракта в целом и БА в частности [3]. Несмотря на взрывной характер развития гликонауки, представления об участии изучаемых ею молекул в патогенезе заболеваний дыхательной системы только начинают формироваться.

Цель обзора — отражение современных представлений о влиянии углеводов и их взаимодействиях с биомолекулами на развитие БА, а также о потенциале использования молекул интереса в качестве диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней.

РОЛЬ RAGE И ИХ ЛИГАНДОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Гликирование или неферментативное гликозилирование — реакция между восстанавливающими углеводами (глюкоза, фруктоза и т.д.) и свободными аминокеттогруппами белков, липидов и нуклеиновых кислот живого организма, протекающая без участия ферментов. Гликирование является частным случаем реакции Майяра.

Мембранные рецепторы к конечным продуктам гликирования (membrane-bound receptor for advanced glycation end products, mRAGE) — поверхностные белки из суперсемейства иммуноглобулинов, способные связывать широкий спектр лигандов. Данные рецепторы экспрессируются в различных тканях как здоровой популяции, так и у пациентов, страдающих различными заболеваниями. В лёгких, однако, обнаружен исходно более высокий уровень mRAGE, локализованных главным образом в альвеолоцитах I типа. Видимо, у здоровых людей описанные рецепторы выполняют не только гомеостатическую, но и ряд других достоверно не установленных функций [4, 5].

RAGE связывают широкий спектр лигандов, в том числе белки S100A8/A9 (кальпротектин), S100A12 (кальгранулин С), HMGB1 (амфотерин). Данные молекулы играют важную роль в патогенезе аллергической астмы [6–8].

Амфотерин (high-mobility group protein B1, HMGB1) — ядерный негистоновый белок, широко представленный в тканях лёгких, мозга, печени, сердца и т.д. [9]. Установлено, что амфотерин вовлечён в патогенез заболеваний, сопровождаемых хроническим воспалением (особенно заболеваний дыхательной системы) [10]. Повышенный уровень HMGB1 регистрируется в мокроте пациентов с тяжёлой БА. По-видимому, данный белок через RAGE может способствовать развитию аллергического воспаления верхних дыхательных путей, участвуя в миграции эозинофилов. Кроме того, уровень HMGB1 прямо коррелирует с содержанием в мокроте фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкинов 5, 13 (ИЛ-5, ИЛ-13) [7].

Протеины S100 — кальцийсвязывающие белки с низкой величиной молекулярной массы. S100A8 (кальгранулин А) и S100A9 (кальгранулин В) в качестве гомодимеров существуют крайне короткое время, быстро объединяясь в комплекс S100A8/A9 (кальпротектин). Экспрессируясь на поверхности нейтрофилов и моноцитов в качестве рецептора к кальцию, S100A8/A9 участвуют в изменениях цитоскелета и метаболизме арахидоновой кислоты, играя значительную роль в воспалительном ответе [11].

Кальпротектин (S100A8/A9) — основной цитозольный белок нейтрофилов [8]. Он имеет антимикробную активность и, как установлено, прямо коррелирует с тяжестью БА. Так, повышенный уровень комплекса S100A8/A9 ассоциирован с тяжёлым, неконтролируемым течением БА и может быть использован в качестве биомаркера для прогнозирования ответа на терапию [8].

Помимо этого, S100A12 (кальгранулин С), взаимодействуя с RAGE, усиливает дегрануляцию тучных клеток и IgE-опосредованный воспалительный ответ в лёгких. Содержание S100A12 и экспрессирующих этот белок эозинофилов повышено в мокроте пациентов, страдающих астмой, по сравнению со здоровыми людьми [12].

Необходимо проведение дальнейших исследований взаимодействия RAGE с обозначенными лигандами. Потенциально эти данные могут открыть принципиально новый путь терапии БА через коррекцию интенсивности взаимодействия описанных молекул.

Роль RAGE в патогенезе БА во многом остаётся невыясненной. По всей видимости, в организме лабораторных мышей mRAGE является одним из ключевых медиаторов гиперчувствительности респираторных путей, повышенной секреции слизи и ремоделирования стенок бронхов [13]. Кроме того, в экспериментах на животных моделях с овальбумининдуцированной астмой было установлено, что mRAGE участвуют в овальбумининдуцированном воспалении дыхательных путей, принимаемом в данном исследовании как модель человеческой астмы. Данное участие реализуется через активацию Th₂-иммунного воспаления и стимулирование синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-13, ФНО- α) [14].

Важно отметить, что в крови, помимо мембранного RAGE, исследователями обнаружен растворимый RAGE (sRAGE) [15–18]. В ряде исследований было установлено, что содержание sRAGE обратно коррелирует с количеством эозинофилов, IgE и провоспалительных цитокинов в мокроте как у взрослых, так и у детей [15, 16]. По всей видимости, данный рецептор выполняет функцию «ловушки», связывающей лиганды mRAGE и таким образом препятствующей их провоспалительной активности [17]. Главным образом, снижению активности RAGE способствует ингибирование экспрессии HMGB1 в лёгких, происходящее при участии sRAGE [15]. Кроме того, данный растворимый рецептор способствует снижению секреции ИЛ-17 [17]. Немаловажной в контексте уровня ИЛ-17 видится обратная корреляция его синтеза с уровнем витамина D в крови, что свидетельствует о противовоспалительной роли данного витамина при БА [18]. По всей видимости, наряду с воздействием на мишени, изучаемые гликонаукой, коррекция уровня витамина D может иметь значение в комплексной терапии БА.

Помимо этого, sRAGE обратно коррелирует с выраженностью нейтрофильной инфильтрации дыхательных путей и тяжестью заболевания [19, 20]. Таким образом, местное воздействие sRAGE может приводить к снижению активности БА через различные эффекторные пути, открывая новые возможности для патогенетической терапии астмы [15, 16, 19, 20].

Китайскими исследователями были выявлены характерные гаплотипы генов, кодирующих RAGE, повышающие риск развития БА и хронической обструктивной болезни лёгких [21]. Данное исследование, однако, проводилось среди этнической группы ханзу, проживающей в северо-восточной части Китая, поэтому необходимо дальнейшее изучение данного вопроса на более широкой выборке пациентов. В целом, вопрос роли полиморфизма генов, кодирующих RAGE, в развитии и течении БА изучен слабо.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ SIGLEC В ПАТОГЕНЕЗЕ И ВЕДЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Siglec (Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin — иммуноглобулинподобные лектины, связывающие сialовую кислоту) — семейство молекул, главным образом экспрессируемых на иммунокомпетентных клетках. По всей видимости, Siglec оказывают ингибирующее воздействие на экспрессирующие их клетки, снижая интенсивность оксидативного стресса и воспаления [22].

В патогенезе БА значительную роль играют эозинофилы, базофилы и тучные клетки, чье действие активируется через Т-лимфоциты и IgE-опосредованную сенсibilизацию [23]. В конечном итоге, важнейшую роль выполняют эозинофилы, длительность жизни которых пролонгируется при наличии в их микроокружении провоспалительных

факторов (ИЛ-3, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальной колониеобразующей единицы) [24, 25]. С целью уменьшения длительности жизни эозинофилов в очаге, а также интенсивности их миграции могут использоваться ингибиторы ИЛ-5 (мезолизумаб, реслизумаб, а также ингибитор ИЛ-5R бенрализумаб) [24, 25]. Кроме того, антитела, активирующие белок Siglec-8, взаимодействующий с сialовыми кислотами, вызывают апоптоз эозинофилов и тучных клеток, снижая интенсивность аллергического воспаления [24, 25].

Интерес представляет результат ряда исследований, подтверждающий, что интенсивность апоптоза, вызванного активацией Siglec-8, увеличивается в присутствии ИЛ-5, который, напротив, обычно пролонгирует жизнь эозинофилов [26, 27]. Вероятно, данная зависимость может обуславливать целесообразность совместного применения биологических препаратов, ингибирующих ИЛ-5 и активирующих Siglec-8 у пациентов с выраженной эозинофилией, однако подобные схемы лечения ещё предстоит подробно изучить.

Важно отметить, что степень экспрессии Siglec-8 не коррелирует с абсолютным числом эозинофилов и тяжестью заболевания [28]. Данный факт может свидетельствовать о том, что для лечения новыми препаратами, активирующими Siglec-8, определение тяжести заболевания и выраженности эозинофилии значения не имеет.

У лабораторных мышей был выявлен Siglec-F — молекула, сходная по паттерну экспрессии и лигандам с человеческим Siglec-8. Данные факты позволяют установить, что названные молекулы имеют сходные роли [29]. В генетических исследованиях на моделях с аллергическими заболеваниями лёгких было определено, что мыши с пониженным уровнем белка ST3Gal-3 (beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 3) имели значительно более выраженное эозинофильное воспаление дыхательных путей. Данная картина была связана с недостатком сialированных лигандов к Siglec-F и, как следствие, низкой интенсивностью апоптоза эозинофилов [30, 31]. Вероятно, наличие ортолога данного гена у человека может стать ключом к прогнозированию степени тяжести БА.

Исследования в этом направлении уже ведутся. Так, в гене, кодирующем Siglec-8, было обнаружено два варианта полиморфизма одного нуклеотида — rs36498 и rs6509541, которые, по всей видимости, оказывают влияние на уровень экспрессии Siglec-8, уровень IgE плазмы и риск развития БА [32, 33].

Siglec-8, кроме прочего, экспрессируется на тучных клетках, но не индуцирует их апоптоз. Своё ингибиторное действие на данные клетки он оказывает через торможение FcεRI-зависимого выделения гистамина и простагландин D2, а также тока ионов кальция и сокращения бронхов [34, 35].

Несмотря на значительную роль эозинофилов и базофилов в развитии БА, не следует забывать и о нейтрофилах. Неэозинофильная БА характеризуется локальным

нейтрофильным воспалением [8]. Сложность ведения пациентов с данным фенотипом БА заключается в слабом ответе на ингаляционные глюкокортикостероиды при развитии выраженных системных эффектов, в частности при увеличении количества нейтрофилов в периферической крови [36]. Диагностика и лечение незозинофильной БА представляет значительную проблему: зачастую пациенты вынуждены принимать высокие дозы ингаляционных или системных глюкокортикоидов, длительно действующие агонисты β -адренорецепторов [37, 38]. Подобные схемы терапии закономерно приводят к развитию серьёзных побочных эффектов.

На этом фоне перспективным у данной группы пациентов видится применение активирующих Siglec-9 препаратов. Данные молекулы экспрессируются главным образом на поверхности нейтрофилов и моноцитов, а также, в меньшей степени, на мембранах натуральных киллеров [39, 40]. Применение препаратов моноклональных антител, активирующих Siglec-9, ведёт к апоптозу нейтрофилов [40]. Потенциально данная группа препаратов может стать средством выбора у пациентов с тяжёлой незозинофильной БА, когда главную роль в воспалении играют нейтрофилы.

В целом, роль Siglec в качестве мишеней для принципиально новой терапии БА ещё предстоит изучить. Однако из имеющихся данных становится очевидным, что потенциал данных молекул в роли целей для терапевтического воздействия сложно переоценить.

Н-ГЛИКАНЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Н-гликаны — сложные углеводы, ковалентно присоединены к белкам Н-гликозидными связями через остатки аспарагина. У млекопитающих биосинтез Н-гликанов наиболее сложен, но в достаточной степени изучен [41].

Определено, что экспрессируемые на поверхности клеток Н-гликаны играют роль в миграции нейтрофилов и эозинофилов в очаг аллергического воспаления [42]. Кроме того, экспрессия эпителиального гликопротеина MUC4 β с высоким уровнем Н-гликозилирования (сиалирования) повышена у пациентов с Th2-ассоциированной астмой [43]. Одновременно с этим галактозилирование Н-гликанов IgG играет ключевую роль в ингибировании образуемых данными иммуноглобулинами комплексов, что оказывает противовоспалительное действие при многих патологических состояниях и заболеваниях, включая аллергическую БА [44].

Большой интерес представляют не только человеческие Н-гликаны. Многие экзоаллергены имеют углеводные эпитопы, провоцирующие иммунный ответ у человека [45–49]. Так, установлено, что удаление конечных углеводов из структуры N-ацетилглюкозамина яичного альбумина снижает IgE-гиперчувствительность и Th2-иммунный ответ у сенсibilизированных мышей [45, 46]. В яде и тканях

личинок медоносной пчелы (*Apis mellifera*) обнаружены более 150 различных композиций Н-гликанов [49].

Как известно, аллергическая астма — наиболее часто встречаемый фенотип БА, зачастую ассоциированный с различными экзоаллергенами [50]. В этом контексте вышеперечисленные исследования воздействия на Н-гликом аллергенов приобретает особый интерес.

Таким образом, несмотря на увеличение интереса к изменениям Н-гликома у пациентов с заболеваниями дыхательных путей, данных о роли таких изменений в патогенезе БА критически мало.

Помимо Н-гликанов, у млекопитающих в организме обнаруживаются О-гликаны — внеклеточные белки с присоединёнными остатками серина или треонина [51]. Определение и характеристика О-гликанов осложнена отсутствием универсальных ферментов для проведения спектрометрического и флуоресцентного анализа, а также гетерогенностью группы данных молекул и отсутствием общего гликанового ядра [52]. В связи с этим данных о роли О-гликанов в патогенезе заболеваний дыхательной системы на данный момент практически нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гликомика — относительно новая и бурно развивающаяся отрасль медицинской науки. Современные данные говорят о том, что молекулы, находящиеся в области интересов гликонауки, играют важнейшую роль в патогенезе заболеваний многих органов и систем. В этой связи видится перспективным использование достижений гликомики для диагностики, верификации риска и лечения БА.

Так, mRAGE при активации потенцирует аллергическое воспаление дыхательных путей через повышение активности гранулоцитов и синтеза провоспалительных цитокинов. Растворимые RAGE, напротив, оказывают противовоспалительное действие, по всей видимости, улавливая лиганды RAGE и препятствуя их связи с mRAGE.

Siglec, преимущественно 8 и 9, представляют особый интерес в контексте лечения БА, так как при активации индуцируют апоптоз иммунокомпетентных клеток, а также оказывают некоторое протекторное действие на ткани дыхательных путей.

Наконец, Н-гликаны интересуют учёных не только в диагностическом контексте, но и в роли молекул, воздействуя на которые можно снизить аллергенность, например, яичного белка вакцин.

Таким образом, достижения гликомики потенциально способны значительно повлиять на течение аллергических заболеваний в целом и БА в частности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

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

Вклад авторов. И.Д. Шипунов — разработка концепции поисково-аналитической работы, сбор и анализ литературных данных, написание и редактирование текста статьи; В.И. Купаев — концептуализация, методология, сбор и анализ литературных источников, редактирование текста статьи; А.В. Жестков — концептуализация, методология, формальный анализ, редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // *Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10122. P. 783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
2. Loftus P.A., Wise S.K. Epidemiology and economic burden of asthma // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015. Vol. 5, Suppl 1. P. S7–10. doi: 10.1002/alar.21547
3. Thaysen-Andersen M., Kolarich D., Packer N.H. Glycomics & glycoproteomics: from analytics to function // *Mol Omics*. 2021. Vol. 17, N 1. P. 8–10. doi: 10.1039/d0mo90019b
4. Buckley S.T., Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung // *J Biomed Biotechnol*. 2010. Vol. 2010. P. 917108. doi: 10.1155/2010/917108
5. Neepner M., Schmidt A.M., Brett J., et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins // *J Biol Chem*. 1992. Vol. 267, N 21. P. 14998–15004.
6. Brandt E.B., Lewkowich I.P. RAGE-induced asthma: a role for the receptor for advanced glycation end products in promoting allergic airway disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 144, N 3. P. 651–653. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.012
7. Shim E.J., Chun E., Lee H.S., et al. The role of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the pathogenesis of asthma // *Clin Exp Allergy*. 2012. Vol. 42, N 6. P. 958–965. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03998.x
8. Lee Y.G., Hong J., Lee P.H., et al. Serum calprotectin is a potential marker in patients with asthma // *J Korean Med Sci*. 2020. Vol. 35, N 43. P. e362. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e362
9. Qu L., Chen C., Chen Y., et al. High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) and autophagy in Acute Lung Injury (ALI): a review // *Med Sci Monit*. 2019. Vol. 25. P. 1828–1837. doi: 10.12659/MSM.912867
10. Imbalzano E., Quartuccio S., Di Salvo E., et al. Association between HMGB1 and asthma: a literature review // *Clin Mol Allergy*. 2017. Vol. 15. P. 12. doi: 10.1186/s12948-017-0068-1
11. Wang S., Song R., Wang Z., et al. S100A8/A9 in Inflammation // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298
12. Yang Z., Yan W.X., Cai H., et al. S100A8/A9 in Inflammation. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 119, N 1. P. 106–114. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.021
13. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M., et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. I.D. Shipunov — conceptualization, methodology, collection and analysis of the literature sources, writing and editing of the review; V.I. Kupaev — conceptualization, methodology, collection and analysis of the literature sources, editing of the review; A.V. Zhestkov — conceptualization, methodology, formal analysis, editing of the review. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

pathogenesis // *Am J Pathol*. 2012. Vol. 181, N 4. P. 1215–1225. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031

14. Akirav E.M., Henegariu O., Preston-Hurlburt P., et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) affects T cell differentiation in OVA induced asthma // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 4. P. e95678. doi: 10.1371/journal.pone.0095678

15. Zhang F., Su X., Huang G., et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 14268. doi: 10.1038/s41598-017-14667-4

16. Patregnani J.T., Brooks B.A., Chorvinsky E., Pillai D.K. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma // *Children (Basel)*. 2020. Vol. 7, N 9. P. 110. doi: 10.3390/children7090110

17. Yonchuk J.G., Silverman E.K., Bowler R.P., et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of emphysema and the RAGE axis in the lung // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 192, N 7. P. 785–792. doi: 10.1164/rccm.201501-0137PP

18. Купаев В.И., Нурдина М.С., Лимарева Л.В. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы // *Пульмонология*. 2017. Т. 27, № 5. С. 624–628. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628

19. Sukkar M.B., Wood L.G., Toozee M., et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD // *Eur Respir J*. 2012. Vol. 39, N 3. P. 721–729. doi: 10.1183/09031936.00022011

20. Lyu Y., Zhao H., Ye Y., et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 17, N 3. P. 4131–4137. doi: 10.3892/mmr.2017.8302

21. Niu H., Niu W., Yu T., et al. Association of RAGE gene multiple variants with the risk for COPD and asthma in northern Han Chinese // *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11, N 10. P. 3220–3237. doi: 10.18632/aging.101975

22. Bordon Y. Inflammation: live long and prosper with Siglecs // *Nat Rev Immunol*. 2015. Vol. 15, N 5. P. 266–267. doi: 10.1038/nri3851

23. Балмасова И.П., Сепиашвили П.И., Сепиашвили Ю.П., Малова Е.С. Патогенез бронхиальной астмы и генетический прогноз ее развития // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014. № 3. С. 60–67.

24. Ilmarinen P., Kankaanranta H. Eosinophil apoptosis as a therapeutic target in allergic asthma // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014. Vol. 114, N 1. P. 109–117. doi: 10.1111/bcpt.12163
25. Kiwamoto T., Kawasaki N., Paulson J.C., Bochner B.S. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions // *Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 135, N 3. P. 327–336. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.005
26. Kano G., Almanan M., Bochner B.S., Zimmermann N. Mechanism of Siglec-8-mediated cell death in IL-5-activated eosinophils: role for reactive oxygen species-enhanced MEK/ERK activation // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 2. P. 437–445. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.024
27. Nutku-Bilir E., Hudson S.A., Bochner B.S. Interleukin-5 priming of human eosinophils alters siglec-8 mediated apoptosis pathways // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008. Vol. 38, N 1. P. 121–124. doi: 10.1165/rcmb.2007-01540C
28. Legrand F., Cao Y., Wechsler J.B., et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: Receptor expression and targeting using chimeric antibodies // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 6. P. 2227–2237.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.066
29. Farid S.S., Mirshafiey A., Razavi A. Siglec-8 and Siglec-F, the new therapeutic targets in asthma // *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012. Vol. 34, N 5. P. 721–726. doi: 10.3109/08923973.2011.589453
30. Kiwamoto T., Brummet M.E., Wu F., et al. Mice deficient in the ST3gal3 gene product α 2,3 sialyltransferase (ST3Gal-III) exhibit enhanced allergic eosinophilic airway inflammation // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 1. P. 240–247.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.018
31. Suzukawa M., Miller M., Rosenthal P., et al. Sialyltransferase ST3Gal-III regulates Siglec-F ligand formation and eosinophilic lung inflammation in mice // *J Immunol*. 2013. Vol. 190, N 12. P. 5939–5948. doi: 10.4049/jimmunol.1203455
32. Sajay-Asbaghi M., Sadeghi-Shabestrai M., Monfaredan A., et al. Promoter region single nucleotide polymorphism of *siglec-8* gene associates with susceptibility to allergic asthma // *Per Med*. 2020. Vol. 17, N 3. P. 195–201. doi: 10.2217/pme-2018-0080
33. Gao P.S., Shimizu K., Grant A.V., et al. Polymorphisms in the sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8 (Siglec-8) gene are associated with susceptibility to asthma // *Eur J Hum Genet*. 2010. Vol. 18, N 6. P. 713–719. doi: 10.1038/ejhg.2009.239
34. Yokoi H., Choi O.H., Hubbard W., et al. Inhibition of Fcepsilon RI-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 2. P. 499–505.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.004
35. Schanin J., Gebremeskel S., Korver W., et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation and inhibits IgE-independent mast cell activation // *Mucosal Immunol*. 2021. Vol. 14, N 2. P. 366–376. doi: 10.1038/s41385-020-00336-9
36. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // *J Asthma Allergy*. 2018. Vol. 11. P. 267–281. doi: 10.2147/JAA.S153097
37. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach // *Clin Med (Lond)*. 2018. Vol. 18, Suppl 2. P. s36–s40. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s36
38. Chung K.F. Diagnosis and management of severe asthma // *Semin Respir Crit Care Med*. 2018. Vol. 39, N 1. P. 91–99. doi: 10.1055/s-0037-1607391
39. Von Gunten S., Yousefi S., Seitz M., et al. Siglec-9 transduces apoptotic and nonapoptotic death signals into neutrophils depending on the proinflammatory cytokine environment // *Blood*. 2005. Vol. 106, N 4. P. 1423–1431. doi: 10.1182/blood-2004-10-4112
40. Chen Z., Bai F.F., Han L., et al. Targeting neutrophils in severe asthma via Siglec-9 // *Int Arch Allergy Immunol*. 2018. Vol. 175, N 1-2. P. 5–15. doi: 10.1159/000484873
41. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., et al. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015–2017.
42. Bahaie N.S., Kang B.N., Frenzel E.M., et al. N-Glycans differentially regulate eosinophil and neutrophil recruitment during allergic airway inflammation // *J Biol Chem*. 2011. Vol. 286, N 44. P. 38231–38241. doi: 10.1074/jbc.M111.279554
43. Zhou X., Kinlough C.L., Hughey R.P., et al. Sialylation of MUC4β N-glycans by ST6GAL1 orchestrates human airway epithelial cell differentiation associated with type-2 inflammation // *JCI Insight*. 2019. Vol. 4, N 5. P. e122475. doi: 10.1172/jci.insight.122475
44. Karsten C.M., Pandey M.K., Figge J., et al. Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of FcγRIIB and dectin-1 // *Nat Med*. 2012. Vol. 18, N 9. P. 1401–1406. doi: 10.1038/nm.2862
45. Hwang H.S., Kim J.Y., Park H., et al. Cleavage of the terminal N-acetylglucosamine of egg-white ovalbumin N-glycans significantly reduces IgE production and Th2 cytokine secretion // *Biochem Biophys Res Commun*. 2014. Vol. 450, N 4. P. 1247–1254. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.101
46. Park H.Y., Yoon T.J., Kim H.H., et al. Changes in the antigenicity and allergenicity of ovalbumin in chicken egg white by N-acetylglucosaminidase // *Food Chem*. 2017. Vol. 217. P. 342–345. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.08.112
47. Malandain H. IgE-reactive carbohydrate epitopes—classification, cross-reactivity, and clinical impact // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 37, N 4. P. 122–128.
48. Malandain H., Giroux F., Cano Y. The influence of carbohydrate structures present in common allergen sources on specific IgE results // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 39, N 7. P. 216–220.
49. Hykollari A., Malzl D., Stanton R., et al. Tissue-specific glycosylation in the honeybee: Analysis of the N-glycomes of *Apis mellifera* larvae and venom // *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019. Vol. 1863, N 11. P. 129409. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.08.002
50. Schatz M., Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2, N 6. P. 645–648; quiz 649. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
51. Peter-Katalinić J. Methods in enzymology: O-glycosylation of proteins // *Methods Enzymol*. 2005. Vol. 405. P. 139–171. doi: 10.1016/S0076-6879(05)05007-X
52. Wilkinson H., Saldova R. Current methods for the characterization of O-Glycans // *J Proteome Res*. 2020. Vol. 19, N 10. P. 3890–3905. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00435

REFERENCES

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
2. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(Suppl 1):S7–10. doi: 10.1002/alf.21547
3. Thaysen-Andersen M, Kolarich D, Packer NH. Glycomics & glycoproteomics: from analytics to function. *Mol Omics*. 2021;17(1):8–10. doi: 10.1039/d0mo90019b
4. Buckley ST, Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:917108. doi: 10.1155/2010/917108
5. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267(21):14998–15004.
6. Brandt EB, Lewkowich IP. RAGE-induced asthma: a role for the receptor for advanced glycation end products in promoting allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):651–653. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.012
7. Shim EJ, Chun E, Lee HS, et al. The role of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):958–965. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03998.x
8. Lee YG, Hong J, Lee PH, et al. Serum calprotectin is a potential marker in patients with asthma. *J Korean Med Sci*. 2020;35(43):e362. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e362
9. Qu L, Chen C, Chen Y, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) and autophagy in Acute Lung Injury (ALI): a review. *Med Sci Monit*. 2019;25:1828–1837. doi: 10.12659/MSM.912867
10. Imbalzano E, Quartuccio S, Di Salvo EP, et al. Association between HMGB1 and asthma: a literature review. *Clin Mol Allergy*. 2017;15:12. doi: 10.1186/s12948-017-0068-1
11. Wang S, Song R, Wang Z, et al. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298
12. Yang Z, Yan WX, Cai H, et al. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):106–114. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.021
13. Milutinovic PS, Alcorn JF, Englert JM, et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am J Pathol*. 2012;181(4):1215–1225. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031
14. Akirav EM, Henegariu O, Preston-Hurlburt P, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) affects T cell differentiation in OVA induced asthma. *PLoS One*. 2014;9(4):e95678. doi: 10.1371/journal.pone.0095678
15. Zhang F, Su X, Huang G, et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):14268. doi: 10.1038/s41598-017-14667-4
16. Patregnani JT, Brooks BA, Chorvinsky E, Pillai DK. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma. *Children (Basel)*. 2020;7(9):110. doi: 10.3390/children7090110
17. Yonchuk JG, Silverman EK, Bowler RP, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of emphysema and the RAGE axis in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):785–792. doi: 10.1164/rccm.201501-0137PP
18. Kupaev VI, Nurdina MS, Limareva LV. Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma. *Pulmonologiya*. 2017;27(5):624–628. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628
19. Sukkar MB, Wood LG, Tooze M, et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2012;39(3):721–729. doi: 10.1183/09031936.00022011
20. Lyu Y, Zhao H, Ye Y, et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):4131–4137. doi: 10.3892/mmr.2017.8302
21. Niu H, Niu W, Yu T, et al. Association of RAGE gene multiple variants with the risk for COPD and asthma in northern Han Chinese. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3220–3237. doi: 10.18632/aging.101975
22. Bordon Y. Inflammation: Live long and prosper with Siglecs. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):266–267. doi: 10.1038/nri3851
23. Balmasova IP, Sepiashvili RI, Sepiashvili YR, Malova ES. Pathogenesis of bronchial asthma and genetic prognosis of its development. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2014;3:60–67. (In Russ).
24. Ilmarinen P, Kankaanranta H. Eosinophil apoptosis as a therapeutic target in allergic asthma. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):109–117. doi: 10.1111/bcpt.12163
25. Kiwamoto T, Kawasaki N, Paulson JC, Bochner BS. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacol Ther*. 2012;135(3):327–336. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.005
26. Kano G, Almanan M, Bochner BS, Zimmermann N. Mechanism of Siglec-8-mediated cell death in IL-5-activated eosinophils: role for reactive oxygen species-enhanced MEK/ERK activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):437–445. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.024
27. Nutku-Bilir E, Hudson SA, Bochner BS. Interleukin-5 priming of human eosinophils alters siglec-8 mediated apoptosis pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38(1):121–124. doi: 10.1165/rcmb.2007-0154OC
28. Legrand F, Cao Y, Wechsler JB, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: Receptor expression and targeting using chimeric antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2227–2237.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.066
29. Farid SS, Mirshafiey A, Razavi A. Siglec-8 and Siglec-F, the new therapeutic targets in asthma. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34(5):721–726. doi: 10.3109/08923973.2011.589453
30. Kiwamoto T, Brummet ME, Wu F, et al. Mice deficient in the St3gal3 gene product α 2,3 sialyltransferase (ST3Gal-III) exhibit enhanced allergic eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):240–247.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.018
31. Suzukawa M, Miller M, Rosenthal P, et al. Sialyltransferase ST3Gal-III regulates Siglec-F ligand formation and eosinophilic lung inflammation in mice. *J Immunol*. 2013;190(12):5939–5948. doi: 10.4049/jimmunol.1203455
32. Sajay-Asbaghi M, Sadeghi-Shabestrai M, Monfaredan A, et al. Promoter region single nucleotide polymorphism of siglec-8 gene associates with susceptibility to allergic asthma. *Per Med*. 2020;17(3):195–201. doi: 10.2217/pme-2018-0080
33. Gao PS, Shimizu K, Grant AV, et al. Polymorphisms in the sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8 (Siglec-8) gene are associated with susceptibility to asthma. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(6):713–719. doi: 10.1038/ejhg.2009.239
34. Yokoi H, Choi OH, Hubbard W, et al. Inhibition of Fc ϵ psilon RI-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):499–505.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.004

35. Schanin J, Gebremeskel S, Korver W, et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation and inhibits IgE-independent mast cell activation. *Mucosal Immunol.* 2021;14(2):366–376. doi: 10.1038/s41385-020-00336-9
36. Esteban-Gorgojo I, Antolín-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2018;11:267–281. doi: 10.2147/JAA.S153097
37. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl 2):s36–s40. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s36
38. Chung KF. Diagnosis and management of severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(1):91–99. doi: 10.1055/s-0037-1607391
39. Von Gunten S, Yousefi S, Seitz M, et al. Siglec-9 transduces apoptotic and nonapoptotic death signals into neutrophils depending on the proinflammatory cytokine environment. *Blood.* 2005;106(4):1423–1431. doi: 10.1182/blood-2004-10-4112
40. Chen Z, Bai FF, Han L, et al. Targeting neutrophils in severe asthma via Siglec-9. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(1-2):5–15. doi: 10.1159/000484873
41. Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. Essentials of Glycobiology [Internet]. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015–2017.
42. Bahaie NS, Kang BN, Frenzel EM, et al. N-Glycans differentially regulate eosinophil and neutrophil recruitment during allergic airway inflammation. *J Biol Chem.* 2011;286(44):38231–38241. doi: 10.1074/jbc.M111.279554
43. Zhou X, Kinlough CL, Hughey RP, et al. Sialylation of MUC4β N-glycans by ST6GAL1 orchestrates human airway epithelial cell differentiation associated with type-2 inflammation. *JCI Insight.* 2019;4(5):e122475. doi: 10.1172/jci.insight.122475
44. Karsten CM, Pandey MK, Figge J, et al. Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of FcγRIIB and dectin-1. *Nat Med.* 2012;18(9):1401–1406. doi: 10.1038/nm.2862
45. Hwang HS, Kim JY, Park H, et al. Cleavage of the terminal N-acetylglucosamine of egg-white ovalbumin N-glycans significantly reduces IgE production and Th2 cytokine secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(4):1247–1254. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.101
46. Park HY, Yoon TJ, Kim HH, et al. Changes in the antigenicity and allergenicity of ovalbumin in chicken egg white by N-acetylglucosaminidase. *Food Chem.* 2017;217:342–345. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.08.112
47. Malandain H. IgE-reactive carbohydrate epitopes--classification, cross-reactivity, and clinical impact. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005;37(4):122–128.
48. Malandain H, Giroux F, Cano Y. The influence of carbohydrate structures present in common allergen sources on specific IgE results. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007;39(7):216–220.
49. Hykollari A, Malzl D, Stanton R, et al. Tissue-specific glycosylation in the honeybee: Analysis of the N-glycomes of *Apis mellifera* larvae and venom. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019;1863(11):129409. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.08.002
50. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):645–648; quiz 649. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
51. Peter-Katalinić J. Methods in enzymology: O-glycosylation of proteins. *Methods Enzymol.* 2005;405:139–171. doi: 10.1016/S0076-6879(05)05007-X
52. Wilkinson H, Saldo R. Current methods for the characterization of O-Glycans. *J Proteome Res.* 2020;19(10):3890–3905. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00435

ОБ АВТОРАХ

*** Шипунов Иван Дмитриевич;**

адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0674-7191>;
eLibrary SPIN: 9661-9652; e-mail: ivan.shipunov0323@gmail.com

Купаев Виталий Иванович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>;
eLibrary SPIN: 1458-5872; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

Жестков Александр Викторович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Ivan D. Shipunov, MD;**

address: 89 Dm. Chapaevskaya street, 443099, Samara, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0674-7191>;
eLibrary SPIN: 9661-9652; e-mail: ivan.shipunov0323@gmail.com

Vitalii I. Kupaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>;
eLibrary SPIN: 1458-5872; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

Alexander V. Zhestkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author