

Изучение новых биологических маркеров саркоидоза легких (обзор)

Ю.С. Зинченко¹, Н.В. Пушкина¹, В.О. Полякова¹, А.Н. Муравьев¹,
П.К. Яблонский^{1,2}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

Studies of new pulmonary sarcoidosis' biomarkers (review)

Yu. Zinchenko¹, N. Pushkina¹, V. Polyakova¹,
A. Muraviev¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Саркоидоз — гранулематозное заболевание неизвестной природы, диагностика которого представляет определенные сложности, в том числе в связи с отсутствием единых диагностических критериев и специфичных диагностических биологических маркеров. Критерии диагностики довольно условны, а достоверное исключение альтернативных причин гранулематозного заболевания не всегда возможно.

Биомаркер представляет собой показатель, отражающий биологические процессы, лежащие в основе заболевания, а также реакции на лечение. При выявлении нового биомаркера необходимо ориентироваться на его высокоспецифичность, диагностическую чувствительность, воспроизводимость. В публикации отражены данные об исследованиях в области изучения новых биологических маркеров саркоидоза. Существующие биомаркеры (ангиотензин-превращающий фермент, растворимый рецептор IL-2, хитотриозидаза) активно применяются в клинической практике для диагностики и оценки активности заболевания. Некоторые другие биомаркеры (например, лиганд хемокина CC 18) могут быть применены для прогнозирования формирования фиброза и оценки ответа на терапию (сывороточный

амилоид А). Изучение новых биомаркеров необходимо не только для совершенствования представлений о патогенезе саркоидоза, но и для диагностических целей. Так, при изучении оси индуцируемого гипоксией ангиогенеза (HIF)-1а — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — ингибитора фактора роста 4-(ING4) у пациентов с саркоидозом было выявлено снижение экспрессии как белка, так и уровня мРНК HIF-1а в саркоидных гранулемах, а также обильная экспрессия VEGF и ING4 в эпителиоидных клетках в гранулематозной ткани, что позволяет рассматривать его как один из потенциальных маркеров для внедрения в клиническую практику. Современные исследования больших данных с применением Omics позволили выявить потенциальные биомаркеры — аннексин А11 и NOTCH4, CTSS и др. Однако применение транскриптома крови протеомами альвеолярных макрофагов может быть слишком сложным для клинической практики.

Ключевые слова: саркоидоз, биомаркеры, гранулематозы

Summary

Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown nature. The diagnosis of sarcoidosis is difficult, including

due to the lack of uniform diagnostic criteria and specific diagnostic biological markers. The criteria for diagnosis are rather conditional, and reliable exclusion of alternative causes of granulomatous disease is not always possible. A biomarker is an indicator reflecting the biological processes underlying the disease, as well as reactions to treatment. When identifying a new biomarker, it is necessary to focus on its high specificity, diagnostic sensitivity, and reproducibility. The publication reflects data on research in the field of studying new biological markers of sarcoidosis. Existing biomarkers (angiotensin converting enzyme, soluble IL-2 receptor, chitotriosidase) are actively used in clinical practice to diagnose and evaluate the activity of the disease. Some other biomarkers (for example, the chemokine ligand CC 18) can be used to predict the formation of fibrosis and assess the response to therapy (serum amyloid A). The study of new biomarkers is necessary

not only to improve understanding of the pathogenesis of sarcoidosis, but also for diagnostic purposes. Thus, when studying the axis of hypoxia-induced angiogenesis (HIF)-1 α — vascular endothelial growth factor (VEGF) — inhibitor of growth factor 4-(ING4) in patients with sarcoidosis, a decrease in the expression of both protein and HIF-1 α mRNA levels in sarcoid granulomas was revealed, as well as abundant expression of VEGF and ING4 in epithelioid cells in granulomatous tissue, which makes it possible to consider it as one of the potential markers for introduction into clinical practice. Modern big data studies using Omics have revealed potential biomarkers — annexin A11 and NOTCH4, CTSS et al. However, the use of a blood transcriptome by proteomes of alveolar macrophages may be too complicated for clinical practice.

Keywords: sarcoidosis, biomarkers, granulomatoses

Введение

Саркоидоз — заболевание с неустановленной этиологией, характеризующееся формированием эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза у генетически детерминированных лиц. Гранулемы могут формироваться в любых органах и тканях, чаще всего поражаются легочная ткань и внутригрудные лимфатические узлы, что сопровождается разнообразными клиническими проявлениями [1].

Диагноз саркоидоза не стандартизирован и основывается на следующих диагностических критериях: 1) «совместимая» клиничко-рентгенологическая картина; 2) выявление гранулематозного воспаления без казеозного некроза по крайней мере в одном образце ткани и 3) надежное исключение альтернативных причин [2].

Критерии для диагностики довольно условны — не существует объективных мер, позволяющих понять, что каждый из них удовлетворен, достоверно исключить альтернативные причины не всегда представляется возможным. При этом саркоидоз остается заболеванием с неустановленным этиологическим агентом, отсутствием высокоспецифичных рентгенологических и даже гистологических признаков.

В настоящее время не существует надежного сывороточного биомаркера, который оказался бы полезным для диагностики, мониторинга воспалительной активности или «количественной оценки» тяжести заболевания ввиду недостаточной специфичности чувствительности [3]. Это объясняет частоту диагностических ошибок, требует поиска более совершенных решений и разработки новых специфических биоло-

гических маркеров, освещению которых и посвящен данный обзор.

Биомаркеры саркоидоза, применяемые в клинической практике

Биомаркер — показатель, характеризующий нормальные и патологические биологические процессы, а также фармакологические реакции на терапевтическое вмешательство. Идеальный биомаркер должен быть высокоспецифичным, чувствительным для постановки диагноза, неинвазивным, воспроизводимым, недорогим. У пациентов с саркоидозом он должен различать фенотипы, поражение различных органов, прогнозировать ремиссию или прогрессирование, позволять проводить персонализированное лечение [4].

Ряд сывороточных биомаркеров, таких как сывороточный ангиотензин-превращающий фермент (sACE), растворимый рецептор IL-2 и хитотриозидаса, применяются в клинической практике в первую очередь как диагностические маркеры. Другие биомаркеры, изучению которых посвящены работы последних десятилетий, в большей степени применимы для прогноза фиброзирования (лиганд хемокина CC 18 — CCL18) [5], с необходимостью и ответом на лечение (сывороточный амилоид А — SAA) [6], активностью заболевания (ИФН- γ -индуцированный белок 10 — IP-10) [7], некоторые из них коррелируют с поражением изолированных органов [8].

Так, сывороточный ангиотензин-превращающий фермент (sACE) — кислый гликопротеин, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II, может быть повышен у 30–80% пациентов с саркоидозом. Невысокие

показатели диагностической чувствительности (22–86%) и специфичности (54–95%) определяют невозможность его изолированного применения для дифференциальной диагностики саркоидоза. Является наиболее широко применяемым биомаркером саркоидоза в качестве дополнительного диагностического инструмента при повышении на 50% больше верхнего значения [2]. Совместное применение с хитотриозидазой увеличивает диагностическую чувствительность до 90,5%, а специфичность — до 79,3%. Хитотриозидаза (СТО) представляет собой фермент семейства хитиназ, участвует в созревании и дифференцировке макрофагов. По данным исследований, чувствительность и специфичность СТО выше, чем у других сывороточных биомаркеров и достигает 82,5–88,6% и 70–92,8% соответственно [9]. В сравнении с другими сывороточными биомаркерами СТО демонстрирует большую связь с ответом на лечение и активностью заболевания [10].

Сывороточный растворимый рецептор интерлейкина 2 (sIL-2R) — маркер, отражающий повышение уровня IL-2, вырабатываемого Th1-клетками при активном саркоидозе [11]. Чувствительность сывороточного уровня sIL-2R для диагностики саркоидоза составляет 47–94,4% при специфичности 90,4%, но, несмотря на это, он не может быть рекомендован в качестве основного и значимого инструмента диагностики. Согласно данным M. Schimmelpennink и соавт., ориентируясь на уровень sIL-2R, можно предсказать хроническое течение заболевания и необходимость терапии [12]. Для sIL-2R была продемонстрирована большая специфичность в выявлении саркоидоза сердца [13].

Продолжается изучение различных комбинаций биомаркеров с повышением как чувствительности, так и специфичности [14].

Перспективы изучения новых диагностических биомаркеров саркоидоза

Как видно из предыдущего раздела, необходимы проспективные исследования и для оценки совместного применения биомаркеров, и для изучения новых и внедрения их в клиническую практику. Одними из наиболее изученных потенциальных диагностических маркеров при саркоидозе являются YKL-40, Krebs von den Lungen-6 (KL6) и ряд других факторов, участвующих в формировании гранулемы на разных этапах. Однако полученные результаты довольно неоднозначны и на сегодняшний день не позволяют внедрить ни один из предложенных биомаркеров в клиническую практику [15].

Krebs von den Lungen-6 (KL6) — человеческий высокомолекулярный белок муцина MUC1, полученный из пневмоцитов II типа и эпителиальных клеток респираторных

торных бронхиол, повышается при повреждении или регенерации пневмоцитов II типа. Повышение уровня KL6 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) и сыворотке крови при саркоидозе, связь с прогрессированием заболевания определили его изучение в качестве потенциального диагностического маркера. Однако подобные результаты были обнаружены и при ряде других интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [16].

Для воспалительного гликопротеина YKL-40 также был проведен анализ его применения для дифференциальной диагностики ИЗЛ. Основанием для анализа послужили данные о том, что YKL-40 участвует в пролиферации клеток, ремоделировании тканей, в том числе легочной, усиливает воспалительные реакции Th2 и регулирует ряд сигнальных путей, связанных с патогенезом ИЗЛ. Результаты метаанализа показали, что уровни сывороточного YKL-40 у пациентов с саркоидозом, неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организирующая пневмония и ИЗЛ, ассоциированные с воздействием асбестоза, были выше, чем в контрольной группе, однако достоверной разницы с другими ИЗЛ для саркоидоза выявлено не было [17].

На основе знаний о патогенезе заболевания продолжается тестирование новых потенциальных биомаркеров. При изучении оси индуцируемого гипоксией ангиогенеза (HIF)-1a — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — ингибитора фактора роста 4-(ING4) (master regulator of angiogenesis hypoxia inducible factor (HIF)-1a — vascular endothelial growth factor (VEGF) — inhibitor of growth factor 4-(ING4) — у пациентов с саркоидозом было выявлено снижение как экспрессии белка, так и уровня мРНК HIF-1a в саркоидных гранулемах, а также обильная экспрессия VEGF и ING4 в эпителиоидных клетках в гранулематозной ткани в сравнении с контрольной группой. Полученные данные не только расширяют понимание патогенеза саркоидоза, но и могут оказаться полезным диагностическим инструментом [18].

Для идентификации потенциальных биомаркеров могут быть применены исследования в области Omics. Omics включает геномику, эпигеномику, транскриптомику, протеомику, метаболомику для понимания полигенных и фенотипически гетерогенных заболеваний, к которым относится и саркоидоз. Однако ряд результатов с транскриптом крови, протеомами альвеолярных макрофагов оказались слишком сложными для клинической практики — образцы для исследования трудно получить, анализы требуют сложных лабораторных работ [19].

С помощью технологии однонуклеотидного полиморфизма, секвенирования РНК и анализа путей были идентифицированы диагностические биомаркеры. Свою значимость показали различные полиморфизмы HLA и IL-1a, различные SNP, такие как BTNL2,

аннексин A11 и NOTCH4. В качестве потенциальных биомаркеров легочного поражения при саркоидозе были предложены гены, связанные с Th1-иммунным ответом (*STAT1*, *CCL5*, *IL7* и *IL15*), а также гены, регулирующие протеазы, происходящие из макрофагов, — матриксной металлопептидазы 12 (*MMP12*) и ADAM-подобного децизина 1 (*ADAMDEC1*) [20].

Исследования в данной области могут позволить проводить анализ экспрессии генов в периферической крови, который оказался надежным заменителем образцов тканей и БАЛЖ. По мере совершенствования технологий будут продолжаться появляться «панели» биомаркеров, созданные на основе массивов данных [21].

Перспективные данные были получены для сывороточного катепсина S (CTSS), выявленного при транскриптомном анализе альвеолярных макрофагов при саркоидозе. CTSS экспрессируется в гранулемах, требуется для обработки антигена. При иммуноферментном анализе уровня CTSS была получена достоверная разница для саркоидоза в сравнении с интерстициальной пневмонией, пневмокозиозом и микобактериальной инфекцией легких с чувствительностью 70% и специфичностью 78%, что выше, чем для других известных маркеров саркоидоза. Также было получено положительное окрашивание эпителиоидных клеток в гранулемах при иммуногистохимическом исследовании с CTSS [22].

Для открытия новых биомаркеров респираторных заболеваний, в том числе саркоидоза, также активно используется способ создания библиотек дДНК, полученных с применением метода фагового дисплея T7. Для идентификации антигенов, ассоциированных с саркоидозом, были сконструированы и объединены в комплексную библиотеку саркоидоза (CSL) четыре различные библиотеки кДНК дисплея фага T7: из саркоидных клеток БАЛ, лейкоцитов и из культивируемых эмбриональных фибробластов человека и моноцитов селезенки [23]. На основании полученных данных были идентифицированы два эпитопа (Cofilin μ и цепь A), ко-

торые специфически связываются с сывороточными IgG пациентов с саркоидозом [24].

Многообещающей областью исследований различных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний является исследование количества микроРНК сыворотки и плазмы крови в качестве маркеров заболеваний [25]. МикроРНК представляют собой некодирующие одноцепочечные РНК, участвующие в иммунном ответе, реакции на окислительный стресс и канцерогенезе [26]. W. Fujiwara и соавт. выявили увеличение микроРНК (микроРНК-126 и микроРНК-223) в крови пациентов с саркоидозом в сравнении с контрольной группой, в том числе при диагностике кардиосаркоидоза, что позволяет предположить, что эти циркулирующие микроРНК могут оказаться полезным диагностическим биомаркером саркоидоза [27].

Заключение

Саркоидоз до настоящего времени остается заболеванием с не до конца изученным патогенезом, неизвестным этиологическим фактором, что во многом определяет сложности в его диагностике. Выявление высокоспецифического и высокочувствительного биомаркера может значительно уменьшить количество диагностических ошибок.

Часть существующих биомаркеров (sACE, IL-2, СТО) активно применяются в клинической практике, их совместное измерение увеличивает показатели диагностической эффективности. Изучение новых биомаркеров основывается как на имеющихся знаниях о патогенезе заболевания (CCL18, SAA, IP-10, YKL-40, KL6, HIF-1 α -VEGF-ING4), так и на современных исследованиях больших данных с применением Omics (микроРНК-126 и микроРНК-223, полиморфизмы HLA и IL-1 α , различные SNP, такие как BTNL2, аннексин A11 и NOTCH4, CTSS и др.). Исследования в этой области открывают широкие перспективы поиска идеального диагностического биомаркера саркоидоза.

Список литературы

1. Grunewald J., Grutters J.C., Arkema E.V., Saketkoo L.A., Moller D.R., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nature Reviews Disease Primers 2019; 5 (1). doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.
2. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C. et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 201 (8): e26–e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
3. Culver D.A., Judson M.A. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. BMJ. October 2019; I5553. doi: 10.1136/bmj.I5553.
4. Kraaijvanger R. et al. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. Front. Immunol. 2020; 11: 1443.
5. Cai M., Bonella F., He X. et al. CCL18 in serum, BAL fluid and alveolar macrophage culture supernatant in interstitial lung diseases. Respir. Med. 2013; 107 (9): 1444–1452. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.004.
6. Bargagli E., Magi B., Olivieri C., Bianchi N., Landi C., Rottoli P. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients. Respir. Med. 2011; 105 (5): 775–780. doi: 10.1016/j.rmed.2010.12.010.
7. Geyer A.I., Kraus T., Roberts M. et al. Plasma level of interferon γ induced protein 10 is a marker of sarcoidosis disease activity. Cytokine 2013; 64 (1): 152–157. doi: 10.1016/j.cyt.2013.07.010.
8. Bergantini L., Bianchi F., Cameli P. et al. Prognostic Biomarkers of Sarcoidosis: A Comparative Study of Serum Chitotriosidase, ACE, Lysozyme, and KL-6. Dis. Markers 2019; 2019: 8565423. Published 2019 Mar 3. doi: 10.1155/2019/8565423.

9. Bargagli E., Bennett D., Maggiorelli C. et al. Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis. *J. Clin. Immunol.* 2013; 33 (1): 264–270. doi: 10.1007/s10875-012-9754-4.
10. Bennett D., Cameli P., Lanzarone N. et al. Chitotriosidase: a biomarker of activity and severity in patients with sarcoidosis [published correction appears in *Respir. Res.* 2020 Jan 29; 21 (1): 34. doi: 10.1186/s12931-020-1303-8]. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 6. Published 2020 Jan 6. doi: 10.1186/s12931-019-1263-z.
11. Qin D., Fan L.L., Zhong Y., Shen Y., Cheng D. Diagnostic accuracy of interleukin-2 receptor in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2023; 17 (6): 495–505. doi: 10.1080/17476348.2023.2225772.
12. Schimmelpennink M.C., Quanjel M., Vorselaars A. et al. Value of serum soluble interleukin-2 receptor as a diagnostic and predictive biomarker in sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (7): 749–756. doi: 10.1080/17476348.2020.1751614.
13. Kalkanis A., Kalkanis D., Drougas D. et al. Correlation of spleen metabolism assessed by 18F-FDG PET with serum interleukin-2 receptor levels and other biomarkers in patients with untreated sarcoidosis. *Nucl. Med. Commun.* 2016; 37 (3): 273–277. doi: 10.1097/MNM.0000000000000431.
14. Enyedi A., Csongrádi A., Altorjay I.T. et al. Combined application of angiotensin converting enzyme and chitotriosidase analysis improves the laboratory diagnosis of sarcoidosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 500: 155–162. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.010.
15. Van der Mark S.C., Bajnath V.W.S., Veltkamp M. Biomarkers in Sarcoidosis: Beginning of a New Era? *Clin. Chest Med.* 2024; 45 (1): 33–43. doi: 10.1016/j.ccm.2023.09.002.
16. Menon B., Tiwari M., Gopi A., Raj P., Panwar K. Serum krebs von den lungen-6 (KL-6): a promising biomarker in sarcoidosis. *MOJ Current Research & Reviews* 2018; 1 (2): 45–47. doi: 10.15 406/ mojcr.2018.01.00009.
17. Tong X., Ma Y., Liu T. et al. Can YKL-40 be used as a biomarker for interstitial lung disease?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (17): e25631. doi: 10.1097/MD.00000000000025631.
18. Tzouveleki A., Ntolios P., Karameris A. et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α -vascular endothelial growth factor (VEGF)-inhibitory growth factor (ING)-4-axis in sarcoidosis patients. *BMC Res. Notes.* 2012; 5: 654. Published 2012 Nov 26. doi: 10.1186/1756-0500-5-654.
19. Ji H.L., Xi N.M.S., Mohan C. et al. Biomarkers and molecular endotypes of sarcoidosis: lessons from omics and non-omics studies. *Front Immunol.* 2024; 14: 1342429. Published 2024 Jan 4. doi: 10.3389/fimmu.2023.1342429.
20. Futami Y., Takeda Y., Koba T., Kida H., Kumanogoh A., Ueda K. Proteomic profiling of serum exosomes to find novel biomarkers in sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. 201: A4489. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A4489.
21. Koth L.L., Solberg O.D., Peng J.C., Bhakta N.R., Nguyen C.P., Woodruff P.G. Sarcoidosis blood transcriptome reflects lung inflammation and overlaps with tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1153–1163. doi: 10.1164/rccm.201106-1143OC.
22. Tanaka H., Yamaguchi E., Asai N. et al. Cathepsin S, a new serum biomarker of sarcoidosis discovered by transcriptome analysis of alveolar macrophages. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019; 36 (2): 141–147. doi: 10.36141/svdl.v36i2.7620.
23. Talwar H., Rosati R., Li J. et al. Development of a T7 Phage Display Library to Detect Sarcoidosis and Tuberculosis by a Panel of Novel Antigens. *EBioMedicine* 2015; 2 (4): 341–350. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.03.007.
24. Peng C., Talreja J., Steinbauer B., Shinki K., Koth L.L., Samavati L. Discovery of Two Novel Immunopeptides and Development of a Peptide-based Sarcoidosis Immunoassay. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (7): 908–918. doi: 10.1164/rccm.202306-1054OC.
25. Zahm A.M., Thayu M., Hand N.J., Horner A., Leonard M.B., Friedman J.R. Circulating microRNA is a biomarker of pediatric Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53 (1): 26–33. doi: 10.1097/MPG.0b013e31822200cc.
26. Kroh E.M., Parkin R.K., Mitchell P.S., Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR) [published correction appears in *Methods.* 2010 Nov; 52 (3): 268]. *Methods* 2010; 50 (4): 298–301. doi: 10.1016/j.ymeth.2010.01.032.
27. Fujiwara W., Kato Y., Hayashi M. et al. Serum microRNA-126 and -223 as new-generation biomarkers for sarcoidosis in patients with heart failure. *J. Cardiol.* 2018; 72 (6): 452–457. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.06.004.

Поступила в редакцию: 16.10.2024 г.

Сведения об авторах:

Зинченко Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель НИЛ изучения неспецифических заболеваний легких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru; ORCID 0000-0002-6273-4304;

Пушкина Ника Васильевна — стажер-исследователь НИЛ изучения неспецифических заболеваний легких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nika.v.kazimirova@gmail.com; ORCID 0009-0004-4529-7124;

Полякова Виктория Олеговна — доктор биологических наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vo.polyakova@spbniif.ru; ORCID 0000-0001-8682-9909;

Муравьев Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель НИЛ клеточной биологии и регенеративной медицины, ученый секретарь ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: urolog5@gmail.com; ORCID 0000-0002-6974-5305;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.