

Противомикробная активность сыворотки крови при муковисцидозе до и после трансплантации легких

В.Г.Арзуманян , И.М.Ожован, В.Б.Полищук, М.П.Костинов, А.А.Рыжов, Д.А.Благовидов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, одним из проявлений которого является хронический инфекционный процесс респираторного тракта, обусловленный бактериями и грибами. Особую роль в гуморальной защите при МВ играют многочисленные антимикробные пептиды (АМП), каждый из которых подробно охарактеризован. Недавно разработан метод, позволяющий оценить совокупную противомикробную активность всех АМП разных биологических жидкостей. **Целью** исследования явилось применение данного метода для оценки противомикробной активности сывороток и их низкомолекулярных фракций, содержащих АМП, у пациентов с МВ до и после трансплантации легких. **Материалы и методы.** В исследовании использовалась сыворотка крови, полученная от пациентов ($n = 11$) в возрасте 24–33 лет с диагнозом МВ до и после трансплантации легких. Совокупная активность сыворотки крови и ее фракций с молекулярной массой < 100 кДа определялась посредством действия данных образцов на клетки тест-культуры *Candida albicans* и спектрофотометрического измерения процента красителя, вошедшего в убитые клетки, по сравнению с контрольными необработанными клетками. **Результаты.** Установлено, что у пациентов с МВ исходно снижена активность цельной сыворотки и ее АМП-фракции по сравнению с таковой у здоровых лиц (медиана) — 82,3 % vs 87,8 % ($p \leq 0,01$) и 17,2 % vs 41,9 % ($p \leq 0,01$). В результате трансплантации у пациентов с МВ повышалась не только общая активность сыворотки крови, но и активность их АМП-фракций (84,5 % vs 33,3 %). Отмечена положительная динамика активности АМП-фракций сыворотки крови с момента проведения трансплантации в течение 12 мес. Показано, что при МВ снижено содержание сывороточного альбумина, который достигал нормальных уровней в результате трансплантации. **Заключение.** Очевидно, что при МВ звенья сывороточного гуморального иммунитета, отвечающие за непосредственную противомикробную защиту, проявляют более низкую активность по сравнению с нормой, однако трансплантация легких способствует значительному повышению их активности.

Ключевые слова: муковисцидоз, антимикробные пептиды, противомикробная активность, альбумин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования темы научно-исследовательских работ с использованием оборудования центра коллективного пользования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова».

Для цитирования: Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Благовидов Д.А. Противомикробная активность сыворотки крови при муковисцидозе до и после трансплантации легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 226–231. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-226-231

Antimicrobial activity of serum of cystic fibrosis patients before and after lung transplantation

Vera G. Arzumanyan , Irina M. Ozhovan, Valentina B. Polishchuk, Mikhail P. Kostinov, Aleksey A. Ryzhov, Dmitriy A. Blagovidov

I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera: Malyy Kazennyy per. 5a, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a systemic congenital disease characterized by chronic bronchopulmonary infection of bacterial and fungal origins. Numerous antimicrobial peptides (AMP) play a special role in humoral immunity in CF patients. Each AMP was characterized in detail earlier. A new method has been developed recently in the Russian Federation for estimation of the cumulative antimicrobial activity of all AMPs in different bioliquids. **The aim** of the study was the application of this method for the estimation of antimicrobial activity of whole sera and the AMP-containing low molecular serum fractions in patients with CF before and after lung transplantation. **Methods.** Sera from 11 CF patients of 24 – 33 years old obtained before and after lung transplantation were used in the study. Antimicrobial activities of the whole serum and its fractions with the molecular mass under 100 kDa were estimated by the effect of the specimens on *Candida albicans* test culture cells and by spectrophotometric assay of dye, which was internalized by the killed cells, as compared to the control untreated cells. **Results.** The total serum activity and AMP fractions activity in patients with CF were lower than in the healthy volunteers (medians): 82.3% vs 87.8 % ($p \leq 0.01$) and 17.2% vs 41.9% ($p \leq 0.01$). After the lung transplantation, both activities increased to 84.5% vs 33.3%, respectively. The improvement of AMP fractions activity was observed during 12 months after the transplantation. Serum albumin levels were lower in CF patients as compared to the reference values but normalized after lung transplantation. **Conclusion.** Obviously, the activity of the serum components of humoral immunity, which are responsible for direct antimicrobial defense, is decreased in CF patients compared to the reference values. The lung transplantation increased their activity considerably.

Key words: cystic fibrosis, antimicrobial peptides, antimicrobial activity, albumin.

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

Funding. The study was carried out under budgetary funding for the research work and using the equipment of the collective use center by I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.

For citation: Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Blagovidov D.A. Antimicrobial activity of serum of cystic fibrosis patients before and after lung transplantation. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 226–231 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-226-231

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, отличающееся тяжелыми нарушениями со стороны различных органов, наиболее значимыми из которых является патология органов дыхания. Это заболевание характеризуется хронической инфекцией и воспалением, связанным с активацией системы врожденного иммунитета. Основными патогенами, хронически колонизирующими респираторный тракт и ведущими к обострению процесса, являются бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* [1], а также грибы *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* [2]. По результатам исследований, проведенных в последнее десятилетие, установлен ряд особенностей в системе как врожденного, так и адаптивного иммунитета при МВ, которыми обусловлена неэффективная элиминация микроорганизмов из респираторного тракта [3]. Так, изменение осмолярности и понижение кислотности секрета на поверхности бронхиального тракта приводят к инактивации веществ, обладающих бактерицидными свойствами, таких как лизоцим, β -дефензин-1 и -2, лактоферрин, кателицидин и др. В настоящее время известны > 10 видов антимикробных пептидов (АМП), при этом роль каждого пептида изучена при различных заболеваниях, в т. ч. при МВ [4]. Совокупная активность АМП определена ранее в слюне пациентов с респираторными инфекционными воспалительными заболеваниями [5], однако при МВ такое исследование не проводилось.

Методика по изучению совокупной активности АМП эпителиальных секретов¹ не позволяет количественно оценить антимикробную активность в отделяемом бронхов, обсемененном клетками микроорганизмов. Целью настоящего исследования явилось изучение активности сывороток и их низкомолекулярных фракций у пациентов с МВ до и после трансплантации легких с помощью метода, адаптированного именно для сывороток².

Материалы и методы

После получения письменного информированного согласия у пациентов проводился забор венозной крови с соблюдением правил антисептики. В исследовании использована сыворотка крови, полученной у пациентов ($n = 11$: 4 женщины и 7 мужчин; возраст — 24–33 года) с диагнозом МВ до и после трансплантации легких. Временной интервал между забором крови до и после трансплантации составлял от 6 мес.; у 3 пациентов указанной группы произведен дополнительный забор крови еще через 6 мес. Все пациенты получали лечение в соответствии со стандартным протоколом. Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 15$: 10 женщин, 5 мужчин; возраст — 22 года — 27 лет).

Штамм микроорганизмов. В исследовании использовались дрожжи *Candida albicans* № 927 из коллекции Федерального государственного бюджетного научно-

го учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова». Микроорганизмы поддерживались путем периодических пересевов на плотной глюкозопептон-дрожжевой среде при температуре 25 °С с использованием культуры экспоненциальной фазы роста.

Определение концентрации сывороточного альбумина. Метод основан на образовании окрашенных комплексных соединений при взаимодействии альбумина с бромкрезоловым зеленым в слабокислой среде в присутствии детергента. К 0,1 мл сыворотки, разведенной в 10 раз, добавлены 4 мл реактива, содержащего бромкрезоловый зеленый и детергент Тритон X-100 в ацетатном буфере («Альбумин Агат», фирма «Агат», Россия); состав инкубировался в течение 10 мин при комнатной температуре и измерялся на спектрофотометре при длине волны 625 нм в кювете толщиной 1 см. Калибровочные растворы изготавливались на основе человеческого сывороточного альбумина (*Reanal*, Чехия). Прямая зависимость оптической плотности от концентрации альбумина отмечена в диапазоне концентраций 0,3–20 мг / мл.

Определение антимикробной активности сыворотки крови. Активность цельных сывороток (общая активность) и их АМП-фракций определялась методом², основанным на поглощении красителя бромкрезолового пурпурного клетками с нарушенной цитоплазматической мембраной и, как следствие, снижении оптической плотности надосадочной жидкости в опытных вариантах по сравнению с контрольными. Для определения общей активности соединялись 300 мкл нативной сыворотки в пробирках типа Эппендорф и 50 мкл суспензии дрожжей *C. albicans* № 927 в концентрации 10^{10} КОЕ / мл. Для определения активности АМП-фракции сыворотки фильтровались через молекулярный фильтр Amicon (*Merck*, Германия) диаметром пор 100 кДа на центрифуге в течение 15 мин при 16 000 об. / мин, после этого 300 мкл фильтрата соединялись с 50 мкл суспензии микроорганизмов. В контрольной пробирке вместо сыворотки или фильтрата содержались 300 мкл физраствора. Пробирка инкубировалась в течение 2 ч при 32 °С на шейкере, затем центрифугировалась в течение 5 мин при 16 000 об. / мин, супернатанты удалялись, а к осадкам добавлялся раствор бромкрезолового пурпурного (по 300 мкл) в фосфатном буфере (рН — 4,6). После этого пробирки инкубировались еще 45 мин при 32 °С на шейкере; центрифугировались в течение 5 мин при 16 000 об. / мин. По 50 мкл супернатантов соединялись с 2,5 мл фосфатного буфера (рН — 4,6). Оптическая плотность полученных растворов измерялась на спектрофотометре *Genesys 10S UV-Vis* (США) при длине волны 440 нм. Из 3 измерений для каждой пробы вычислялось среднее значение оптической плотности, затем производился расчет активности (%) по отношению к контрольному образцу².

¹ Арзуманян В.Г., Мальбахова Е.Т., Фошина Е.П. и др. Способ определения совокупной активности антимикробных пептидов как маркера состояния местного иммунитета различных эпителиальных тканей. Патент РФ № 2602298 от 21.10.16. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2602298C2_20161120

² Михайлова Н. А., Арзуманян В.Г., Полищук В.Б. и др. Способ определения противомикробной активности цельной сыворотки и фракции ее антимикробных пептидов. Патент РФ № 2686337 от 25.04.19. Доступно на: <https://findpatent.ru/patent/268/2686337.html>

Осадки, полученные при последнем центрифугировании, микроскопировались при суммарном увеличении микроскопа $\times 1750$ и фотографировались цифровой камерой Sony (Япония) при совмещении ее объектива с окуляром микроскопа.

Статистический анализ проводился с помощью программы *Microsoft Excel*. Расчет коэффициентов Манна–Уитни, свидетельствующих о наличии / отсутствии значимости различий между показателями, проводился с помощью автоматической программы³.

Результаты

Дрожжи *C. albicans* выбраны в качестве объекта исследования по двум причинам — во-первых, эти микроорганизмы очень часто встречаются в отделяемом бронхов у больных МВ [6, 7], они были обнаружены в значимых количествах у обследованных пациентов; во-вторых, это объект, удобный для наблюдения за антимикробным воздействием сыворотки и ее фракций методами микроскопии и спектрофотометрии^{1,2}. На рис. 1 представлен пример обработки клеток *C. albicans* цельной сывороткой, полученной от пациента с МВ до трансплантации (см. рис. 1В) и ее АМП-фракцией (см. рис. 1С) в сравнении с контрольной культурой, которая обрабатывалась физраствором (см. рис. 1А). Видно, что наибольшее количество живых (белых) клеток отмечено в контрольном образце, тогда как воздействие АМП-фракции приводило к увеличению количества мертвых (желтых) клеток. Механизм воздействия данной фракции очевиден — это нарушение целостности мембраны цитоплазмы, в результате которой краситель проникает внутрь клеток и окрашивает их. Напротив, при обработке цельной сывороткой происходил лизис клеточных стенок и мембран с образованием мелких везикул, которые также поглощали краситель (см. рис. 1В).

Данное исследование проводилось с участием пациентов, распределенных в 3 группы:

- бессимптомные пациенты (контрольная группа);
- больные МВ до трансплантации;
- больные МВ после проведения трансплантации.

Результаты исследований представлены в таблице, по данным которой показано, что максимальная активность цельной сыворотки достоверно соответствовала таковой у лиц группы контроля, а минимальная — у больных, не подвергавшихся трансплантации, о чем свидетельствуют коэффициенты Манна–Уитни. Очевидно, что в результате трансплантации общая активность сыворотки повышалась до уровня, сравнимого с контрольным. Кроме того, при поиске взаимосвязи между процессом проведения трансплантации и повышением активности цельной сыворотки показано наличие высокой положительной корреляции между этими показателями (коэффициент Пирсона $r = 0,732$).

При исследовании активности АМП-фракций выявлено, что этот показатель у пациентов с МВ до трансплантации в среднем был в 2 раза ниже та-

кового в группе контроля, что подтверждается величиной коэффициента Манна–Уитни. После трансплантации данная активность повышалась, однако

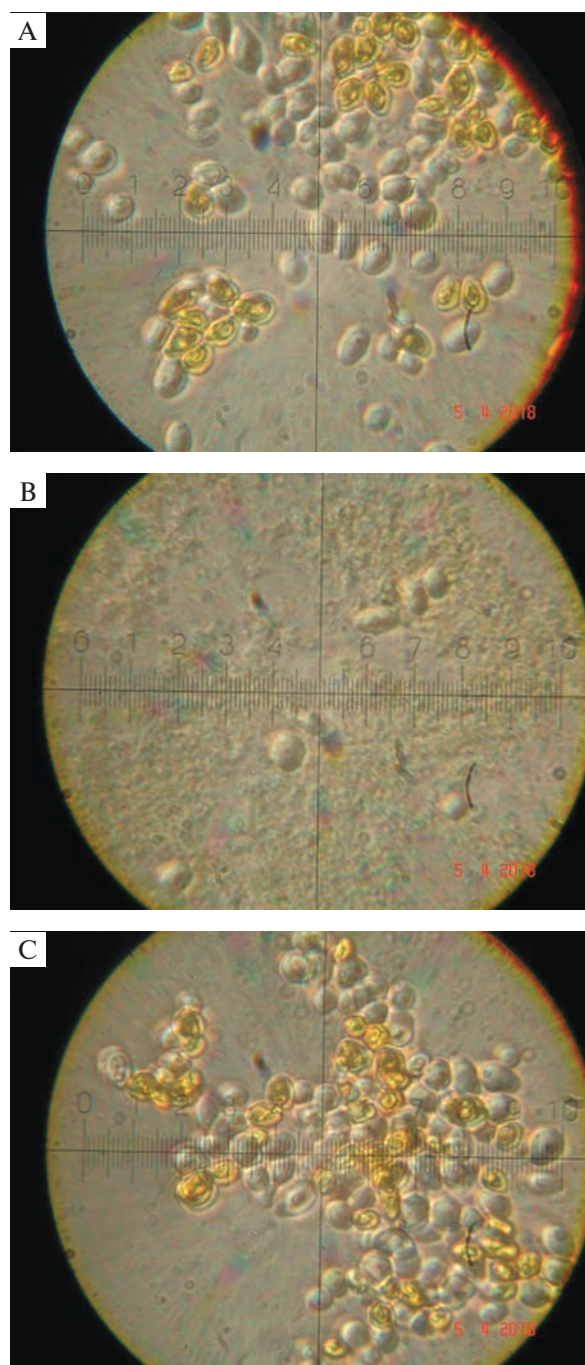


Рис. 1. Клетки *Candida albicans*: А — контроль (обработка физраствором); В — обработка цельной сывороткой; С — обработка фракцией сывороточных антимикробных пептидов (оба сывороточных препарата от пациента с муковисцидозом до трансплантации легких)

Примечание: белые клетки — живые, желтые — мертвые; $\times 1750$; 1 деление на линейке = 1 мкм; окрашивание бромкрезоловым пурпуром.

Figure 1. Cells of *Candida albicans*: A, control (treatment with saline); B, treatment with whole serum; C, treatment with a fraction of serum antimicrobial peptides (both serum preparations from a patient with cystic fibrosis before the lung transplantation)

Note: white cells — live, yellow — dead; $\times 1750$; 1 division on a ruler = 1 μm ; staining with bromocresol purple.

³ Математические методы обработки данных. Доступно на: <https://www.psychol-ok.ru/lib/statistics.html>

в большинстве случаев — не до уровня контроля. Установлено наличие взаимосвязи между процессом проведения трансплантации и повышением активности АМП-фракции сыворотки, которая выражалась в высокой положительной корреляции между этими показателями (коэффициент Пирсона $r = 0,936$).

Динамику увеличения уровня активности АМП-фракций сыворотки через 6 мес. и 1 год после трансплантации удалось проследить у 3 пациентов (рис. 2). Очевидно, что активность АМП-фракций сыворотки постепенно увеличивалась.

По данным таблицы показано, как изменялась концентрация альбумина у больных МВ в сравнении

с группой контроля. Видно, что у пациентов до трансплантации концентрация альбумина была достоверно ниже контроля, тогда как после трансплантации она повышалась, достигая нормы. Кроме того, как до, так и после трансплантации концентрация альбумина прямо коррелировала с активностью цельной сыворотки (коэффициент Пирсона $r = 0,699$).

Обсуждение

При изучении иммунного статуса при МВ показано, что гуморальное звено иммунитета у этих больных не страдает, и, как правило, дает гипериммунный ответ, однако наблюдается снижение противовирусного иммунитета, интерферонообразования, количества макрофагов и их функций, фагоцитарной функции лейкоцитов [8]. Что касается уровня АМП в сыворотке крови при МВ, то в этом случае данные весьма противоречивы. Так, например, показано, что концентрация сывороточного кальпротектина при МВ была значительно снижена по сравнению с контролем [9], тогда как концентрации лактоферрина и липокалина в сыворотке крови у больных в несколько раз превышали контрольные значения [10]. В связи с этим метод, использованный в настоящей работе, дает возможность оценить не только общую антимикробную активность сыворотки крови, но и такой интегральный показатель, как совокупная активность содержащихся в ней АМП. Благодаря выявлению снижения уровней этих двух показателей при МВ и нормализации их в результате трансплантации расширяются представления о гуморальной иммунной защите организма при МВ. Повышение антимикробной активности после трансплантации можно связать с тем, что антимикробные пептиды могут синтезироваться не только клетками иммунной системы, но и эпителиальными и железистыми клетками. Возможно, характер данного процесса является компенсаторным ввиду недостаточности клеточных

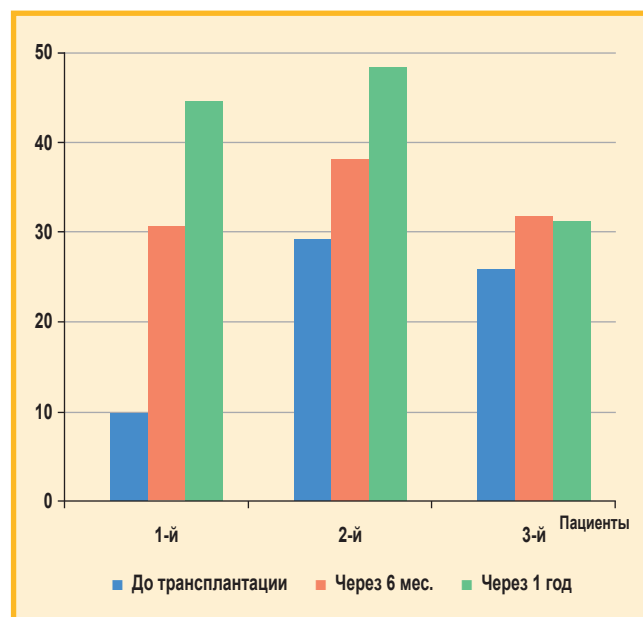


Рис. 2. Динамика активности фракции сывороточных антимикробных пептидов у пациентов ($n = 3$) до и после трансплантации легких

Figure 2. Improvement of the activity of the fraction of serum antimicrobial peptides in patients ($n = 3$) before and after lung transplantation

Таблица
Сравнение показателей фракций сыворотки крови у пациентов с муковисцидозом и группы контроля

Table
Comparison of parameters of blood serum fractions in the patients with cystic fibrosis and the control group

Категория	Показатель	Активность цельной сыворотки крови, %	Активность АМП-фракции, %	Концентрация альбумина в цельной сыворотке крови, мг / мл
Группа контроля ($n = 15$)	$M \pm \sigma$	$88,2 \pm 1,6$	$38,9 \pm 6,9$	$63,9 \pm 6,7$
	Me	87,8	41,9	61,3
Пациенты с МВ				
• до трансплантации ($n = 11$)	$M \pm \sigma$	$79,7 \pm 7,6$	$19,0 \pm 6,3$	$55,8 \pm 5,3$
	Me	82,3	17,2	55,7
	p	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$0,01 \leq p \leq 0,05$
• после трансплантации ($n = 11$)	$M \pm \sigma$	$85,0 \pm 3,7$	$34,3 \pm 8,7$	$64,0 \pm 3,5$
	Me	84,5	33,3	63,7
	p	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: МВ — муковисцидоз; АМП — антимикробные пептиды; $M \pm \sigma$ — среднее значение $\pm$ отклонение от среднего; Me — медиана; p — достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Note: $M \pm \sigma$ — the mean value $\pm$ deviation from the mean; p — the significance of differences compared with the control group.

факторов на фоне применения иммуносупрессивной терапии.

Важным показателем, характеризующим благополучие организма в целом, является концентрация сывороточного альбумина. Сывороточный альбумин человека и животных составляет примерно 50 % белков плазмы, кроме того, он присутствует в тканях. Функции альбумина в организме весьма многообразны — это поддержание онкотического давления плазмы, связывание и транспорт низкомолекулярных веществ и экзогенных лигандов, участие в окислительно-восстановительных реакциях, пластическая функция, регуляция гемостаза, участие в поддержании кислотно-основного равновесия в крови, регуляция апоптоза [11]. Известно также, что альбумин оказывает влияние не только на целостность сосудов, участвуя в поддержании нормальной капиллярной проницаемости, но и иммуномодулирующее действие за счет связывания различных продуктов жизнедеятельности микроорганизмов [12]. Обнаружение взаимосвязи между концентрацией сывороточного альбумина и антимикробной активностью сыворотки крови позволяет сделать предположение о наличии еще одной функции альбумина — его противомикробной активности. Недавно авторами установлено наличие такой активности у альбумина в экспериментах *in vitro* в отношении бактерий и дрожжевых грибов [13].

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с МВ исходно снижены активность цельной сыворотки крови и активность ее АМП-фракции по сравнению с таковой у лиц группы контроля. В результате трансплантации легких у пациентов с МВ повышалась как общая активность сыворотки крови, так и их АМП-фракций. Установлено, что при МВ снижено содержание сывороточного альбумина, который достигал нормальных значений в результате трансплантации. Отмечена положительная динамика активности АМП-фракций сыворотки крови с момента проведения трансплантации в течение 12 мес. Выявлена значительная положительная корреляция между активностью цельной сыворотки и концентрацией альбумина независимо от проведения трансплантации.

Таким образом, можно заключить, что при МВ звенья сывороточного гуморального иммунитета, отвечающие за непосредственное противомикробное действие, — белки системы комплемента, иммуноглобулины и АМП — проявляют более низкую активность по сравнению с нормой. В то же время трансплантация легких способствует значительному повышению их активности.

Литература

- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; (1): 15–20.

- Tomazin R., Matos T. Fungal infections in patients with cystic fibrosis. *Zdravniški Vestnik*. 2017; 86 (1–2): 42–52. DOI: 10.6016/ZdravVestn.1552.
- Bruscia E.M., Bonfield T.L. Innate and adaptive immunity in cystic fibrosis. *Clin. Chest Med*. 2016; 37 (1): 17–29. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.11.010.
- Bals R., Weiner D.J., Wilson J.M. The innate immune system in cystic fibrosis lung disease. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (3): 303–312. DOI: 10.1172/JCI6277.
- Арзуманян В.Г., Масюкова С.А., Сергеев А.Ю. и др. Активность секретируемых антимикробных пептидов, иммуноглобулины и микробиота кожи при акне. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017; (1): 88–94.
- Muthig M., Hebestreit A., Ziegler U. et al. Persistence of *Candida* species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Med. Mycol.* 2010; 48 (1): 56–63. DOI: 10.3109/13693780802716532.
- Gileles-Hillel A., Shoseyov D., Polacheck I. et al. Association of chronic *Candida albicans* respiratory infection with a more severe lung disease in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (11): 1082–1089. DOI: 10.1002/ppul.23302.
- Капранов Н.И. Муковисцидоз — современное состояние проблемы. *Пульмонология*. 2006; (Прил.): 5–11.
- Gray R.D., Imrie M., Boyd A.C. et al. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (3): 193–198. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.005.
- Eichler I., Nilsson M., Rath R. et al. Human neutrophil lipocalin, a highly specific marker for acute exacerbation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (5): 1145–1149. DOI: 10.1183/09031936.99.14511459.
- Грызун Ю.А., Добрецов Г.Е., ред. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 1998.
- Ferrer R., Mateu X., Maseda E. et al. Non-oncotic properties of albumin: A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11 (2): 125–137. DOI: 10.1080/17512433.2018.1412827.
- Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Свитич О.А. Антимикробное действие альбумина на клетки бактерий и дрожжей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167 (6): 722–725.

Поступила: 25.04.20
Принята к печати: 27.01.22

References

- Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. [Microbial landscape of the lower respiratory tract in different age groups of children with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2010; (1): 15–20 (in Russian).
- Tomazin R., Matos T. Fungal infections in patients with cystic fibrosis. *Zdravniški Vestnik*. 2017; 86 (1–2): 42–52. DOI: 10.6016/ZdravVestn.1552.
- Bruscia E.M., Bonfield T.L. Innate and adaptive immunity in cystic fibrosis. *Clin. Chest Med*. 2016; 37 (1): 17–29. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.11.010.
- Bals R., Weiner D.J., Wilson J.M. The innate immune system in cystic fibrosis lung disease. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (3): 303–312. DOI: 10.1172/JCI6277.
- Arzumanyan V.G., Masyukova S.A., Sergeev A.Yu. et al. [Secretory antimicrobial peptides activity, immunoglobulins and skin microbiota in acne patients]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2017; (1): 88–94 (in Russian).
- Muthig M., Hebestreit A., Ziegler U. et al. Persistence of *Candida* species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Med. Mycol.* 2010; 48 (1): 56–63. DOI: 10.3109/13693780802716532.
- Gileles-Hillel A., Shoseyov D., Polacheck I. et al. Association of chronic *Candida albicans* respiratory infection with a more severe lung disease in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (11): 1082–1089. DOI: 10.1002/ppul.23302.
- Kapranov N.I. [Cystic fibrosis is the current state of the problem]. *Pul'monologiya*. 2006; (Suppl.): 5–11 (in Russian).
- Gray R.D., Imrie M., Boyd A.C. et al. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (3): 193–198. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.005.
- Eichler I., Nilsson M., Rath R. et al. Human neutrophil lipocalin, a highly specific marker for acute exacerbation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (5): 1145–1149. DOI: 10.1183/09031936.99.14511459.

11. Gryzunov Yu.A., Dobretsov G.E., ed. [Serum albumin in clinical medicine]. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 1998 (in Russian).
12. Ferrer R., Mateu X., Maseda E. et al. Non-oncotic properties of albumin: A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11 (2): 125–137. DOI: 10.1080/17512433.2018.1412827.
13. Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Svitich O.A. Antimicrobial action of albumin on bacterial and yeast cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019; 167 (6): 722–725.

Received: April 25, 2020

Accepted for publication: January 27, 2022

Информация об авторах / Author Information

Арзуманян Вера Георгиевна — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией физиологии грибов и бактерий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-09-03; e-mail: veraar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9769-1634>)

Vera G. Arzumanyan, Doctor of Biology, Professor, Head of Laboratory of Bacterial and Fungal Physiology, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-09-03; e-mail: veraar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9769-1634>)

Ожован Ирина Михайловна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии грибов и бактерий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-09-03; e-mail: iroj@yandex.ru

Irina M. Ozhovan, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Bacterial and Fungal Physiology, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-09-03; e-mail: iroj@yandex.ru

Полищук Валентина Борисовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polishchuk@mail.ru

Valentina B. Polishchuk, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: polishchuk@mail.ru

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Рыжов Алексей Анатольевич — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Aleksey A. Ryzhov, Senior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Благовидов Дмитрий Александрович — младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Dmitriy A. Blagovidov, Junior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Участие авторов

Арзуманян В.Г. — написание текста, обсуждение, редактирование текста рукописи (20 %)

Ожован И.М. — постановка экспериментов с сыворотками и обсуждение текста рукописи (20 %)

Полищук В.Б. — сбор и коллекционирование сывороток, обсуждение текста рукописи (20 %)

Костинов М.П. — обсуждение текста рукописи и редактирование (20 %)

Рыжов А.А. — сбор сывороток и обсуждение текста рукописи (10 %)

Благовидов Д.А. — сбор сывороток и обсуждение текста рукописи (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Arzumanyan V.G. — writing the text of the manuscript, discussion, text manuscript editing (20%)

Ozhovan I.M. — setting up experiments with sera, text manuscript discussion (20%)

Polishchuk V.B. — gathering and collecting serums, text manuscript discussion (20%)

Kostinov M.P. — editing and text manuscript discussion (20%)

Ryzhov A.A. — collection of sera, text manuscript discussion (10%)

Blagovidov D.A. — collection of sera and text manuscript discussion (10%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.