

Активность гидролитических ферментов врожденного иммунитета при бактериальной и коронавирусной пневмонии

В.Ю. Земко¹, В.К. Окулич¹, Т.Н. Лептеева¹, Ю.Ю. Земко², А.В. Фролова¹

¹ УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Беларусь

² УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», Минск, Беларусь

Activity of hydrolytic enzymes of innate immunity in bacterial and coronaviral pneumonia

V.Y. Zemko¹, V.K. Okulich¹, T.N. Lepteeva¹, Y.Y. Zemko², A.V. Frolova¹

¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

² Minsk City Clinical Oncological Dispensary, Minsk, Belarus

Аннотация

Целью настоящей работы стало изучение ферментативных активностей гидролаз в сыворотках крови пациентов с бактериальной пневмонией, пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и практически здоровых добровольцев, составивших группу сравнения. Определяли ряд ферментов сыворотки крови, относящихся к врожденному иммунитету: лизоцим, эластазу, БАПНА-амидазную и дезоксирибонуклеазную активность.

По результатам исследования показано, что сыворотка крови при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, обладает наиболее высокой эластазной и лизоцимной активностью, которая достоверно ($p < 0,001$) превышает соответствующие активности сывороток пациентов с бактериальной пневмонией и группы сравнения.

Установлено также, что при бактериальной пневмонии трипсиноподобная активность сыворотки крови повышена по сравнению с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в уровне дезоксирибонуклеазной активности сыворотки крови между исследуемыми группами не выявлено.

Ключевые слова

Эластаза, лизоцим, сериновые протеазы, дезоксирибонуклеазная активность сыворотки.

Введение

В патогенезе бактериальных и вирусных пневмоний значимую роль играют сывороточные ферменты. Многие из них относятся к неспецифическим факторам защиты, составляющим врожденный иммунитет. Активность данных

Summary

The aim of this work was to study the enzymatic activities of hydrolases in the blood serum of patients with bacterial pneumonia, pneumonia caused by SARS-CoV-2 and practically healthy volunteers who made up the comparison group. A number of blood serum enzymes related to innate immunity were determined: lysozyme, elastase, BAPNA-amidase and deoxyribonuclease activity.

Results: it was shown that blood serum in pneumonia caused by SARS-CoV-2 has the highest level of elastase and lysozyme activities, which significantly ($p < 0,001$) exceeded the corresponding activities of sera amongst patients with bacterial pneumonia and in the comparison group.

It was also found that trypsin-like activity of blood serum was increased in bacterial pneumonia in comparison with pneumonia caused by SARS-CoV-2 ($p < 0,001$). There were no statistically significant differences in the level of deoxyribonuclease activity of blood serum among analyzed groups.

Keywords

Elastase, lysozyme, serine proteases, deoxyribonuclease activity of serum.

ферментов при заболеваниях изменяется; вследствие этого они могут применяться как диагностические и прогностические факторы развития бронхолегочной патологии [1].

Существенное значение в патологии дыхательных путей имеют нарушения в системе фер-

мента эластазы и ее ингибиторов. Основным источником нейтрофильной эластазы сыворотки являются гранулы нейтрофилов. В ряде научных исследований при пневмонии установлены значительные колебания между протеолитическими ферментами и их ингибиторами в сторону увеличения преимущественно эластазной активности [2, 3]. Эластаза, относясь к классу протеаз, принимает участие в повреждении структуры легочной ткани за счет дегградации таких компонентов внеклеточного матрикса, как эластин, коллаген, фибронектин и другие. Провоспалительные цитокины, включая интерлейкины (IL-6 и IL-8), активируют функции нейтрофилов, а также могут участвовать в миграции и активации нейтрофилов при пневмонии [4]. Нейтрофильная эластаза разрушает белки внешней мембраны, локализованные на поверхности грамотрицательных бактерий как основных возбудителей госпитальной пневмонии, проявляя таким образом антимикробную активность [5]. Рост эластазной активности при тяжелых инфекционных процессах в нижних дыхательных путях приводит к разрушению легочной ткани, что утяжеляет течение и исход нозокомиальной пневмонии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Вызывая деструкцию ткани легкого, эластаза способствует безбарьерному распространению внутригоспитальной флоры, которая требует комплексного лечения, включая иммунную терапию [6, 7].

Состояние противоинфекционной резистентности организма возможно оценивать по уровню лизоцима в биологических жидкостях. Фермент лизоцим относится к ведущим гуморальным факторам врожденного иммунитета. Он продуцируется главным образом макрофагами костного мозга и селезенки, а также гранулоцитами и моноцитами крови [8, 9]. Исследование активности лизоцима проводилось при различных респираторных и других заболеваниях. Так, эпителиальные клетки поверхности дыхательных путей и серозные клетки подслизистых желез синтезируют лизоцим в достаточном количестве, участвуя в защите от бактериальных инфекций [9, 10, 11]. Данный фермент способен лизировать клеточную оболочку как бактерий, так и грибов, а также подавлять размножение вирусов. В то же время лизоцим стимулирует систему иммунитета, усиливая антимикробное действие иммуноглобулинов [1]. При воспалительных процессах, сопровождающихся нейтрофильным лейкоцитозом, а также при туберкулезе, саркоидозе и ряде других заболеваний концентрация лизоцима в

сыворотке крови растет. При гипоплазии костного мозга, отравлениях солями тяжелых металлов, тяжелых бактериальных инфекциях таких, как сепсис, перитонит, количество лизоцима в сыворотке, наоборот, снижается [12, 13].

В лабораторной диагностике для оценки протеолитической активности сыворотки крови продолжают использовать БАПНА-амидазную реакцию. Субстрат БАПНА (бензоил-аргинин-р-нитроанилид) применяется для определения трипсина и других сериновых протеаз. В настоящее время оценка сывороточной БАПНА-амидазной активности используется в основном для диагностики заболеваний поджелудочной железы, однако при тяжелых пневмониях роль данных ферментов не изучалась. Вместе с тем установлено, что сериновые протеазы нейтрофилов принимают активное участие в гидролизе микробных белков при фагоцитозе, поддерживая антибактериальный врожденный иммунитет [14].

Показано также, что дисбаланс между активностью трипсиноподобных протеаз и их ингибиторов изменяет общую резистентность макроорганизма [7]. Определение данных видов активности применяется в научно-исследовательских работах, их диагностическая ценность для различных патологических процессов продолжает изучаться.

Наконец, в патогенезе самых различных заболеваний важную роль играет взаимодействие нуклеиновых кислот и системы нуклеаз [15]. Так, Черепанова А.В. и соавторы установили в десятки раз более высокое содержание нуклеиновых кислот в сыворотке крови при аутоиммунных процессах по сравнению с сывороткой крови здоровых лиц [16]. Активность сывороточной дезоксирибонуклеазы определяют при лабораторном мониторинге эффективности лечения пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации [17]. В частности, у пациентов со злокачественными новообразованиями желудка и толстой кишки уровень ДНКазы в крови достоверно выше, чем у здоровых лиц [17]. Показано также, что активность сывороточной ДНКазы препятствует избыточному образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек. Это ведет к подавлению воспалительных реакций в органах и тканях, в том числе обусловленных микроорганизмами [18].

Однако при тяжелых респираторных инфекциях, таких как бактериальные и вирусные пневмонии, активность сывороточных гидролаз изучена пока недостаточно. Кроме того, качественно иная ситуация, требующая новых диагностиче-

ских и лечебных подходов, возникла в связи с пандемией COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Значительная доля (не менее 20%) манифестных случаев данной инфекции протекает с массивным поражением ткани легких, требующих своевременной диагностики и последующей адекватной интенсивной терапии [19].

В свете всего вышеизложенного, несомненный интерес представляет изучение активности основных сывороточных гидролаз при вирусных пневмониях, обусловленных вирусом SARS-CoV-2 в сравнении с активностью данных ферментов у пациентов с бактериальной пневмонией и у здоровых лиц.

Цель исследования: определить активность лизоцима, эластазы, ДНКазную и БАПНА-амидазную активность сывороток крови пациентов с бактериальными пневмониями, COVID-19-ассоциированной пневмонией, а также у здоровых лиц.

Материалы и методы

Исследованы следующие активности гидролаз в сыворотке крови: активность лизоцима и эластазы, БАПНА-амидазная и дезоксирибонуклеазная активность.

Обследовано 73 пациента с бактериальной пневмонией, 21 пациента с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, находившихся на лечении в реанимационно-анестезиологическом отделении Витебской областной клинической больницы. Практически здоровые добровольцы (30 человек) без признаков острой воспалительной патологии были включены в группу сравнения. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

При бактериальной пневмонии в большинстве случаев из трахеобронхиального аспирата идентифицировали грамотрицательные микроорганизмы: 23 изолята *Acinetobacter spp.* (31,5%), 21 изолят *K.pneumoniae* (28,8%), 18 изолятов *P. aeruginosa* (24,7); в то же время *S. aureus* составил 11 изолятов (15,0%).

У пациентов забирали венозную кровь утром натощак. Перед постановкой эксперимента сы-

воротку крови центрифугировали 10 минут при 10 тыс об/мин на центрифуге Micro 120 (Hettich HmbH, ФРГ).

Эластазу в сыворотке крови определяли с использованием эластин-конго красного как субстрата для фермента (производства Sigma, США) и 0,2 М трис-НСl буфер рН 7,4. Эластаза разрушает эластин в сыворотке крови, при этом из соединения эластин-конго красного краситель переходит в раствор, меняя его цвет и оптическую плотность [20].

Для исследования активности сериновых протеаз сыворотки в качестве субстрата использовали Na-бензоил-DL-аргинин p-нитроанилида гидрохлорид (БАПНА) (Sigma), растворенный в (CH₃)₂SO и 0,05М трис-NaOH буфере рН 7,4 [21].

Содержание лизоцима в сыворотке крови исследовали по разработанному на кафедре клинической микробиологии УО «ВГМУ» методу определения активности лизоцима в биологических агентах, основанному на экстракции пептидогликана из клеточной стенки *Micrococcus lysodeikticus* с последующей меткой конго красным, который прикрепляется путем адсорбции преимущественно к линейным макромолекулам полисахаридов в составе пептидогликана [22].

Дезоксирибонуклеазная активность сыворотки крови определялась по разработанной нами ранее методике [23]. Реакция проводилась в 0,02 М трис-НСl буфере рН 7,4, содержащем сульфат магния.

IL-6 определяли с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа («Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», РФ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) и MedCalc 12.7. (MedCalc Software Ltd). Нормальность распределения изучаемых величин определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для статистического анализа данных применяли непараметрические методы статистики с расчетом медианы (Me), 25-го (LQ) и 75-го квартилей (UQ). Достоверность отличий между группами определяли по критерию Манна-Уитни. ROC-анализ использовали

Таблица 1. Характеристика пациентов

Группы пациентов	Кол-во	Возраст, лет сред., M±σ
Бактериальная пневмония	73	54,6±11,8
Пневмония, вызванная SARS-CoV-2	21	49,7±10,3
Группа сравнения (практически здоровые добровольцы)	30	47,8±16,6

для определения диагностической и прогностической эффективности методов. Определение наличия взаимосвязи между рассчитанными показателями проводили непараметрическим методом Спирмена. Различия принимали за статистически значимые при $p < 0,05$ [24].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что уровень эластазной активности сыворотки крови при бактериальной пневмонии не отличался от показателей контрольной группы и составил 0,044 [0,036–0,05] пкат в сравнении с 0,048 [0,03–0,05] пкат, $p = 0,52$. В то же время активность эластазы при вирусной пневмонии (0,181 [0,134–0,201] пкат) была статистически значимо выше, чем в остальных группах (пациенты с бактериальной пневмонией и контрольная группа сравнения; $p < 0,001$). Результаты определения активности эластазы представлены в таблице 2.

Можно предположить, что эластазная активность у пациентов с вирусными пневмониями максимальна в связи с тем, что при разрушении лёгочной ткани одновременно происходит деструкция азурофильных гранул цитоплазмы нейтрофилов, и как следствие – высвобождение эластазы из-за развития тяжелого воспалительного процесса.

Исходя из полученных данных, эластазная активность сыворотки крови имеет высокую прогностическую значимость в дифференциальной диагностике воспалительных процессов различного генеза, протекающих в легких. По результатам проведенного ROC-анализа при уровне эластазы в сыворотке крови выше 0,0948

пкат пневмонию бактериальной этиологии можно исключить в 100% случаев ($p < 0,001$).

Кроме того, нейтрофильная эластаза расщепляет множество цитокинов, в том числе IL-6 – маркер цитокинового шторма, который оказывает влияние на иммунный ответ хозяина при пневмонии, обусловленной коронавирусом. Уровень IL-6 при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, составил 17,8 [6,2–89,9] пг/мл. Выявлена сильная корреляция между уровнем эластазы и IL-6 ($r = 0,7$, $p < 0,05$).

При изучении активности сывороточного лизоцима установлен наиболее высокий уровень фермента в сыворотке пациентов с пневмонией, обусловленной SARS-CoV-2 – 387,58 [353,26–456,92] мкг/мл по сравнению с группой практически здоровых лиц – 246,5 [187,0–303,7] мкг/мл ($p < 0,05$) и группой пациентов с бактериальной пневмонией – 143,1 [78,9–203,2] мкг/мл ($p < 0,05$).

Максимальная БАПНА-амидазная активность сыворотки была установлена в контрольной группе (17,3 [15,5–19,6] пкат). Сывороточная БАПНА-амидазная активность статистически значимо снижалась при бактериальной пневмонии, составляя 14,6 [12,5–16,6] пкат, и была минимальной при вирусной пневмонии 3,8 [2,1–4,2] пкат, $p < 0,001$. По данным ROC-анализа было выявлено, что у всех обследованных пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, уровень БАПНА-амидазной активности сыворотки не превышает 4,54 пкат ($AUC = 1,0$); в остальных группах этот показатель существенно выше.

В ходе исследования выявлена слабая корреляция БАПНА-амидазной и эластазной активностей, коэффициент корреляции составил 0,46, $p < 0,05$ (рис. 1).

Таблица 2. Активность ферментов в сыворотке крови пациентов с пневмонией различной этиологии

Ферментативная активность, ME; LQ-UQ	Группа сравнения	Вирусная пневмония	Бактериальная пневмония
	1	2	3
Эластаза, пкат достоверность	0,048 [0,03–0,05] $p_{1-2} = 0,000$; $p_{2-3} = 0,000$; $p_{1-3} = 0,52$	0,181 [0,134–0,201]	0,044 [0,036–0,05]
БАПНА-амидазная активность, пкат достоверность	17,3 [15,5–19,6] $p_{1-3} = 0,009$, $p_{2-3} = 0,00004$; $p_{1-2} = 0,00004$	3,8 [2,1–4,2]	14,6 [12,5–16,6]
Лизоцим, мкг/мл достоверность	246,5 [187,0–303,7] $p_{1-2} = 0,0009$; $p_{2-3} = 0,0037$; $p_{1-3} = 0,001$	387,58 [353,26–456,92]	143,1 [78,9–203,2]
Дезоксирибонуклеазная активность, U/мл достоверность	171,3 [137,5–187,2] $p_{1-2} = 0,9$; $p_{2-3} = 0,52$; $p_{1-3} = 0,49$	173,3 [153,0–191,8]	157,5 [128,6–181,7]

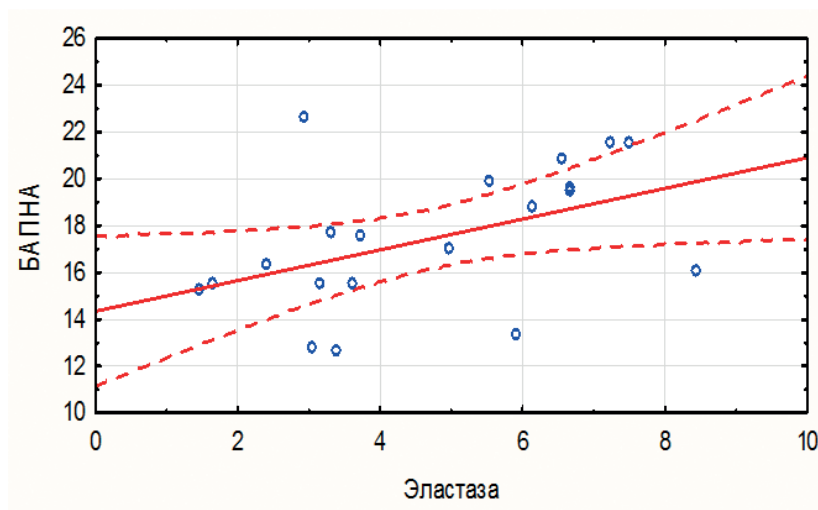


Рис. 1. Корреляция БАПНА-амидазной и эластазной активностей в сыворотке крови

При исследовании дезоксирибонуклеазной активности не обнаружено статистически значимых отличий уровней ДНКазы сыворотки между всеми изученными группами (p для всех групп $>0,05$).

У пациентов как с вирусной, так и бактериальной пневмонией отмечено повышенное количество лейкоцитов, С-реактивного белка, увеличение скорости оседания эритроцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (табл. 3).

При этом в случае бактериальной пневмонии происходят более выраженные изменения в лейкоцитарной формуле, а именно увеличение количества палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, а также снижение моноцитов, в то время как лейкоцитоз и уровень С-реактивного белка в сыворотке крови при вирусной и бактериальной пневмонии статистически значимо не различались между собой.

Между исследуемым показателем лизоцимной активности сыворотки и палочкоядерным нейтрофилезом ($r=0,6$) и СОЭ ($r=0,62$) была обнаружена корреляционная связь средней силы; а также корреляционная связь слабой силы – с лейкоцитозом ($r=0,4$) и СРБ ($r=0,3$).

Между другими показателями статистически значимой корреляции не выявлено (p для всех $> 0,05$).

В целом проведенные нами исследования показали, что активность гидролитических ферментов, связанных с врожденным иммунитетом, таких как эластаза, лизоцим и сериновые протеазы, существенным образом изменяется с развитием у пациентов бактериальной или коронавирусной пневмонии.

Было выявлено, что с развитием вирусной SARS-Cov-2 пневмонии повышается активность эластазы и лизоцима сыворотки крови. Так как данные ферменты в высоких концентрациях находятся в гранулах нейтрофилов, то их выход в кровотоки может быть обусловлен ускоренной дегрануляцией и/или интенсивным образованием внеклеточных ловушек нейтрофилами при инфекции COVID-19 [25].

В свою очередь, при тяжёлом течении бактериальной пневмонии микробная агрессия на фоне иммунодефицита приводит к дисбалансу системы врожденного иммунитета, развитию синдрома эндогенной интоксикации с расстройством миелопоэза, повреждением нейтрофилов и снижением эластазной активности сыворотки.

Уменьшение протеолитической активности сыворотки при тяжелой вирусной пневмонии может быть связано с низкой белоксинтезирующей функцией печени. Это происходит в условиях системного воспалительного ответа, обусловленного токсическим действием вирусных белков с деструкцией тканевых элементов, повышением проницаемости клеточных мембран и развитием гиперкоагуляции. В частности, показано, что структурные и неструктурные белки SARS-CoV-2 подавляют синтез интерферонов I типа в зараженных клетках, стимулируют апоптоз, активируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывают нарушения в системе свертывания и фибринолиза в легких [26]. Данные изменения способствуют формированию тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Таблица 3. Анализ лабораторных данных в группах пациентов, Ме; LQ-UQ

Группа пациентов	Лейкоциты, тыс/мкл	Палочко-ядерные, %	Сегменто-ядерные, %	Моноциты, %	СРБ, мг/л	СОЭ, мм/ч
Бактериальная пневмония	10,1; 8,2–14,5	7; 3–16,5	80; 68,25–84,5	3,5; 1–6	60; 57,12–62,7	35; 16–50
Пневмония, вызванная SARS-CoV-2	9,8; 7,1–11,8	3; 2,5–6	65; 54–72	7; 5–10,8	30,2; 17,58–101,25	19; 7–30
Группа сравнения	6,2; 1,0–8,4	3; 1–4	60; 50–68,75	7; 4–13	4; 3–5,75	8; 4,75–16
Значимость	$p_{1-3}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,01^*$ $p_{1-2}=0,43$	$p_{1-3}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,02^*$ $p_{1-2}=0,48$	$p_{1-3}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,06$ $p_{1-2}=0,001^*$	$p_{1-3}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,78$ $p_{1-2}=0,001^*$	$p_{1-3}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,001^*$ $p_{1-2}=0,18$	$p_{1-3}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,01^*$ $p_{1-2}=0,02^*$

Примечание: * различия между группами статистически значимы.

Выводы

1. В сыворотке у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, обнаружена высокая эластазная и лизоцимная активность, которая в 2-4 раза превышает соответствующие активности сывороток пациентов с бактериальной пневмонией и контрольной группы здоровых лиц ($p < 0,001$).
2. Протеолитическая (трипсиноподобная) активность сыворотки крови пациентов с

SARS-CoV-2 пневмонией (3,8 [2,1–4,2] пкат) значительно снижена в сравнении с активностью сывороток пациентов с бактериальной пневмонией (14,6 [12,5–16,6] пкат) и здоровых лиц (17,3 [15,5–19,6] пкат; $p < 0,001$). Статистически значимых различий в уровне дезоксирибонуклеазной активности сывороток крови между изучаемыми группами не выявлено.

Литература

1. Махматмурадова Н.Н., Юлдашева Д.А., Сафарова М.П. Роль нейтрофильной эластазы в развитии неспецифической интерстициальной пневмонии. Достижения науки и образования 2020; № 55: 100–103.
2. Парамонова Н.С. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях: монография. Гродно: ГрГМУ, 2017, 132 с.
3. Рындин А.Ю., Ионов О.В. Современная сурфактантная терапия у новорожденных. Consilium Medicum 2011; № 3: 11–15.
4. Matsuse H., Yanagihara K., Mukae H. et al. Association of plasma neutrophil elastase levels with other inflammatory mediators and clinical features in adult patients with moderate and severe pneumonia. Respiratory Medicine 2007; № 101: 1521–1528. doi:10.1016/j.rmed.2007.01.001.
5. Domon H., Nagai K., Maekawa T. et al. Neutrophil elastase subverts the immune response by cleaving toll-like receptors and cytokines in pneumococcal pneumonia. Front Immunol. 2018, № 9: 732. doi: 10.3389/fimmu.2018.00732.
6. Benabid R., Wartelle J., Malleret L. et al. Neutrophil elastase modulates cytokine expression, contribution to host defense against Pseudomonas aeruginosa-induced pneumonia. Immunology 2012, № 42: 34883–34894. DOI:https://doi.org/10.1074/jbc.M112.361352.
7. Прудников А.Р., Щупакова А.Н. Эластазная и БАПНА-амидазная активность сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца. Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации. Витебск: ВГМУ 2017, № 72: 226–227.
8. Wu Y., Wang B., Wang K et al. Identification of proteins and bacteria based on metal ions gold nanoclusters sensor array. Analytical Methods 2018, № 10: 3939–3944. https://doi.org/10.1039/C8AY00558C.
9. Dubin, R.F., Robinson S.K., Widdicombe J.H. Secretion of lactoferrin and lysozyme by cultures of human airway epithelium. Amer. J. of Physiology. Lung Cellular a. Molecular Physiology. 2004, № 4: 750–755. DOI: 10.1152/ajplung.00326.2003.
10. Романенко Н.А., Свиридова Т.Г., Дерябин Д.Г. Способ определения чувствительности бактерий к действию бактериолитических ферментов – лизоцима или лизоцима. Патент № RU2410436C2 от 27.01.2011.
11. Андрущенко С.В., Перунова Н.Б., Бухарин О.В. Молекулярные механизмы взаимодействия бактерий с лизоцимом и их роль в микросимбиозе. Успехи соврем. биологии. 2015, № 5: 453–463.
12. Benachour A., Ladjouzi R., Jeune A.L. et al. The lysozyme-induced peptidoglycan N-acetylglucosamine deacetylase PgdA (EF1843) is required for Enterococcus faecalis virulence. J. of Bacteriology. 2012, № 22: 6066–6073. doi: 10.1128/JB.00981-12.
13. Benitez-Paez A., Belda-Ferre P., Simón-Soro A. et al. Microbiota diversity and gene expression dynamics in human oral biofilms. BMC Genomics. 2014, № 15: 311–323. doi: 10.1186/1471-2164-15-311.
14. Stapels D.A., Geisbrecht B.V., Rooijackers S.H. Neutrophil serine proteases in antibacterial defense. Curr. Opin. Microbiol. 2015, № 23: 42–48.
15. Генералов И.И., Коротина О.Л., Жерулик С.В. и др. Методы определения и виды каталитической активности поликлональных иммуноглобулинов класса А. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015; № 1: 6–17.

16. Черепанова А.В., Тамкович С.Н., Власов В.В. и др. Активность дезоксирибонуклеаз крови в норме и при патологии. Биомедицинская химия. 2007, № 5: 488–496.
17. Жерулик С.В., Генералов И.И. ДНКазная активность сыворотки крови у пациентов со злокачественными новообразованиями желудка и толстой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2014; № 1: 47.
18. Mutua V., Gershwin L.J. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2020. doi.org/10.1007/s12016-020-08804-717.
19. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus diseases (COVID-19) – China 2020. *China CDC Weekly* 2020; Vol. 2, Iss. 8: 113-122.
20. Прищепенко В.А., Юпатов Г.И., Окулич В.К. Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Витебск: ВГМУ 2018; № 73: 220-223.
21. Окулич В.К., Косинец А.Н., Сенькович С.А. и др. Определение БАПНА-амидазной активности микроорганизмов, сывороток крови и иммуноглобулинов класса G: инструкция по применению, Минск: МЗ РБ, 2002. Пер. № 6-0101.
22. Окулич В.К., Земко В.Ю., Гончарова А.И. и др. Метод определения активности лизоцима: инструкция по применению № 065-0618: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь от 14.12.2018 г.; разработчик Витебский гос. мед. ун-т. Витебск, 2018, 6 с.
23. Юпатов Г.И., Окулич В.К., Сенькович С.А. и др. Метод определения активности дезоксирибонуклеаз сыворотки крови : инструкция по применению № 002-0119, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2019. Витебск. гос. мед. ун-т, авт.-сост. Витебск: ВГМУ, 2019, 10 с.
24. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002, 312 с.
25. Reusch N., Domenico E., Bonaguro L. et. al. Neutrophils in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; Vol.12: Article 652470. doi:10.3389/fimmu.2021.652470.
26. Dhama K., Khan S., Tiwar R. et. al. Coronavirus disease 2019 – COVID-19. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; Vol. 33, Iss. 4: 1-48.

Сведения об авторах:

Земко Виктория Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии УО «Витебский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>;

Окулич Виталий Константинович – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>;

Лептеева Таиса Николаевна – аспирант кафедры клинической микробиологии, <https://orcid.org/0000-0002-5364-9909>;

Земко Юрий Юрьевич – врач-анестезиолог-реаниматолог УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», <https://orcid.org/0000-0001-5806-4777>;

Фролова Аэлита Валерьевна, д.б.н., профессор кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-4716-4964>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии. e-mail: torinet@tut.by

Поступила 24.12.2020 г.