

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>



# Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени

А.А. Туркина\*, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** осветить основные моменты синтеза, посттрансляционной модификации и функции альбумина в норме и при циррозе печени.

**Основные положения.** В плазме крови альбумин находится в наибольшей концентрации. Наряду с онкотическими свойствами альбумин выполняет транспортную, антиоксидантную, иммуномодулирующую, эндотелиопротективную функции. При циррозе печени сывороточный альбумин подвергается посттрансляционной модификации, ведущей к нарушению его функции. Сывороточный альбумин человека состоит из меркаптальбумина человека с остатками цистеина, обладающими восстанавливающей способностью, и окисленного немеркаптальбумина человека. При циррозе печени доля необратимо окисленного немеркаптальбумина-2 с нарушенной функциональной активностью возрастает.

**Заключение.** Конформационная структура молекулы альбумина играет важную роль в поддержании его неонкотических функций. Изучение его структурных и функциональных свойств у пациентов с печеночной недостаточностью может служить дополнительным критерием для оценки выраженности цирроза и предиктором осложнений.

**Ключевые слова:** альбумин, посттрансляционные модификации, немеркаптальбумин-2, цирроз печени

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>

## Structure and Functions of Human Serum Albumin in Normal Conditions and in Patients with Liver Cirrhosis

Anastasia A. Turkina\*, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**The aim:** to highlight the main points of albumin synthesis, posttranslational modifications and functions in normal conditions and in patients with liver cirrhosis.

**Key points.** Albumin is the most abundant protein in blood plasma. Along with oncotic properties, albumin performs transport, antioxidant, immunomodulatory and endothelioprotective functions. Serum albumin in patient with liver cirrhosis undergoes modifications, leading to functional impairment. Human serum albumin is a compound of human mercaptalbumin with cysteine residues having a reducing ability, and oxidized human non-mercaptalbumin. The proportion of irreversibly oxidized non-mercaptalbumin-2 with impaired functional activity increases in liver cirrhosis.

**Conclusion.** The conformational structure of the albumin molecule plays an important role in maintaining its non-oncotic functions. Non-oncotic functions depend on albumin conformation. Further investigation of albumin conformation and albumin functions in patients with hepatic insufficiency can serve as an additional criterion for assessing the severity of cirrhosis and predictor of complications may become an additional criterion to new clinical applications and treatment strategies of liver failure.

**Keywords:** albumin, posttranslational modifications, non-mercaptalbumin-2, liver cirrhosis

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Structure and Functions of Human Serum Albumin in Normal Conditions and in Patients with Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>

## Введение

Альбумины относятся к группе шаровидных водорастворимых белков, которые синтезируются в печени [1]. К группе альбуминов также относятся витамин-D-связывающий протеин,  $\alpha$ -фетопропротеин,  $\alpha$ -альбумин (афамин) [2, 3]. Альбумин — это молекула в форме сердца с молекулярной массой (MW) 66 438 кДа [4] и периодом полураспада в организме около 19 дней. Он стабилен в диапазоне pH 4–9 и выдерживает нагревание до 60 °С в течение 10 часов [1]. Сывороточный альбумин присутствует в плазме крови в наиболее высокой концентрации (35–50 г/л) и составляет, по разным данным, 50–60 % всех белков [5, 6].

В других компартментах содержание альбумина не столь высоко: в лимфатической системе — 15–36 г/л, в межклеточной жидкости — 3–10 г/л, в ликворе — 0,3 г/л, в слюне — менее 0,5 мг/мл [5, 7]. В сосудистом русле присутствует 120–140 г альбумина (30 %), в интерстиции — около 300 г (70 %). Таким образом, в организме взрослого человека в норме содержится 400–450 г альбумина [5].

Одно из первых упоминаний об альбумине, выпавшем в осадок в моче, относится к 1500 году [8]. Первое клиническое использование очищенного человеческого альбумина (ЧА) имело место во времена Второй мировой войны. Семи пациентам с ожогами тяжелой степени, полученными в ходе сражения за Перл-Харбор [9], вводили ЧА на протяжении 10 дней. У пациентов активизировались репаративные процессы, и все семь человек, несмотря на обширные ожоги, выжили [10].

## Структура

В 1959 г. было установлено, что молекула альбумина состоит из аминокислотной последовательности, соединенной дисульфидными мостиками, и не содержит углеводных остатков [11]. В 1975 г. J.R. Brown и В. Meloun, независимо друг от друга, идентифицировали первичную последовательность ЧА [5, 12].

Первичная последовательность белка содержит один остаток триптофана (Trp214) и несколько заряженных аминокислотных остатков (лизин, аргинин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты), которые при физиологическом pH, что обеспечивает альбумину гидрофильные свойства [13, 14].

В 1989 г. D.C. Carter и соавт. была впервые визуализирована трехмерная структура молекулы альбумина методом многократного изоморфного замещения с разрешением 6,0 ангстрем (Å) [15]. В 1999 г. группе японских ученых во главе с S. Sugio удалось определить трехмерную структуру альбумина с более высоким разрешением (2,5 Å). На основании представленных данных установлено, что ЧА — спиральный белок в форме асимметричного сердца [16].

В структуре альбумина выделяются три гомологичных  $\alpha$ -спиральных домена, I (остатки 1–195), II

(196–383) и III (384–585), которые имеют схожую структуру. Эти три домена состоят из десяти антипараллельных спиралей и разделены на два поддомена: поддомен А с шестью спиральями (h1–h6) и поддомен В с четырьмя спиральями (h7–h10). Кроме того, молекула альбумина состоит из 35 остатков цистеина, 34 из которых участвуют в образовании 17 дисульфидных связей, которые стабилизируют структуру этой шаровидной молекулы. Таким образом, шаровидная конфигурация придает аллостерические свойства мономерному ЧА, делая его способным связываться с множеством лигандов [17].

ЧА содержит только один остаток триптофана Trp-214 (W214), который расположен в непосредственной близости от гидрофобной части поддомена ПА (рис. 1) [9, 18].

Окружающая область W214 включает в себя два высокоаффинных сайта связывания лекарственных средств (Sudlow I и II). Сайт I находится в поддомене ПА, а сайт II — в IIIА [13]. Также W214 выступает в качестве зонда в спектроскопических исследованиях [19, 20].

Единственный из 35 остатков Cys не участвует в формировании дисульфидных связей и остается свободным в положении 34 (Cys34) [14].

Этот свободный Cys34 наблюдается у всех исследованных млекопитающих и определяет гетерогенность изоформ альбумина. В зависимости от статуса Cys34 альбумин может быть разделен на три фракции [21]: меркаптальбумин с восстановленным Cys34 (содержит свободную сульфгидрильную группу [22]), немеркаптальбумин-1, который формирует дисульфиды с низкомолекулярными тиолами, такими

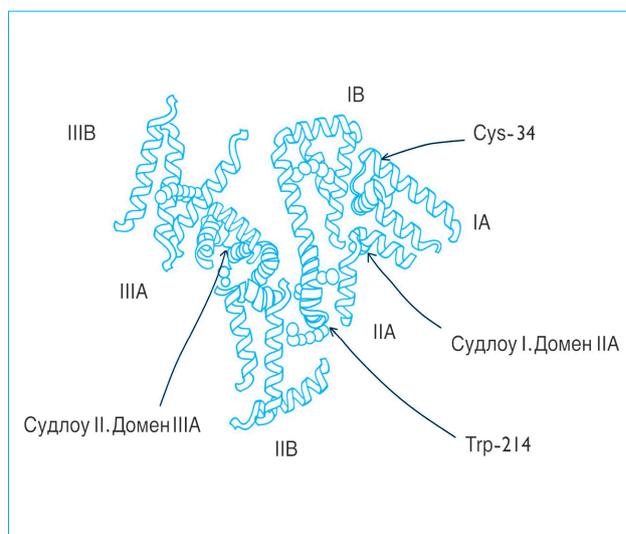


Рис. 1. Строение молекулы альбумина. В молекуле альбумина выделяют три домена (I, II, III), которые подразделены на поддомены А и В. Свободный Cys-34 не участвует в формировании дисульфидных связей, определяет гетерогенность изоформ альбумина. Высокоаффинные сайты связывания лекарственных средств Sudlow I и II находятся в поддоменах ПА и IIIА соответственно

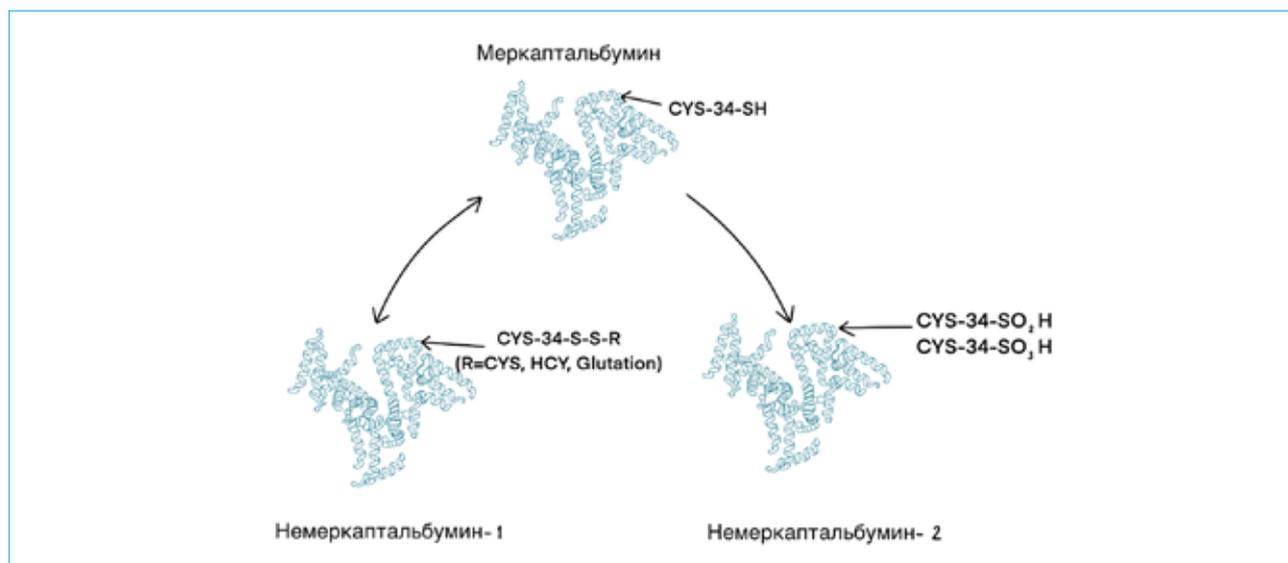


Рис. 2. Фракции альбумина. В зависимости от статуса Cys-34 альбумин может находиться в свободной, неокисленной форме — меркаптальбумин (на его долю приходится более 70 %), обратимо окисленной форме — немеркаптальбумин-1 и необратимо окисленной — немеркаптальбумин-2 (CYS — цистеин, HCY — гомоцистеин,  $\text{SO}_2\text{H}$  — сульфоновая кислота,  $\text{SO}_3\text{H}$  — сульфоновая кислота)

как цистеин, гомоцистеин, глутатион; немеркаптальбумин-2 с тиолом Cys34, окисленным до сульфидной или сульфокислоты (рис. 2) [21].

В плазме здоровых взрослых содержание меркаптальбумина (свободная сульфгидрильная группа) составляет наибольшую часть из трех изоформ, более 70 % [23]. Однако при развитии некоторых патологических процессов доля окисленных форм увеличивается [22, 24]. Окислительно-восстановительное состояние сывороточного альбумина было широко исследовано у пациентов с печеночной недостаточностью. О его переходе в окисленное состояние сообщалось у пациентов с хроническими заболеваниями печени [25]. Так, при прогрессировании заболеваний печени значительно повышается немеркаптальбумин-2 [26]. Данный сдвиг, по-видимому, связан

с нарушением циркуляции альбумина и окислительным стрессом в результате нарушения работы печени [24, 27, 28].

### Транскрипция и трансляция

Ген альбумина человека расположен на хромосоме 4 q (11–22), и мутации этого гена приводят к синтезу аномального белка. Ген альбумина имеет 1691 нуклеотид и содержит 14 интронов и 15 экзонов [29]. Всякий раз во время синтеза из-за неизбежных ошибок несколько копий могут сложиться неправильно. В таком случае эти дефектные копии ковалентно связываются с молекулами убиквитина для дальнейшей деструкции в протеасомах [30] (рис. 3).

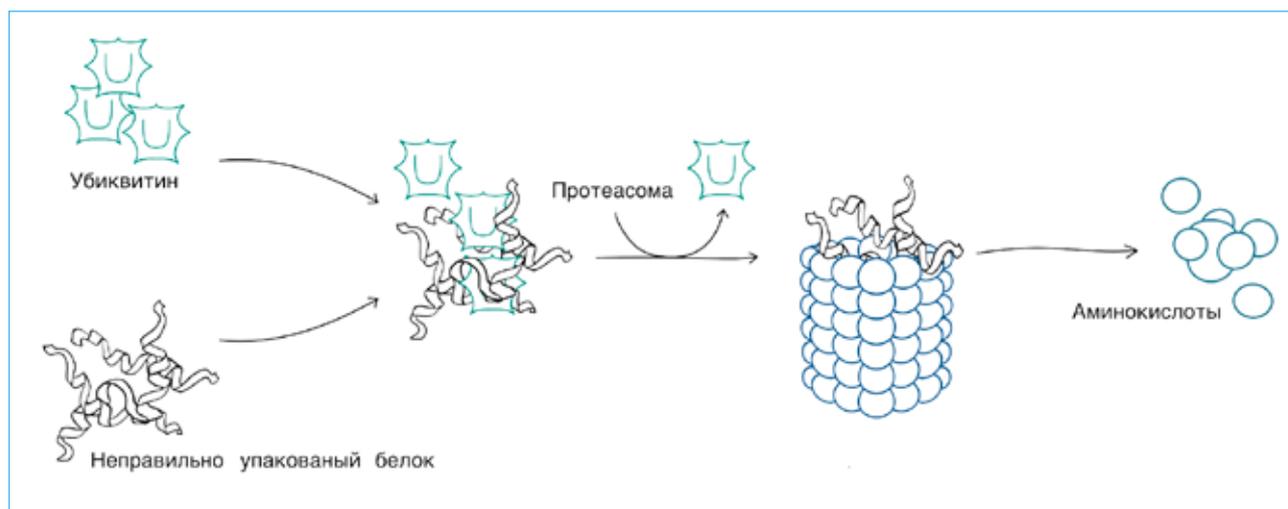


Рис. 3. Деградация неправильно сложенного белка в протеасомах. Неверно сложенный белок маркируется молекулой убиквитина для дальнейшего разрушения в протеасомах до аминокислотных остатков

В печени ежедневно синтезируется около 10–15 г альбумина, что составляет около 25–30 % всего синтезированного белка в печени. При этом за синтез альбумина отвечают только 20–30 % всех гепатоцитов [31]. Синтезированный белок не накапливается печенью, а поступает в портальную циркуляцию [14]. Этот процесс регулируется рН-зависимым рецептором неонатального кристаллизующегося фрагмента (FcRn). FcRn связывает альбумин на поверхности гепатоцитов и эндотелиальных клеток, перенаправляя альбумин в сосудистое русло, минуя желчь и внеклеточное пространство. Хотя эпителиальные клетки почечных канальцев также экспрессируют рецептор FcRn, рециркуляция альбумина и поддержание его уровня в плазме зависят от экспрессии FcRn гепатоцитами и эндотелиальными клетками, а отсутствие рецептора FcRn на поверхности гепатоцитов и эндотелиальных клеток приводит к развитию гипоальбуминемии [32].

Также известно, что FcRn-рецептор предотвращает лизосомальную деградацию альбумина, способствуя увеличению его периода полувыведения. Низкий эндосомный рН способствует соединению здорового альбумина и FcRn в подкисленной эндосоме. Когда рециркулирующая эндосома контактирует с более высоким рН плазмы, здоровый альбумин выделяется в системный кровоток [32].

Около 30–40 % альбумина остается в плазме, остальная часть перераспределяется в интерстициальное пространство со скоростью 4–5 % в час. Из интерстиция альбумин попадает в лимфатические каналы и в конечном счете возвращается в системный кровоток [14]. Скорость, с которой альбумин покидает компартмент плазмы, определяется законом Старлинга. При циррозе величина градиента изменяется из-за повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, увеличивает скорость его перераспределения до 9–11 % в час. Сохраняющаяся задержка натрия и воды у пациентов с циррозом печени приводит к гемодилюции и снижению концентрации альбумина. Эти факторы в сочетании со сниженной белково-синтетической функцией печени при циррозе приводят к гипоальбуминемии [33].

Синтез альбумина также зависит от гормонов, таких как стероиды, инсулин и глюкагон. В частности, было показано, что стероиды усиливают экспрессию генов для синтеза альбумина на животных моделях [34, 35].

Катаболизм альбумина осуществляется вблизи сосудистого эндотелия, а его деградации способствует предсердный натрийуретический фактор [4]. Рецепторы gp18 и gp30, экспрессируемые во многих тканях, регулируют деградацию альбумина и демонстрируют более высокое сродство к химически модифицированному альбумину (окисленному альбумину). В дальнейшем этот модифицированный альбумин разрушается в лизосомах [32].

## Свойства альбумина

Еще не так давно клинические эффекты альбумина объяснялись почти исключительно его способностью увеличивать объем плазмы крови, тем самым противодействуя гиповолемии и связанными с ней гемодинамическими изменениями, которые характерны для прогрессирующего цирроза печени. Альбумин является основным модулятором распределения жидкости между компартментами тела, на него приходится около 70–80 % онкотического давления плазмы. Онкотические свойства альбумина обусловлены осмотическим эффектом, непосредственно связанным с его молекулярной массой (около 2/3), и эффектом Гиббса – Доннана (около 1/3). Эффект Гиббса – Доннана заключается в способности отрицательно заряженного альбумина притягивать положительно заряженные молекулы, такие как натрий, таким образом, вызывая перемещение воды из внесосудистого во внутрисосудистое пространство [36, 37]. Однако в последнее десятилетие экспериментальные и клинические данные показали, что ряд важных функций альбумина также обусловлен неонкотическими свойствами молекулы и связан с конформационной структурой молекулы. Альбумин играет важную роль в связывании, транспорте и детоксикации многих эндогенных и экзогенных соединений, модулирует воспалительный и иммунный ответ, стабилизирует эндотелий, участвует в регуляции свертывания крови и функции тромбоцитов [38].

## Антиоксидантная функция альбумина

*Антиоксидантные свойства ЧА, связанные с лиганд-связывающей способностью*

ЧА проявляет специфические антиоксидантные функции благодаря своей способности связывания множества лигандов и свойствам инактивации свободных радикалов, которые зависят от его структурной организации [39]. Основными лигандами ЧА, участвующими в прямых или косвенных антиоксидантных функциях белка, являются ионы переходных металлов (в основном меди и железа) [40]. Свободные ионы переходных металлов (Cu (II) и Fe (II)) выступают в качестве прооксидантов. При взаимодействии с перекисью водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) они вступают в реакцию Фентона, катализируя образование агрессивных форм кислорода (АФК) [41]. Связывание белков со свободными переходными металлами существенно ограничивает доступность последних для участия в реакции Фентона. Таким образом, альбумин выступает в роли акцептора радикалов свободной тиольной группой на остатке Cys-34 [41–44]. M. Khosravifarsani и соавт. подтверждают эти данные, предполагая, что антиоксидантная активность альбумина связана с простым восстановлением сульфгидрильных групп на Cys-34 в результате

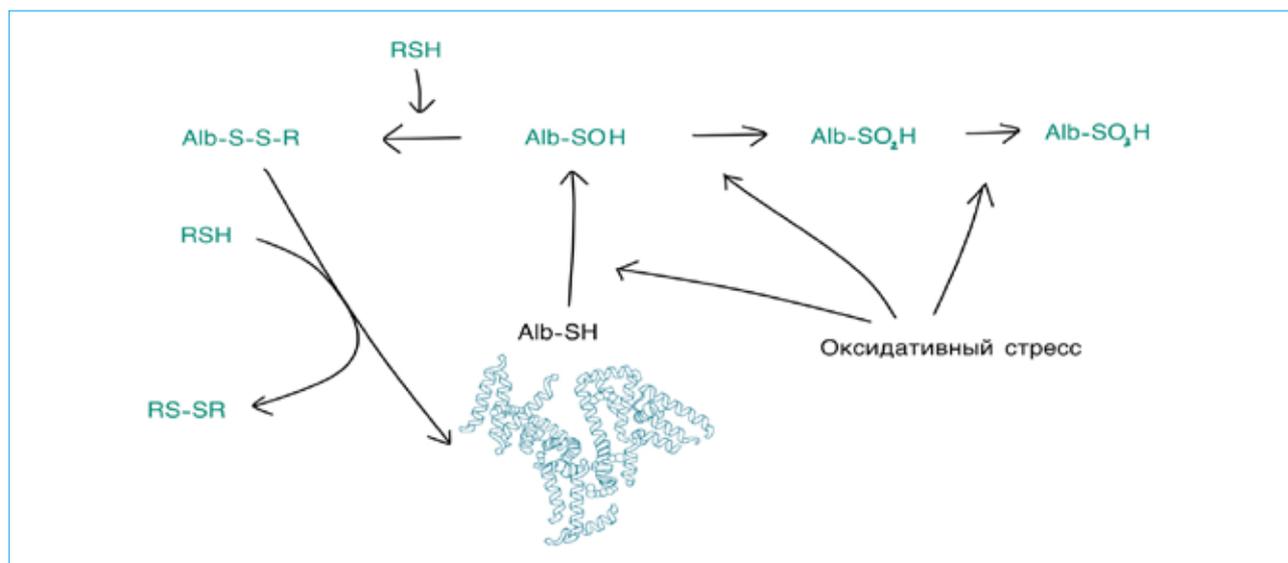


Рис. 4. Молекула сывороточного альбумина в условиях окислительного стресса. В физиологических условиях 2/3 молекул альбумина находятся в восстановленной форме со свободным остатком Cys-34 (Alb-SH) — меркаптальбумин. При окислительном стрессе Cys-34 окисляется с образованием сульфеновой кислоты (Alb-SOH). Сульфеновая кислота может быть окислена до конечных продуктов — сульфиновой (Alb-SO<sub>2</sub>H) или сульфоновой (Alb-SO<sub>3</sub>H) кислот либо превращена в дисульфид (Alb-SSR) с последующим возвращением в восстановленную форму — меркаптальбумин (Alb-SH)

возросшего количества радикалов OH, продуцируемых системой Фентона [45]. Другие аспекты антиоксидантной активности альбумина обусловлены его способностью связывать билирубин, гомоцистеин и липиды, но имеют второстепенное значение по сравнению с участием ионов металлов в антиоксидантных свойствах ЧА [39].

#### Антиоксидантные свойства ЧА, связанные с захватом свободных радикалов

В физиологических условиях большая часть молекул альбумина (Alb) (2/3) находится в восстановленной форме со свободным тиолом в остатке Cys-34 (Alb-SH — меркаптальбумин человека), который способен улавливать несколько реактивных форм кислорода и азота, таких как перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>), супероксид или хлорноватистая кислота (HOCl), выполняя функцию нейтрализации свободных радикалов [39, 40].

При окислительном стрессе, обусловленном взаимодействием с пероксинитритом или перекисью водорода, тиол Cys34 переходит в открытую конформацию и сам окисляется, что приводит к образованию сульфеновой кислоты (Alb-SOH). Сульфеновая кислота является центральным промежуточным продуктом в окислительно-восстановительных реакциях. Конечный результат окислительного процесса зависит от того, окисляется ли сульфеновая кислота дальше или восстанавливается до Alb-SH. Сульфеновая кислота может быть окислена до конечных продуктов — сульфиновой (Alb-SO<sub>2</sub>H) или сульфоновой (Alb-SO<sub>3</sub>H) кислот. Сульфеновая кислота также может быть превращена в дисульфид (Alb-SSR) посредством

реакций с тиолом с низкой молекулярной массой (RSH, глутатион или свободный цистеин), что позволяет альбумину вернуться в восстановленную форму Alb-SH [46]. Это участие ЧА в образовании дисульфидов поддерживает важную функцию Alb-SH как внеклеточного редокс-регулятора [39] (рис.4).

Роль альбумина как модулятора воспалительных и иммунологических реакций привлекает все больший интерес исследователей. Некоторые работы показывают, что альбумин способен оказывать влияние на окислительно-восстановительное состояние и биодоступность многих молекул, участвующих в процессах иммунного и воспалительного ответа. Примерами воспалительной активации являются связывание бактериальных продуктов (например, липополисахарида) [47, 48] или простагландина E2 (PGE2) [49]. Однако более поздние данные показывают, что после захвата иммунными клетками в ранних эндосомах альбумин также снижает продукцию цитокинов, блокируя передачу сигналов TLR3 и TLR4 [50]. Кроме того, альбумин может активно участвовать в иммунном ответе: одним из примеров является его способность специфически связывать токсин *Clostridium difficile* в домене II в экспериментальной модели эмбрионов зебры, так что альбумин предотвращает проникновение токсина в клетки хозяина. Также в данном исследовании получена корреляционная взаимосвязь между гипоальбуминемией и тяжестью течения клостридиальной инфекции [51].

Наконец, альбумин регулирует проницаемость капилляров, связывая эндотелиальный внеклеточный матрикс, тем самым модулируя транскапиллярный

обмен жидкости. Предполагается, что ЧА отвечает за проницаемость мембран. Гипотеза механизма обусловлена связыванием ЧА с субэндотелием и интерстициальными слоями, а затем изменением их проницаемости [52].

Сообщается, что ЧА имеет нейропротективную функцию в отношении нейронов и глиальных клеток и регулирует кровообращение в головном мозге. Так, на основании экспериментальной модели ишемии и болезни Альцгеймера можно предположить, что введение ЧА оказывает нейропротекторную функцию за счет антиоксидантных свойств молекулы, также альбумин ингибирует полимеризацию и увеличивает клиренс амилоида  $\beta$  [53].

### Посттрансляционные модификации

Длительный период полураспада сывороточного альбумина обуславливает его высокую чувствительность к различным посттрансляционным модификациям, в частности к гликозилированию. Сывороточный альбумин имеет 85 сайтов гликозилирования, включая 59 остатков лизина и 24 остатка аргинина [54]. Гликозилирование альбумина, как и других сывороточных белков, начинается с присоединения глюкозы к N-концевому остатку альбумина (или остаткам лизина или аргинина). В результате данного взаимодействия через неустойчивое промежуточное соединение, называемое основанием Шиффа, образуется стабильная форма (форма Амандори). Гликозилирование сывороточного альбумина изменяет его дву- и трехмерную структуру, особенно путем спиралевидного образования бета-листа. Изменение конформационного статуса альбумина приводит к снижению антиоксидантной активности за счет уменьшения количества тиоловых групп и изменения связывающих свойств альбумина. Транспортная функция также снижается за счет затруднения распознавания и связывания лигандов с альбумином [55–57].

Гликозилирование альбумина может оказывать различное влияние на его способность связывать лекарственные препараты. При этом аффинность связывания обычно снижается, например для сульфонилмочевины, салицилата и ибупрофена [58–60]. Однако в ряде случаев сродство альбумина остается неизменным для некоторых других препаратов, таких как диазепам и напроксен [61].

Гликозилированный альбумин приобретает патологический фенотип, вызывает необратимое повреждение органов и тканей и органов-мишеней при развитии осложнений сахарного диабета. Например, гликозилированный альбумин способствует повреждению почек за счет увеличения продукции эпителиальными и мезангиальными клетками прооксидантных молекул. Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, то гликозилированный альбумин реагирует в основном через активацию рецепторов конечных продуктов гликозилирования (RAGE-рецептор). Он ускоряет окисление

и играет важную роль в активации и агрегации тромбоцитов, а также стимулирует экспрессию молекул адгезии, способствующих образованию атеросклеротических бляшек [62]. Гликозилированный альбумин также способствует инсулинорезистентности, стимулируя выработку внутриклеточных активных форм кислорода, которые, в свою очередь, ингибируют трансмембранный транспорт глюкозы в мышечных клетках и адипоцитах [63].

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) служит эталонным тестом для длительного мониторинга уровня глюкозы. Однако применение HbA1c в качестве диагностического маркера СД не рекомендуется при ряде состояний, таких как гемоглобинопатии, беременность или хронические заболевания почек. Количественное определение сывороточного гликозилированного альбумина (ГА) может служить альтернативой в этих ситуациях [63]. Результаты недавних исследований показывают, что посттрансляционные модификации человеческого альбумина (ЧА), такие как окисление, гликозилирование, усечение, димеризация и карбамилрование, связаны с определенными типами заболеваний.

Так, группой ученых во главе с M. Domenicali [64] проводилось исследование, направленное на выявление структурных изменений ЧА, возникающих при циррозе, и определение их связи с конкретными клиническими осложнениями и выживаемостью пациентов. В исследование были включены 168 пациентов с циррозом печени; из них 35 пациентов со стабильным состоянием и 133 — с осложнениями на фоне декомпенсации цирроза; а также 94 здоровых пациента контрольной группы. С помощью высокоаффинной жидкостной хроматографии / масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением в дополнение к собственной изоформе ЧА удалось идентифицировать семь изоформ с одним или двумя изменениями: усечение двух последних остатков аминокислот в N-концевой части (HSA-DA); усечение последнего аминокислотного остатка в C-концевой части (HSA-L); цистеинилирование остатка Cys34 (HSA1CYS); сульфенилирование остатка Cys-34 (HSA1SO<sub>2</sub>H) и гликозилирование (HSA1GLYC). Кроме того, две дополнительные изоформы HSA были получены из комбинации цистеинилированной с N-концевой усеченной формой (HSA1CYS-DA) или гликозилированной формой (HSA1CYS1GLYC) [64]. Было установлено, что у пациентов с циррозом печени возникают существенные посттранскрипционные изменения ЧА, затрагивающие несколько молекулярных сайтов и увеличивающиеся параллельно с тяжестью заболевания.

Вместе с тем у здоровых лиц данные изменения регистрировались значительно реже. Нативная, неизмененная, изоформа ЧА была значительно снижена при циррозе. Нативный ЧА и большинство измененных изоформ коррелировали как с баллами по шкале Чайлда — Пью, так и с результатами

модели терминальной стадии заболевания печени. У госпитализированных пациентов окисленные и усеченные по N-концу изоформы были независимо связаны с асцитом, почечной недостаточностью и бактериальной инфекцией. Наконец, нативный ЧА и цистенилированные / укороченные на N-конце изоформы были предикторами годичной выживаемости с большей прогностической точностью, чем общая концентрация сывороточного альбумина. Полученные данные легли в основу концепции «эффективной концентрации альбумина», которая подразумевает, что глобальная функция ЧА связана не только с его концентрацией в сыворотке, но и с сохранением его структурной целостности [64].

Вместе с тем небольшая по объему выборка пациентов и большое количество различных модификаций альбумина, выявленных исследователями, не позволяют получить достоверных данных об изменении функциональной полноценности альбумина при различных заболеваниях; это требует дальнейших научных исследований в данной области.

Примечательно, что высокий уровень ЧНА (немеркаптальбумин — необратимо окисленная форма альбумина (HNA)) способен изменять функцию иммунных клеток у пациентов с циррозом печени по сравнению со здоровыми людьми [65]. У данной группы пациентов воспаление развивается за счет продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8), а последующий цитокиновый шторм инициируется активированными лейкоцитами. Далее ЧА увеличивает уровень воспалительных эйкозаноидов (простагландин Е2, ПГ F2a, тромбоксана В2 и лейкотриена В4). Влияние ЧА на иммунные клетки при цитокиновом шторме вызывается фосфорилированием р38 митоген-активированной протеинкиназы с последующей активацией транскрипционных факторов,

что в конечном счете приводит к гиперпродукции воспалительных цитокинов [65]. Кульминацией системного воспаления является развитие бактериального перитонита, осложняющегося декомпенсацией функций печени. В лабораторных показателях данной группы пациентов определяются более очевидные признаки системного воспаления (высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме; растворимые воспалительные медиаторы (провоспалительные и противовоспалительные цитокины и хемокины)) а также показатели оксидативного стресса (необратимая форма альбумина человека — немеркаптальбумин 2 (HNA2)), чем у здоровых лиц и пациентов с компенсированным циррозом печени [32].

В ряде последних работ была продемонстрирована связь между гипоальбуминемией и риском высокой летальности при COVID-19. По мнению ряда авторов, контроль и поддержание нормального уровня альбумина способны предотвратить развитие полиорганной недостаточности у пациентов с COVID-19 [66–68], поскольку альбумин подавляет экспрессию рецептора ангиотензин-превращающего фермента-2, являющегося рецептом-мишенью для COVID-19 [69].

## Заключение

Альбумин — наиболее распространенный многофункциональный белок в плазме человека. Вместе с нарушением синтетической функции печени альбумин не только снижается в количественном соотношении, но и претерпевает молекулярные изменения, неизбежно ведущие к подавлению его функциональной активности. Определение эффективного альбумина может служить дополнительным критерием для оценки тяжести цирроза и предиктором осложнений [70].

## Литература / References

1. Karimia M., Bahramia S.B., Ravaric S.B., Zangabadd P.S., Mirshekari H., Bozorgomidf M., et al. Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(11):1609–23. DOI: 10.1080/17425247.2016.1193149
2. Клыгуенко Е.Н., Зозуля О.А. Человеческий сывороточный альбумин (прошлое и будущее). Медицина неотложных состояний. 2017;5(84):26–30. [Klyguyenko E.N., Zozulya O.A. Human serum albumin (past and future). *Emergency Medicine.* 2017;5(84):26–30 (In Russ.)] DOI: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356
3. Gounden V., Vashisht R., Jialal I. Hypoalbuminemia. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
4. Fanali G., Di Masi A., Trezza V., Marino M., Fasano M., Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Asp Med.* 2012;33:209–90. DOI: 10.1016/j.mam.2011.12.002
5. Грызунов Ю.А. Свойства связывающих центров альбумина: метод исследования в биологических жидкостях и опыт его применения для оценки состояния организма: дис. ... д-ра мед.наук. М.: НИИ физико-химической медицины, 2003. [Gryzunov Yu.A. Properties of albumin binding centers: a method of investigation in biological fluids and the experience of its application to assess the state of the body: dissertation for the degree of Dr. Sci. (Med.). Moscow: Research Institute of Physico-Chemical Medicine, 2003.]
6. Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский Совет.* 2020;5:62–9. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;5:62–9 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69
7. Rabbani G., Ahn S.N. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Biomac.* 2018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053
8. Pagel W. Paracelsus: an Introduction to philosophical medicine in the Era of the Renaissance. Basel, Karger. 1982:126–202.
9. Maciążek-Jurczyk M., Szkudlarek A., Chudzik M., Pożycka J., Sulowska A. Alteration of human serum albumin binding properties induced by modifications: A review. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2018;188:675–83. DOI: 10.1016/j.saa.2017.05.023

10. Peters T.J. All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications. *San Diego: Academic Press*, 1996. DOI: 10.1002/food.19970410631
11. Peters T.J. Serum albumin. *Adv Protein Chem.* 1985;37:161–245. DOI: 10.1016/s0065-3233(08)60065-0
12. Meloun B., Morávek L., Kostka V. Complete amino acid sequence of human serum albumin. *FEBS Lett.* 1975;58(1):134–7. DOI: 10.1016/0014-5793(75)80242-0
13. Kragh-Hansen U., Chuang V.T., Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull.* 2002;25:695–704. DOI: 10.1248/bpb.25.695
14. Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology.* 2005;41:1211–9. DOI: 10.1002/hep.20720
15. Carter D.C., He X.M., Munson S.H., Twigg P.D., Gernert K.M., Broom M.B., et al. Three-dimensional structure of human serum albumin. *Science.* 1989;244(4909):1195–8. DOI: 10.1126/science.2727704
16. Sugio S., Kashima A., Mochizuki S., Noda M., Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng.* 1999;12(6):439–46. DOI: 10.1093/protein/12.6.439
17. Zunszain P.A., Ghuman J., McDonagh A.F., Curry S. Crystallographic analysis of human serum albumin complexed with 4Z,15E-bilirubin-IXalpha. *J Mol Biol.* 2008;381(2):394–406. DOI: 10.1016/j.jmb.2008.06.016
18. Birkett D.J., Myers S.P., Sudlow G. Effects of fatty acids on two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.* 1977;13(6):987–92.
19. Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.* 1976;12(6):1052–61.
20. Maciążek-Jurczyk M., Szkudlarek A., Chudzik M., Pożycka J., Sutkowska A. Alteration of human serum albumin binding properties induced by modifications: A review. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2018;188:675–83. DOI: 10.1016/j.saa.2017.05.023
21. Hayashi T., Suda K., Imai H., Era S. Simple and sensitive high-performance liquid chromatographic method for the investigation of dynamic changes in the redox state of rat serum albumin. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;772(1):139–46. DOI: 10.1016/s1570-0232(02)00068-5
22. Лотош Н.Ю., Савельев С.В., Селищева А.А. Гликирование альбумина in vitro при нормальной и повышенной концентрации глюкозы. *Патогенез.* 2015;13(2):42–6. [Lotosh N.Yu., Savelyev S.V., Selishcheva A.A. Glycation of albumin in vitro at normal and elevated glucose concentrations. *Pathogenesis.* 2015;13(2):42–6 (In Russ.)].
23. Kubota K., Nakayama A., Takehana K., Kawakami A., Yamada N., Suzuki E. A simple stabilization method of reduced albumin in blood and plasma for the reduced/oxidized albumin ratio measurement. *Int J Biomed Sci.* 2009;5(3):293–301.
24. Wada Y., Takeda Y., Kuwahata M. Potential Role of Amino Acid/Protein Nutrition and Exercise in Serum Albumin Redox State. *Nutrients.* 2017;10(1):17. DOI: 10.3390/nu10010017
25. Setoyama H., Tanaka M., Nagumo K., Naoe H., Watanabe T., Yoshimaru Y., et al. Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in cirrhotic patients. *J Gastroenterol.* 2017;52(6):754–65. DOI: 10.1007/s00535-016-1281-2
26. Stauber R.E., Spindelboeck W., Haas J., Putz-Bankuti C., Stadlbauer V., Lackner C., et al. Human nonmercaptalbumin-2: a novel prognostic marker in chronic liver failure. *Ther Apher Dial.* 2014;18(1):74–8. DOI: 10.1111/1744-9987.12024
27. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver.* 2002;22:5–13. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2002.00001.x
28. Moriwaiki H., Miwa Y., Tajika M., Kato M., Fukushima H., Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;313:405–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.07.016
29. Raoufina R., Mota A., Keyhanvar N., Safari F., Shamekhi S., Abdolalizadeh J. Overview of Albumin and Its Purification Methods. *Adv Pharm Bull.* 2016;6(4):495–507. DOI: 10.15171/apb.2016.063
30. Komander D. The emerging complexity of protein ubiquitination. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 5):937–53. DOI: 10.1042/BST0370937
31. Walayat S., Martin D., Patel J., Ahmed U., N. Asghar M., Pai A.U., et al. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017;7(1):8–14. DOI: 10.1080/20009666.2017.1302704
32. Bernardi M., Angeli P., Claria J., Moreau R., Gines P., Jalan R., et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut.* 2020;69(6):1127–38. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318843
33. Henriksen J.H., Siemssen O., Krintel J.J., Malchow-Møller A., Bendtsen F., Ring-Larsen H. Dynamics of albumin in plasma and ascitic fluid in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;34(1):53–60. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)00009-x
34. Kimball S.R., Horetsky R.L., Jefferson L.S. Hormonal regulation of albumin gene expression in primary cultures of rat hepatocytes. *Am J Physiol.* 1995;268(Pt 1):E6–14. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.1.E6
35. Nawa K., Nakamura T., Kumatori A., Noda C., Ichihara A. Glucocorticoid-dependent expression of the albumin gene in adult rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 1986;261(36):16883–8.
36. Tufoni M., Baldassarre M., Zaccherini G., Antognoli A., Caraceni P. Hemodynamic and Systemic Effects of Albumin in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Hepatol Rep.* 2020;1–12. DOI: 10.1007/s11901-020-00521-1
37. Peters T. All about albumin. Elsevier, 1995. DOI: 10.1016/B978-012552110-9/50004-0
38. Garcia-Martinez R., Caraceni P., Bernardi M., Gines P., Arroyo V., Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013;58:1836–46. DOI: 10.1002/hep.26338
39. Taverna M., Marie A.L., Mira J.P., Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):4. DOI: 10.1186/2110-5820-3-4
40. Roche M., Rondeau P., Singh N.R., Tarnus E., Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;582:1783–7. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.057
41. Rezaei F., Vione D. Effect of pH on Zero Valent Iron Performance in Heterogeneous Fenton and Fenton-Like Processes: A Review. *Molecules.* 2018;23(12):3127. DOI: 10.3390/molecules23123127
42. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers.* 2021;9945424. DOI: 10.1155/2021/9945424
43. Wang Y., Xiong H., Xiuhua Z., Wang S. Electrochemical study of bovine serum albumin damage induced by Fenton reaction using tris (2,2-bipyridyl) cobalt (III) perchlorate as the electroactive indicator. *Electrochimica Acta.* 2012;67:147–51. DOI: 10.1016/j.electacta.2012.02.010
44. Mishra K., Ojha H., Kallepalli S., Alok A., Kumar Chaudhury N. Protective effect of ferulic acid on ionizing radiation induced damage in bovine serum albumin. *Int J Radiat Res.* 2014;12(2):113–21.
45. Khosravifarsani M., Monfared A.S., Pouramir M., Zabihi E. Effects of Fenton Reaction on Human Serum Albumin: An In Vitro Study. *Electron Physician.* 2016;8(9):2970–6. DOI: 10.19082/2970
46. Turell L., Carballal S., Botti H., Radi R., Alvarez B. Oxidation of the albumin thiol to sulfenic acid and its implications in the intravascular compartment. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(4):305–11. DOI: 10.1590/s0100-879x2009000400001
47. Gioannini T.L., Zhang D., Teghanemt A., Weiss J.P. An essential role for albumin in the interaction of endotoxin with lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 and re-

- sultant cell activation. *J Biol Chem.* 2002;277(49):47818–25. DOI: 10.1074/jbc.M206404200
48. Jürgens G., Müller M., Garidel P., Koch M.H., Nakakubo H., Blume A., et al. Investigation into the interaction of recombinant human serum albumin with Re-lipopolysaccharide and lipid A. *J Endotoxin Res.* 2002;8(2):115–26. DOI: 10.1179/096805102125000263
  49. Yang J., Petersen C.E., Ha C.E., Bhagavan N.V. Structural insights into human serum albumin-mediated prostaglandin catalysis. *Protein Sci.* 2002;11(3):538–45. DOI: 10.1110/ps.28702
  50. Casulleras M., Alcaraz-Quiles J., Duran-Güell M., Flores-Costa R., Títos E., López-Vicario C., Horrillo R., et al. FRI-111-albumin modulates endosomal TLR9 signaling in human peripheral leukocytes: a mechanism for its anti-inflammatory role in ACLF. *J Hepatol.* 2019;70:e436. DOI: 10.1016/s0618-8278(19)30856-4
  51. Di Masi A., Leboffe L., Polticelli F., Tonon F., Zennaro C., Caterino M., et al. Human serum albumin is an essential component of the host defense mechanism against *Clostridium difficile* intoxication. *J Infect Dis.* 2018; 218:1424–35. DOI: 10.1093/infdis/jiy338
  52. Qiao R., Siflinger-Birnboim A., Lum H., Tirupathi C., Malik A.B. Albumin and Ricinus communis agglutinin decrease endothelial permeability via interactions with matrix. *Am J Phys.* 1993; 265:C439–46. DOI: 10.1152/ajpcell.1993.265.2.C439
  53. Prajapati K.D., Sharma S.S., Roy N. Current perspectives on the potential role of albumin in neuroprotection. *Rev Neurosci.* 2011;22(3):355–63. DOI: 10.1515/RNS.2011.028
  54. Anguizola J., Matsuda R., Barnaby O.S., Hoy K.S., Wa C., DeBolt E., et al. Glycation of human serum albumin. *Clinica Chimica Acta.* 2013;425:64–76. DOI: 10.1016/j.cca.2013.07.013
  55. Raghavet A., Ahmad J. Glycated serum albumin: A potential disease marker and an intermediate index of diabetes control. *Diabetes Metabo Syndr.* 2014;8(4):245–51.
  56. Freitas P.A.C., Ehlert L.R., Camargo J.L. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):296–304. DOI: 10.1590/2359-3997000000272
  57. Neelofar K., Arif Z., Alam K., Ahmad J. Hyperglycemia induced structural and functional changes in human serum albumin of diabetic patients: a physico-chemical study. *Mol Biosyst.* 2016;12(8):2481–9. DOI: 10.1039/c6mb00324a
  58. Okabe N., Hashizume N. Drug binding properties of glycosylated human serum albumin as measured by fluorescence and circular dichroism. *Biol Pharm Bull.* 1994;17(1):16–21. DOI: 10.1248/bpb.17.16
  59. Matsuda R., Li Z., Zheng X., Hage D.S. Analysis of multi-site drug-protein interactions by high-performance affinity chromatography: Binding by glimepiride to normal or glycosylated human serum albumin. *J Chromatogr A.* 2015;1408:133–44. DOI: 10.1016/j.chroma.2015.07.012
  60. Koizumi K., Ikeda C., Ito M., Suzuki J., Kinoshita T., Yasukawa K., et al. Influence of glycosylation on the drug binding of human serum albumin. *Biomed Chromatogr.* 1998;12(4):203–10. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0801(199807/08)12:4<203::AID-BMC736>3.0.CO;2-L
  61. Dozio E., Di Gaetano N., Findeisen P., Corsi Romanelli M.M. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. *Endocrine.* 2017;55(3):682–90. DOI: 10.1007/s12020-016-1091-6
  62. Paradela-Dobarro B., Bravo S.B., Rozados-Luis A., et al. Inflammatory effects of in vivo glycated albumin from cardiovascular patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie.* 2019;113:108763. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108763
  63. Zendjabil M. Glycated albumin. *Clin Chim Acta.* 2020;502:240–4. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.007
  64. Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroberto M., Biselli M., et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2014;60(6):1851–60. DOI: 10.1002/hep.27322
  65. Alcaraz-Quiles J., Casulleras M., Oettl K., Títos E., Flores-Costa R., Duran-Güell M., et al. Oxidized Albumin Triggers a Cytokine Storm in Leukocytes Through P38 Mitogen-Activated Protein Kinase: Role in Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis. *Hepatology.* 2018;68(5):1937–52. DOI: 10.1002/hep.30135
  66. Liu J., Han P., Wu J., Gong J., Tian D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1224–8. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.05.029
  67. Wu M.A., Fossali T., Pandolfi L., Carsana L., Ottolina D., Frangipane V., et al. Hypoalbuminemia in COVID-19: assessing the hypothesis for underlying pulmonary capillary leakage. *J Intern Med.* 2021;289(6):861–72. DOI: 10.1111/joim.13208
  68. Violi F., Ceccarelli G., Loffredo L., Alessandri F., Cipollone F., D'ardes D., et al. Albumin supplementation dampens hypercoagulability in COVID-19: a preliminary report. *Thromb Haemost. Thromb Haemost.* 2021;121(1):102–5. DOI: 10.1055/s-0040-1721486
  69. Rabbani G., Ahn S.N. Review: Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment of COVID-19. *Int J Biol Macromol.* 2021;193(Pt A):948–55. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.095
  70. Turkina A., Maevskaya M., Zharkova M., Ivashkin V. Effective albumin as a novel biomarker in the assessment of Child-Pugh liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(S8):221. DOI: 10.1002/ueg2.12140

### Сведения об авторах

**Туркина Анастасия Андреевна\*** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: turkina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maevskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

### Information about the authors

**Anastasia A. Turkina\*** — PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: turkina\_a\_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

**Marina V. Maevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maevskaya\_m\_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkova\_maria\_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkova\_maria\_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 13.12.2021 Принята: 07.06.2022 Опубликовано: 30.08.2022  
Submitted: 13.12.2021 Accepted: 07.06.2022 Published: 30.08.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author