

КАЛЬПРОТЕКТИН ЯК БІОМАРКЕР ЗАПАЛЕННЯ

Валентина Козар, Ольга Шаповалова,
Ярослава Бутко, Олена Халсєва

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів
фармації Національного фармацевтичного
університету

Кальпротектин (КП) (синоніми: білок L1 (leukocyte protein), MRP8/MRP14 (myeloid-related protein), кальгранулін A/B, S100A8/A9) – комплексний білок, відноситься до сімейства кальційзв'язуючих білків S100,

які отримали таку назву, оскільки розчинюються у 100% сульфаті амонію. У сімейство S100 входить 25 подібних за структурою білків. Серед білків родини S100 КП (S100A8/S100A9) експресується переважно в клітинах вродженого імунітету, зокрема в нейтрофілах, моноцитах та макрофагах, і складають приблизно 40% цитозольних білків у цих клітинах. Однак, за певних стимулів, КП може експресуватися в інших клітинних лініях, наприклад, таких як остеокласти та кератиноцити. За хімічною природою КП є гетеродимерним комплексом, який складається із двох мономерів, білків S100A8 та S100A9, і містить іони кальцію, натрію та марганцю (рис. 1).

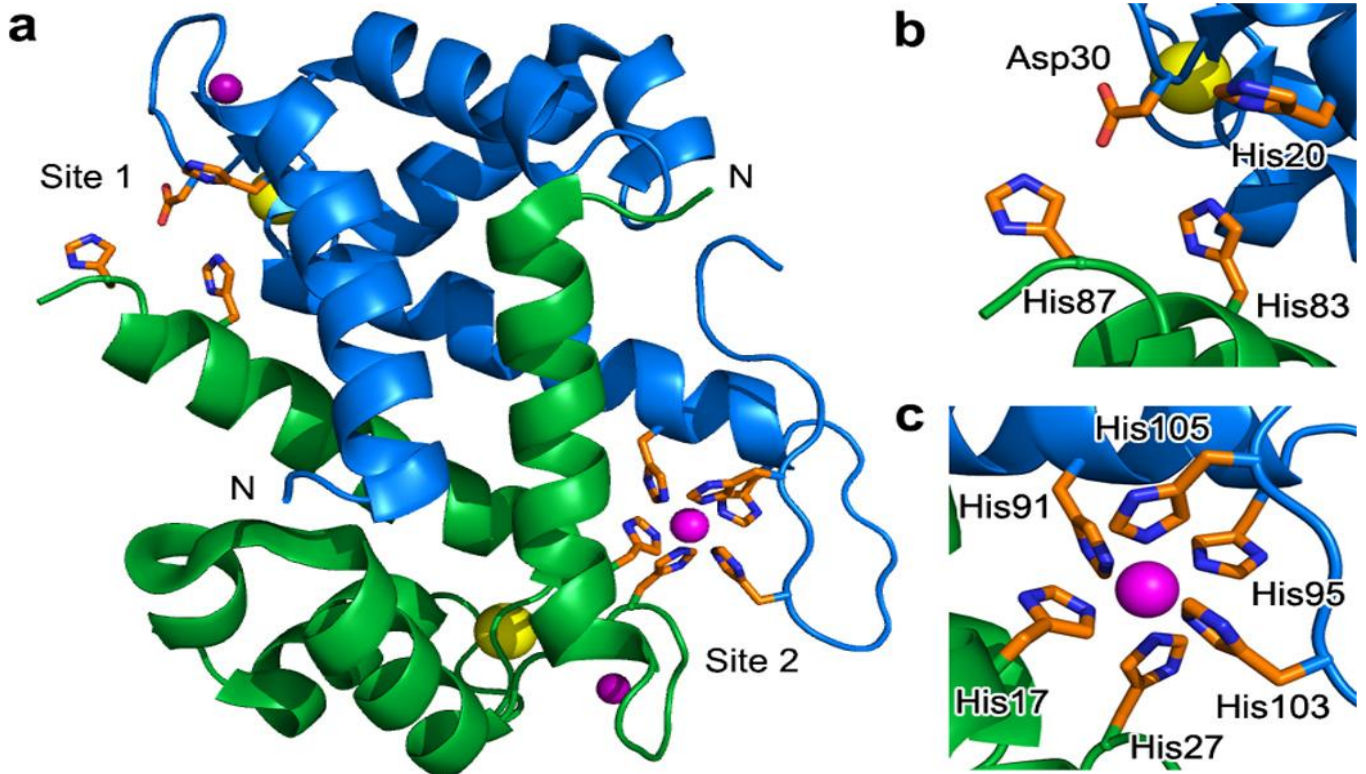


Рисунок 1. Схема будови кальпротектину. (а) КП – гетеродимер зі структури Mn (II), Ca (II) і Na (I)-зв'язаного гетеротетрамера (PDB: 4XJK): S100A8 – зелена спіраль; S100A9 – синя спіраль; іони кальцію – жовті сфери; іони натрію – пурпурові сфери; іон марганцю – темно-пурпурова сфера; амінокислотні залишки на сайтах зв'язування з металами – помаранчеві палички. (б) Комплекс His3Asp (сайт 1) складається з (A8) His83, (A8) His87, (A9) His20 і (A9) Asp30. (в) Комплекс His6 (сайт 2) складається з (A8) His17, (A8) His27, (A9) His91, (A9) His95, (A9) His103 і (A9) His105 [23]

При запаленні КП починає вироблятися також еозинофілами, клітинами плоского епітелію, судинного ендотелію, фібробластами, кератиноцитами, активованими макрофагами, дендритними клітинами [18].

Родина білків S100 специфічно пов'язана з функціями вродженого імунітету завдяки своїй експресії в клітинах міелоїдного походження, володіють бактеріостатичними та цитокіноподібними ефектами і являються необхідними для трансендотеліальної міграції фагоцитів шляхом регуляції їх метаболізму та перебудови цитоскелету [34]. КП виконує імунорегуляторні функції, вирішальні для імунного захисту, такі як хемотаксис нейтрофілів та хелатування двовалентних іонів металів. Показано, що КП може зв'язувати не тільки Ca^{2+} , а й Zn^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , забираючи іони із середовища, що

викликає пригнічення розвитку, реплікації та колонізації грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів [23].

Для пояснення вивільнення КП в позаклітинні компартменти було запропоновано два незалежні шляхи активації білка. Перший, канонічний шлях, включає протеїнкіназу C, яка індукується різними запальними стимулами (наприклад, бактеріями). Другий, некласична секреція, що оминає шлях комплексу Гольджі, вимагає підвищення внутрішньоклітинного рівня кальцію, індукованого контактом між фагоцитами та попередньо активованими фактором некрозу пухлини ендотеліальними клітинами, що призводить до активної секреції КП фагоцитами. Нещодавно було запропоновано новий механізм вивільнення КП, а саме активацію через хроматин у нейтрофільних позаклітинних пастках (НЕТ) [37]. Крім того, КП може пасивно секретуватися з

некротичних та апоптотичних клітин після ураження тканин.

КП має як внутрішньоклітинні, так і позаклітинні функції (рис. 2). Внутрішньоклітинні функції КП включають полімеризацію тубуліну та реорганізацію мікротрубочок і перебудову цитоскелету клітин, що є необхідним для хемотаксису та трансендотеліальної

міграції фагоцитів. КП транспортує поліненасичені жирні кислоти (зокрема, арахідонову) до запальних осередків, що призводить до стимуляції синтезу хемокинів, бере участь в активації дихального спалаху, сприяючи виробленню фагоцитами активних форм кисню (АФК), та потужно індукуює знищення патогенів/антигенів [13].

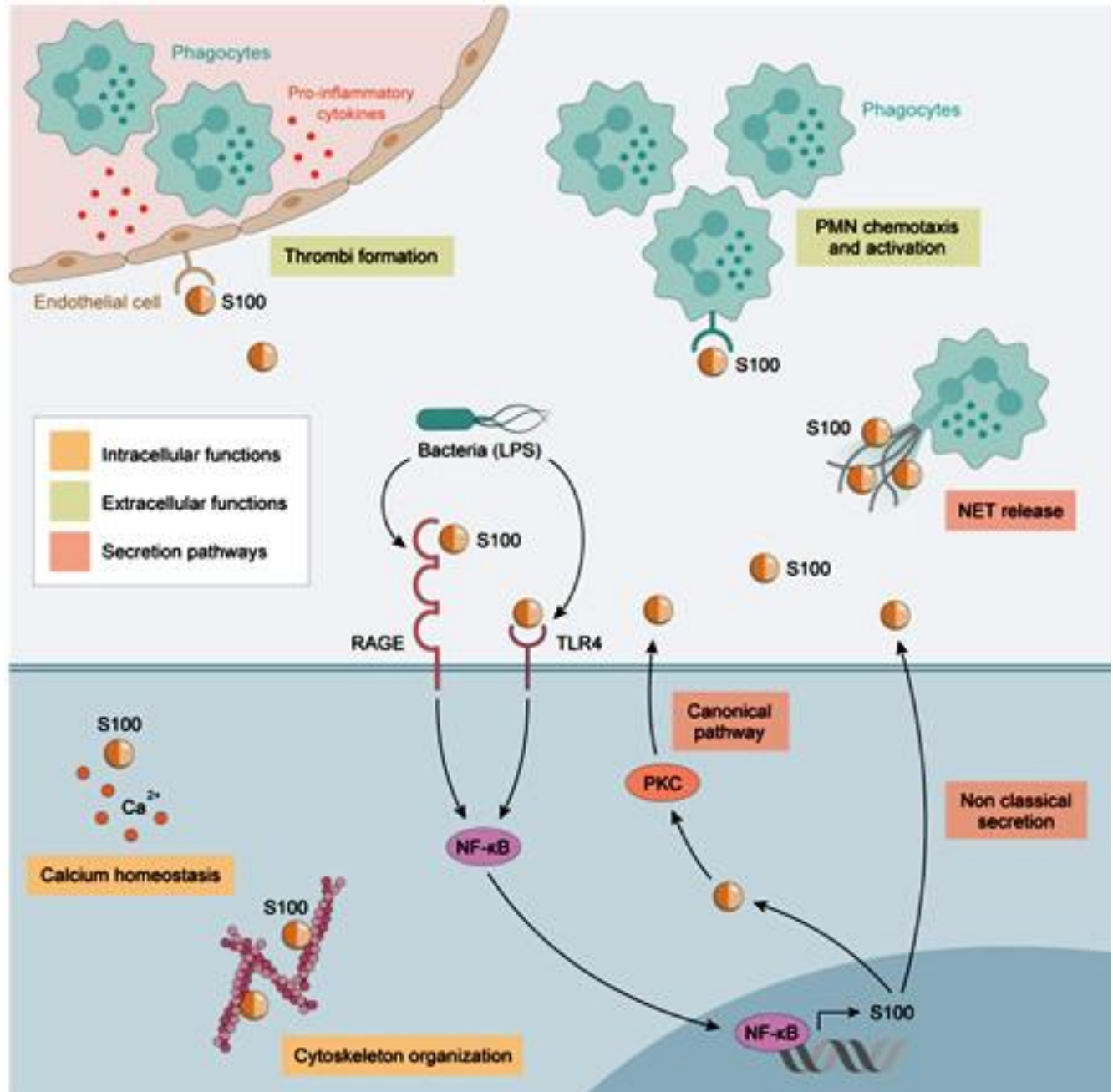


Рисунок 2. Функції кальпротектину. Внутрішньоклітинні функції – помаранчевий колір, позаклітинні функції – зелений колір, шляхи виділення – рожевий колір. Внутрішньоклітинні функції КП включають перебудову цитоскелету клітин та гомеостаз кальцію. Позаклітинні функції включають активацію ендотеліальних клітин, що сприяє адгезії фагоцитів до судинного ендотелію та утворенню тромбів. Також посилює хемотаксис та активацію поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ). Нарешті, КП має сильну антимікробну дію проти різноманітних бактеріальних та грибкових патогенів [10].

Позаклітинні функції обумовлені тим, що позаклітинні комплекси КП взаємодіють з ендотеліальними клітинами шляхом зв'язування з гепарансульфатом та, зокрема, карбоксильованими гліканами, і підвищують регуляцію рецепторів інтегрину на лейкоцитах, що призводить до активації

ендотеліальних клітин. Активація внутрішньоклітинних механізмів передачі сигналу через MyD88 та NF-κB сприяють експресії прозапальних цитокінів активованими клітинами, таких як TNF-α, інтерлейкін (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-23, хемокин (CXC)-8 та інші CXC [36]. КП викликає прозапальну та протромбогенну реакцію в ендотелії: він

зв'язується з ендотеліальними клітинами через карбоксильовані глікани та TLR4, що призводить до активації клітин. Таким чином, КП відіграє центральну роль у сприянні адгезії фагоцитів до судинного ендотелію та утворенню тромбів. Основною функцією S100A8 та S100A9 є регуляція хемотаксису лейкоцитів та інфільтрації ними тканин. КП, індукуючи експресію рецепторів інтегрину на лейкоцитах, підвищує їх адгезію не лише до ендотеліальних клітин, а й до фібриногену та фібронектину [1]. Вивільнення КП призводить до втрати міжклітинних контактів і, як наслідок, змінювання проникності ендотелію з наступною інфільтрацією позасудинного простору лейкоцитами. КП також запускає апоптоз та некроз ендотеліальних клітин, які відповідають за пошкодження судин та тканин.

КП генерує позитивний зворотний зв'язок, посилюючи хемотаксис та активацію ПЯЛ, які є основним джерелом КП: отже, кальпротектин має аутокринну та паракринну функцію. Примітно, що взаємодія КП з неактивованим ендотелієм пригнічує його секрецію, а це означає, що кальпротектин вивільняється лише в місцях запалення активованими фагоцитами (див. рис. 2). Прозапальні фактори (ліпополісахарид, TNF- α , iL-1 β , IL-17, C-реактивний білок), IL-10, дефіцит цинку, гіпоксія, підвищення температури сприяють індукції експресії КП.

Таким чином, позаклітинний білок S100A8/A9 проявляє прозапальні та антимікробні властивості, тоді як інтрацитоплазматичний КП є важливим для росту, розвитку та виживання клітин [32]. КП являється ендогенним лігандом Toll-подібного рецептора (TLR). Біологічна активність S100A8/A9 у позаклітинному середовищі опосередкована взаємодією з рядом рецепторів, основні з яких TLR4 та RAGE (receptor for advanced glycation end products) [25]. Взаємодія S100A8/A9 з TLR4 запускає каскад сигналів через активацію транскрипційного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), що стимулює продукцію активних форм кисню (АФК) та оксиду азоту макрофагами і посилює фагоцитоз. In vitro було виявлено, що S100A8/A9 також запускає апоптоз клітин через каспаза-залежні і незалежні шляхи, сприяючи пошкодженню ендотелію при таких станах, як атеросклероз, васкуліт, системний червоний вовчак (СЧВ), ревматоїдний та ювенальний артрит та інші запальні захворювання. З іншого боку, S100A8/A9 бере участь у послабленні запальних реакцій шляхом регулювання активності запальних цитокінів, інгібуючи дозрівання дендритних клітин (ДК) та презентацію антигену, що призводить до зниження Т-клітинної відповіді, і запобігає надактивній адаптивній імунній реакції. S100A8/A9 може збільшувати кількість та активність мієлоїдних супресорних клітин (MDSC), які відомі своєю імуносупресивною дією при різних патологічних станах [8]. Все це вказує на те, що S100A8/A9 відіграє багатогранну роль у модуляції запалення з різними молекулярно-біологічними ефектами.

S100A8/A9 має сильну антимікробну дію проти різноманітних бактеріальних та грибкових патогенів (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *M. tuberculosis*, *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* та ін.) і його рівні швидко зростають у їх присутності. КП розпізнає білки, пов'язані з бактеріями, такі як ліпополісахариди (ЛПС), підвищуючи вироблення прозапальних цитокінів,

зокрема, TNF- α , IL-1 β та IL-12 локально [9]. Він зв'язується з рецептором TLR4 та RAGE, посилюючи вроджену імунну відповідь та індукуючи рекрутування ПЯЛ до запалених тканин. Антибактеріальна активність КП є результатом секвестрації перехідних металів шляхом хелатування поживних речовин Mn²⁺ та Zn²⁺ [21]. Поглинання бактерій макрофагами призводить до зниження поглинання Zn²⁺ і збільшення виведення Zn²⁺ з цитоплазми та виведення Mn²⁺ та Fe²⁺ з фагосоми. Для того, щоб підкреслити протимікробну активність білка S100A8/A9, йому і дали назву – кальпротектин [31].

Властивості КП активно досліджують вже більше 30 років, виявляючи все нові його ефекти, і отримані на сьогодні результати дослідження ролі білка S100A8/A9 в нормі та при патологічних станах підтверджують його виражені імунорегуляторні властивості. Відомо, що запалення являється важливим захисним механізмом знищення екзогенних та ендогенних шкідливих чинників. Запальні реакції можуть призвести до надмірного пошкодження тканин, тому важливим є визначення біомаркерів, які дозволяють оцінювати активність та важкість перебігу запального процесу. Одним із таких біомаркерів і є КП [35].

КП позиціонують в якості потенційного гострофазового маркера при багатьох запальних та аутоімунних захворюваннях і застосовують у лабораторній діагностиці. КП можна виявити як у сироватці крові, так і у зразках калу, синовіальній рідині, лікворі, слині, бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ), мокроті, плевральній рідині методом імуноферментного аналізу та імунохроматографії. Сироватковий КП (сКП) є більш специфічним для системних запальних та аутоімунних захворювань, тоді як фекальний КП (фКП) був добре досліджений в діагностиці шлунково-кишкових захворювань. У здорових осіб рівень сКП зазвичай оцінюється нижче 1 нг/мл, а рівень фКП – нижче 50 мкг/г [29].

Фекальний КП є сучасним валідованим неінвазивним біомаркером діагностики запалення кишечника. КП рівномірно розподілений в калі, повільно розкладається протеазами мікроорганізмів кишечника і його рівень стабільний протягом 7 днів при кімнатній температурі, що є важливими факторами для біомаркера. Кількість фКП відображає ступінь запалення слизової оболонки, що пов'язано з міграцією нейтрофілів у осередок запалення і вивільненням білка S100A8/A9 у порожнину кишечника із активованих або загинувших нейтрофілів (тобто концентрація КП у калі прямо пропорційна інтенсивності нейтрофільного запалення). Встановлено, що підвищення концентрації фКП понад 120 мкг/г спостерігається більш ніж у 90 % хворих із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) на етапі первинної діагностики. В нормі у віці від 4 до 65 років концентрація фКП < 50 мкг/г; у віці від 1 до 4 років – <100 мкг/г, а у дітей до 1 року може бути до 500 мкг/г фекалій. При концентрації фКП від 50 до 200 мкг/г (помірне підвищення показника) у дорослих і дітей старше 4 років може вказувати на запалення, викликане дивертикулітом, ціліацією, нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) і ЗЗК у фазі ремісії. Значення показника фКП > 200 мкг/г свідчить про ймовірне ЗЗК (хворобу Крона (ХК), неспецифічний виразковий коліт (НБК)) [6].

Диференціальна діагностика органічних захворювань кишечника є складною через схожість симптомів із функціональними гастроінтестинальними розладами, зокрема, такими як синдром подразненого кишечника. фКП використовують для діагностики органічного ураження кишечника у пацієнтів із диспепсією, абдомінальним болем, діареєю і вважають одним із найчутливіших прогностичних маркерів клінічного рецидиву для ХК і НВК, особливо у пацієнтів із безсимптомною стадією [24]. Високий рівень фКП показує активність і поширеність запалення при органічних та інфекційних захворюваннях кишечника. На відміну від ЗЗК при вірусних та бактеріальних захворюваннях ШКТ концентрація фКП зменшується в період одужання та нормалізується протягом 2-3 тижнів реконвалесценції [16].

Періодичне вимірювання фКП являється важливим для моніторингу у пацієнтів із хронічними ЗЗК у стадії ремісії і є надійним предиктором рецидиву. Спостерігається залежність ймовірності рецидиву від концентрації фКП через 3 та 6 місяців після вимірювання. Було встановлено, що рецидив через 3 та 6 місяців спостерігався лише у 3,3% та 7% пацієнтів (відповідно) з початковою концентрацією фКП < 250 мкг/г (рис. 3). При початковому значенні фКП від 250 мкг/г до 500 мкг/г рецидив спостерігався вже у 26% та 63% пацієнтів відповідно, а пацієнти з фКП понад 500 мкг/г мали найвищий ризик рецидиву (40% через 3 місяці та 80% через 6 місяців) [15].

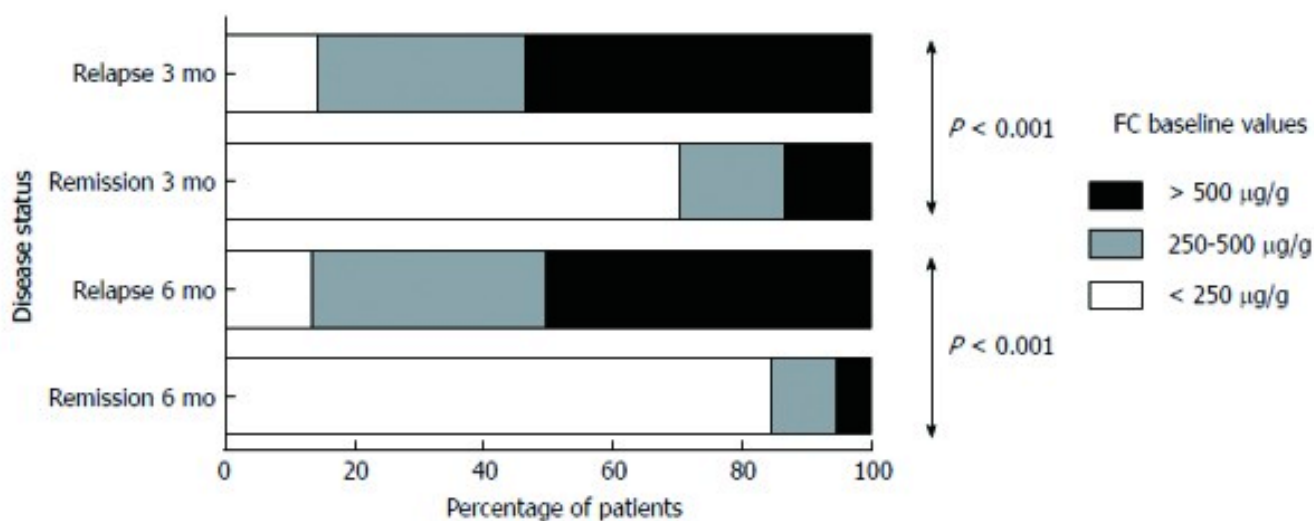


Рисунок 3. Дозозалежний вплив концентрації фКП (FC) на ймовірність рецидиву як через 3 місяці, так і через 6 місяців після вимірювання: сукупна кількість пацієнтів з клінічним рецидивом протягом 6-місячного спостереження відносно початкової концентрації фКП. Пацієнти, що належать до груп з більш високим значеннями фКП, мають підвищену ймовірність рецидиву протягом 3 та 6 місяців спостереження [15]

Також визначення фКП проводять для оцінки ефективності консервативного лікування та прогнозу рецидиву після хірургічного лікування ЗЗК, для визначення побічної дії ліків, що ушкоджують епітелій кишечника (НПЗП, цитостатики) та оцінки загрози відторгнення трансплантату кишечника [14].

У відповідності з Наказом МОЗ України від 6 жовтня 2023 № 1742 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги "Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)", дослідження рівня фКП відносять до обов'язкових лабораторних обстежень для визначення ступеня тяжкості та прогнозування загострення кишкового запалення.

На сьогодні багато досліджень сфокусовані на визначенні ролі сироваткового КП в діагностиці запальних захворювань різної локалізації та патогенезу [4, 19]. Так, було продемонстровано, що сКП є чутливим додатковим маркером у діагностиці системних ЗЗК. Показано, що рівень сКП був діагностично вищим у пацієнтів із ХК та НВК під час загострення хвороби і знижувався при ремісії [22]. Сироватковий КП є

перспективним та універсальним лабораторним маркером при ряді інших аутоімунних та імуноопосередкованих захворювань і корелює з підвищенням рівня аутоантитіл при ревматоїдному артриті (РА), міастенії гравіс, хворобі Хашимото, аутоімунному васкуліті, СЧВ, псоріазі, гемолітичній анемії, бронхіальній астмі та ін. (табл. 1 та табл. 2) [25]. Численні дослідження, які проводяться ще із 90-х років минулого століття, засвідчили, що сКП при РА є чутливим діагностичним та прогностичним біомаркером інтенсивності запального процесу [10].

При РА за певних умов такі клітини, як ендотеліальні, кератиноцити, остеокласти, хондроцити та фібробластоподібні синовіоцити (ФПС) можуть експресувати та секретувати КП[25] [25].

Експресія КП, яка відзначається переважно в макрофагах та ФПС синовіального шару в тканинах, що прилягають до хрящово-паннусного з'єднання, яке власне і є місцем максимального руйнування хряща при РА, є одним із механізмів патогенезу хвороби (рис. 4).

Було доведено, що концентрація сКП надійно корелює із виразністю запалення суглобів, оціненого ультразвуковим та рентгенологічним дослідженнями.

Таблиця 1. Докази, що підтверджують використання сироваткового кальпротектину як біомаркера при ревматичних захворюваннях

Захворювання	Показники	Оцінка захворювання	Оцінка лікування	Зв'язок зі специфічними ознаками захворювання	Прогноз
Ревматоїдний артрит	Вищі рівні виявлені порівняно з КГ та з ОА, SpA, СЧВ, ЮІА, CPPD	Кореляція з лабораторними маркерами запалення. Кореляція з показниками активності захворювання. Кореляція з ультразвуковими та рентгенологічними показниками пошкоджень.	Зменшення після ефективного лікування	Високі рівні пов'язані з позитивним ревматоїдним фактором та АСРА	Високі рівні є прогностичними для рецидиву захворювання. Високі рівні є прогностичними для структурних пошкоджень.
Спондилоартрит	Доступні суперечливі результати щодо вищих рівнів порівняно з КГ	Кореляція з лабораторними маркерами запалення. Помірна кореляція з показниками активності захворювання	Зменшення після ефективного лікування	Високі рівні пов'язані з периферичним артритом	Н/Д
Псоріатичний артрит	Вищі рівні виявлені порівняно з КГ	Кореляція з лабораторними маркерами запалення. Кореляція з показниками активності захворювання. Кореляція зі ступенем ураження шкіри. Кореляція з рентгенологічними показниками пошкодження.	Зменшення після ефективного лікування	Н/Д	Н/Д
Хвороба Стілла з початком у дорослому віці	Вищі рівні виявлені порівняно з гепатозом та ревматоїдним артритом, остеоартритом, системним вченим черевним віком, синдромом Шегрена.	Суперечлива кореляція з лабораторними маркерами запалення та феритином. Кореляція з показниками активності захворювання.	Зменшення після ефективного лікування	Високий рівень пов'язаний з болем у горлі	Н/Д
Подагра	Вищі рівні виявлені порівняно з КГ	Кореляція з лабораторними маркерами запалення	Зменшення після ефективного лікування	Н/Д	Н/Д
Остеоартрит	Вищі рівні виявляються у разі запалення синовіальної оболонки	Кореляція зі ступенем структурного пошкодження на гістологічному рівні	Н/Д	Н/Д	Високі рівні свідчать про структурні пошкодження
Системний червоний вовчак	Вищі рівні виявлені порівняно з КГ	Кореляція з показниками активності захворювання та показниками пошкоджень	Н/Д	Високі рівні, пов'язані з цереброваскулярними подіями, гострим інфарктом міокарда, проліферативним гломерулонефритом, позитивними антитілами до дволанцюгової ДНК	Н/Д

Захворювання	Показники	Оцінка захворювання	Оцінка лікування	Зв'язок зі специфічними ознаками захворювання	Прогноз
Синдром Шегрена	Вищі рівні виявлені порівняно з КГ	Відсутність кореляції з лабораторними маркерами запалення. Відсутність кореляції зі ступенем запалення на гістологічному рівні.	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Системний склероз	Вищі рівні виявлені в циркулюючих поліморфонуклеах та моноцитах порівняно з КГ	Відсутність кореляції з лабораторними маркерами запалення	Н/Д	Високі рівні пов'язані з фіброзом легень, артритом, ураженням шлунково-кишкового тракту, наявністю антитіл проти Scl70, гістону або U1RNP. Високі рівні S100A8 пов'язані з ураженням нирок. Високі рівні S100A9 пов'язані з міозитом.	Високі рівні є прогностичним фактором зниження виживання
Хвороба Бехчета	Вищі рівні виявлені порівняно з КГ	Відсутність кореляції з показниками активності захворювання або показниками якості життя	Н/Д	Н/Д	Високі рівні є прогностичними для рецидиву захворювання
Васкуліт, асоційований з антитілами до цитоплазми нейтрофілів	Вищі рівні виявлені порівняно з КГ	Кореляція з показниками активності захворювання. Відсутня кореляція з лабораторними маркерами запалення або рівнями ANCA.	Зменшення після ефективного лікування	Пов'язаний з проліферативним гломеруло-нефритом	Високі рівні є прогностичними для рецидиву захворювання
Ревматична поліміалгія та гігантиклітинний артеріїт	Вищі рівні виявлені порівняно з КГ	Кореляція з лабораторними маркерами запалення	Зменшення після ефективного лікування	Н/Д	

Примітки. КГ: здорові люди контрольної групи; ОА: остеоартрит; SpA: спондилоартрит; СЧВ: системний червоний вовчак; ЮІА: ювенільний ідіопатичний артрит; CPPD: хвороба відкладення дегідрату пірофосфату кальцію; АСРА: антитіла до цитрулінованого пептиду; SS: синдром Шегрена; ANCA: антитіла до цитоплазми нейтрофілів; Н/Д: не досліджувався.

Таблиця 2. Докази, що підтверджують використання кальпротектину як біомаркера в рідинах/фекаліях, відмінних від сироватки крові, при ревматичних захворюваннях

Біологічний матеріал	Захворювання
Бронхоальвеолярний лаваж	Системний склероз : високі рівні пов'язані з фіброзом легень.
Фекалії	Ревматоїдний артрит, спондилоартрит та псоріатичний артрит : високі рівні пов'язані із запаленням кишечника. Синдром Шегрена : вищі рівні виявляються порівняно з КН; високі рівні пов'язані із запаленням кишечника. Системний склероз: вищі рівні виявляються порівняно з КГ, СС, РА; високі рівні пов'язані з ураженням шлунково-кишкового тракту та дефіцитом мікроелементів.
Слина	Синдром Шегрена : виявлено вищі рівні порівняно з КГ. Системний склероз: виявлено вищі рівні S100A8 та S100A9 порівняно з КГ.
Синовіальна рідина	Ревматоїдний артрит : виявлено вищі рівні порівняно із сироваткою крові; вищі рівні виявлено порівняно з ОА, SpA, ПСА; наявні суперечливі результати порівняно з СЧВ, CPPD. Подагра : виявлено вищі рівні порівняно із сироваткою крові; вищі рівні виявлено порівняно з РА, ОА, SpA, ПСА; рівні подібні до CPPD. Остеоартрит : виявлено суперечливі результати порівняно з гемодіалізом; вищі рівні виявлено у випадку синовіального запалення, нижчі рівні виявлені порівняно з подагрою та РА.

Примітки. СС: системний склероз; РА: ревматоїдний артрит; SpA: спондилоартрит; ПСА: псоріатичний артрит; СС: синдром Шегрена; КГ: здорові люди контрольної групи; ОА: остеоартрит; СЧВ: системний червоний вовчак; CPPD (calcium pyrophosphate dehydrate deposition disease): хвороба відкладення дегідрату пірофосфату кальцію.

Підтверджено, що рівень КП у плазмі крові при оцінці активності захворювання на різних стадіях РА, як запальний маркер, є більш чутливим, ніж С-реактивний білок, ШОЕ та ревматоїдний фактор [12].

Було показано, що, наприклад, за умов ліпотоксичності та глюкозотоксичності підвищувалася експресія сКП (S100A8), що в свою чергу сприяло інфільтрації острівців підшлункової залози макрофагами, в результаті чого ініціювалися процеси апоптозу і запалення β -клітин, призводячи до їх деструкції, що є характерним для патогенезу цукрового діабету 1 типу [11]. Продемонстровано, що КП знижує опосередковане ліпополісахаридами запалення шляхом безпосереднього зв'язування з антигеном, може зв'язуватися із рецепторами ряду прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6 і TNF- α , IL27), зменшуючи як TNF α , так і IL27-опосередковану експресію генів і пригнічуючи за певних умов процеси атерогенезу [7].

Всебічні дослідження ролі КП в патогенезі захворювань дихальної системи дозволили O. S. Kotsiou та співавт. узагальнити біологічні й клінічні функції, а також значення даного показника при хворобах органів дихання [17]. Автори запропонували наступне визначення ролі КП за різних патологічних станів, в першу чергу дихальних шляхів:

1. Респіраторні інфекції: визначається підвищення вмісту КП у мокротинні, БАЛ, сироватці. КП має мікробіцидні та прозапальні функції і може бути маркером для діагностики, прогнозування та контролю ефективності лікування бактеріальних і вірусних пневмоній.
2. Муковісцидоз: зростання концентрації КП у мокроті та сироватці є прогностичним щодо загострення захворювання та зниження функції легенів; рівень фКП може допомогти при моніторингу ступеню ушкодження підшлункової залози.
3. При бронхіальній астмі КП захищає від запалення, зумовленого T2-лімфоцитами, запобігаючи гіперреактивності, при важкій формі астми може посилювати нейтрофільне запалення [26].
4. Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ): субоднини S100A8 і S100A9 відіграють роль у патофізіології ХОЗЛ, незалежно від тютюнового фактору. Підвищення сКП визначається як потенційний прогностичний маркер смертності.
5. Рак легенів: підвищений рівень спостерігається у передраковій легеневій тканині. Можливий діагностичний, прогностичний маркер та маркер відповіді на хіміотерапію. При визначенні КП у плевральній рідині вищі рівні спостерігаються у злоякісних випотах у порівнянні з незлоякісними.
6. Ідіопатичний фіброз легенів: визначаються високі рівні сКП, але прогностична роль КП залишається нез'ясованою.
7. Синдром обструктивного апное уві сні (OSAS): розглядається як потенційний ризик – фактор тяжкості синдрому та серцево-судинних ризиків.
8. Тромбоемболія: можливе підвищення ризику тромбозу при зростанні рівнів сКП.

Дослідження ролі КП при неоплазії визначає його різноманітні ефекти у патогенезі розвитку пухлин. Запалення тісно пов'язане з усіма стадіями розвитку пухлин, включаючи ініціацію, ріст та інвазію, переважно

за рахунок посилення ангиогенезу та імуномодуляції. Показано, що білок S100A8/A9 у ракових клітинах є основним модулятором апоптозу. При експресії в клітинах карциноми КП знижує вироблення матриксної металопротеїнази 2 і пригнічує інвазію і міграцію клітин *in vitro*. Також S100A8/A9 регулює клітинний цикл і сповільнює проліферацію ракових клітин шляхом затримки на контрольній точці G2/M. Вважають, що внутрішньоклітинний КП функціонує як супресор розвитку пухлин голови та шиї. В пухлинному середовищі зменшення S100A8/A9 асоціюється з плоскоклітинною диференціацією, посиленням метилювання ДНК і, нарешті, більш низькою загальною виживаністю для пацієнтів із плоскоклітинним раком голови та шиї. Отже, внутрішньоклітинний КП демонструє багатогранну захисну роль проти розвитку даної патології [2].

Рівень S100A8 підвищений при пухлинних процесах у кишечнику і в діагностиці новоутворень ШКТ. фКП стоїть на другому місці за значимістю після кількісного комплексного визначення фекального гемоглобіну і фекального трансферину при пухлинах ШКТ [33].

Хоча на сьогодні детальна роль S100A8 в патогенезі або прогресуванні раку залишається спірним питанням, у ряді досліджень були отримані дані на підтримку можливої ролі запалення в процесах неоплазії та пов'язаного з ним зниження регуляції гену S100A8, зокрема в клітинах карциноми ендометрію [20].

Виявлення підвищення концентрації сКП у вагітних жінок із гіпертензією, легкою та важкою преєклампсією, у пацієнтів із ілеїтами, запальними хворобами нирок, при алергічних запаленнях дихальних шляхів тощо ще раз підтверджує важливу роль КП у підтримці гомеостазу в організмі та його значення у якості чутливого біомаркера розвитку патологічних процесів запального генезу [28].

КП показав високі прогностичні властивості у дорослих та немовлят із сепсисом. Так, було досліджено, що сКП, прокальцитонін та СРБ демонструють подібну ефективність у виявленні бактеріальних інфекцій та в диференціації бактеріальних і вірусних інфекцій, маючи схожі чутливість і специфічність. Поєднання біомаркерів з клінічними оцінками видається перспективним засобом допомоги в діагностиці важких інфекцій [3].

Визначення КП в синовіальній рідині при перипротезній інфекції, яка являється післяопераційним ускладненням після заміни суглоба, є цінним і надійним маркером даного ускладнення і має потенціал для використання в клінічній практиці завдяки своїй високій чутливості та специфічності, які можна порівняти з іншими використовуваними біомаркерами [8]. Визначення кальпротектину в сечі при гострому пошкодженні нирки (ГПН) також продемонструвало його підвищення майже в 36 разів при ренальних причинах, на відміну від преренальних, що робить КП потенційно придатним для диференціальної діагностики ГПН різної локалізації. Хоча КП і не відносять до повністю специфічних показників, отримані дані дали підстави віднести КП до біомаркерів ГПН ренального походження. Також було встановлено, що КП підвищується в сечі при інфекції статевих шляхів (піурія), сепсисі, уротеліальній карциномі тощо [30].

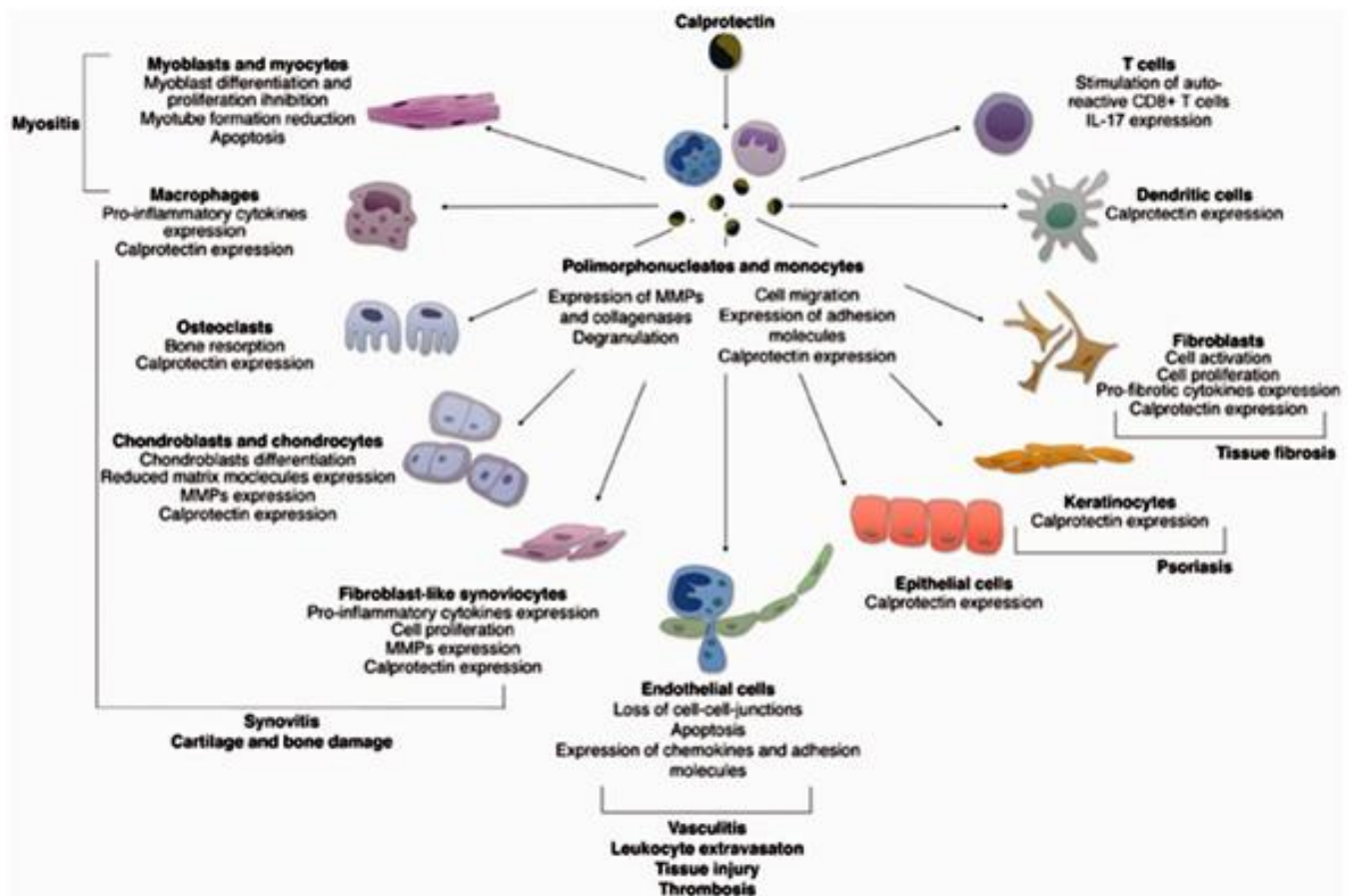


Рисунок 4. Вплив КП на клітини, що беруть участь у патогенезі ревматичних захворювань. КП в основному продукується активованими моноцитами та гранулоцитами і опосередковує продукцію прозапальних цитокінів і хемокінів, активацію клітин та апоптоз у клітинах-мішенях. КП індукуює експресію подальшої секреції КП, що вказує на наявність позитивного аутокринного та паракринного зворотнього зв'язку продукції білка та активації ПЯЛ [25].

Отримані в результаті досліджень дані підтверджують важливість застосування кальпротектину як біомаркера запалення при різних захворюваннях, в патогенезі яких нейтрофіли відіграють ключову роль, оскільки білок нейтрофілів S100A8/A9 є одним із регуляторів їх активації. Встановлена важлива прогностична роль сироваткового кальпротектину при аутоімунних, онкологічних захворюваннях, хворобах легенів, сепсисі та ін. Визначення кальпротектину в сечі, синовіальній рідині, бронхолегеновому лаважі, мокроті, плевральній рідині тощо надає важливу інформацію про тяжкість запалення та прогноз захворювання.

Таким чином, участь КП у реакціях запалення при різних хворобах та можливість застосування його в якості біомаркера моніторингу захворювань і ефективності терапії залишаються актуальним напрямком досліджень. Сучасні наукові досягнення розширюють знання про участь КП в механізмах запалення та використання його як чутливого і надійного біомаркера запалення, підкреслюючи важливість моніторингу запалення із використанням білка S100A8/A9 [5, 27]. Нові знання про шляхи активації різних клітин в нормі та патології розширюють розуміння стосовно участі КП в механізмах запальної відповіді, що пояснює інтерес до визначення білка S100A8/A9 в різних біологічних рідинах.

Джерела фінансування не залучалися.

Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. Anceriz N, Vandal K, Tessier PA. S100A9 mediates neutrophil adhesion to fibronectin through activation of beta2 integrins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Mar 2;354(1):84-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.203
2. Argyris PP, Slama ZM, Ross KF, Khammanivong A, Herzberg MC. Calprotectin and the Initiation and Progression of Head and Neck Cancer. *J Dent Res*. 2018;97(6):674-682. doi: 10.1177/0022034518756330
3. Bohn MK, Havelka A, Eriksson M, Adeli K. Validation of Serum Calprotectin Relative to Other Biomarkers of Infection in Febrile Infants Presenting to the Emergency Department. *Antibiotics (Basel)*. 2024 May 7;13(5):425. doi: 10.3390/antibiotics13050425
4. Carnazzo V, Redi S, Basile V, Natali P, Gulli F, Equitani F, Marino M, Basile U. Calprotectin: two sides of the same coin. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jan 4;63(1):26-33. doi: 10.1093/rheumatology/kead405
5. Colicchia M, Perrella G, Gant P, Rayes J. Novel mechanisms of thrombo-inflammation during infection:

- spotlight on neutrophil extracellular trap-mediated platelet activation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100-116. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100116
6. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterol J*. 2021; 9(4):451-460. doi: 10.1002/ueg2.12069. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ueg2.12069>
 7. Dorosz SA, Ginolhac A, Kähne T, Naumann M, Sauter T, Salsmann A, Bueb JL. Role of Calprotectin as a Modulator of the IL27-Mediated Proinflammatory Effect on Endothelial Cells. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:737310. doi: 10.1155/2015/737310
 8. Hantouly AT, Salameh M, Toubasi AA, Salman LA, Alzobi O, Ahmed AF, Hameed S, Zikria B, Ahmed G. Synovial fluid calprotectin in diagnosing periprosthetic joint infection: A meta-analysis. *Int Orthop*. 2022 May;46(5):971-981. doi: 10.1007/s00264-022-05357-6
 9. Hu L, Liu Y, Kong X, Wu R, Peng Q, Zhang Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* Facilitates M2 Macrophage Polarization and Colorectal Carcinoma Progression by Activating TLR4/NF- κ B/S100A9 Cascade. *Front Immunol*. 2021 May 21;12:658681. doi: 10.3389/fimmu.2021.658681
 10. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022 Nov 3;13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025
 11. Inoue H, Shirakawa J, Togashi Y, Tajima K, Okuyama T, Kyohara M, et al. Signaling between pancreatic β cells and macrophages via S100 calcium-binding protein A8 exacerbates β -cell apoptosis and islet inflammation. *J Biol Chem*. 2018 Apr 20;293(16):5934-5946. doi: 10.1074/jbc.M117.809228
 12. Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga AB, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2031-2037. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211695
 13. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. 2021;70(10):1978–1988. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324855
 14. Kapel N, Ouni H, Benahmed NA, Barbot-Trystram L. Fecal Calprotectin for the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(9):e00617. doi: 10.14309/ctg.0000000000000617
 15. Kostas A, Siakavellas SI, Kosmidis C, Takou A, Nikou J, Maropoulos G, et al. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(41):7387–7396. doi: 10.3748/wjg.v23.i41.7387
 16. Kostrzevska P, Calkosiński A, Majewski M, Malinowski K. Fecal calprotectin as a diagnostic marker of inflammatory bowel disease. *Pol Merkuri Lekarski*. 2022;50(295):58-61
 17. Kotsiou OS, Papagiannis D, Papadopoulou R, Gourgoulis KI. Calprotectin in Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 8;22(4):1706. doi: 10.3390/ijms22041706
 18. Kumar A, Steinkasserer A, Berchtold S. Interleukin-10 influences the expression of MRP8 and MRP14 in human dendritic cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132(1):40-47. doi: 10.1159/000073263
 19. Lazzarotto ES, Vasco JFM, Führ F, Riedi CA, Filho NAR. Systematic review on fecal calprotectin in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2023 Jan-Feb;99(1):4-10. doi: 10.1016/j.jped.2022.01.006
 20. Liu C, Xing G, Wu C, Zhu J, Wei M, Liu D, et al. Inhibition of Expression of the S100A8 Gene Encoding the S100 Calcium-Binding Protein A8 Promotes Apoptosis by Suppressing the Phosphorylation of Protein Kinase B (Akt) in Endometrial Carcinoma and HEC-1A Cells. *Med Sci Monit*. 2018 Mar 29;24:1836-1846. doi: 10.12659/msm.908895
 21. Lopez CA, Beavers WN, Weiss A, Knippel RJ, Zackular JP, Chazin W, Skaar EP. The Immune Protein Calprotectin Impacts *Clostridioides difficile* Metabolism through Zinc Limitation. *mBio*. 2019 Nov 19;10(6):e02289-19. doi: 10.1128/mBio.02289-19
 22. Mori A, Mitsuyama K, Sakemi R, Yoshioka S, Fukunaga S, Kuwaki K, et al. Evaluation of Serum Calprotectin Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Kurume Med J*. 2021 Dec 15;66(4):209-215. doi: 10.2739/kurumemedj.MS664009
 23. Nakashige TG, Zhang Bo, Krebs C, Nolan EM. Human calprotectin is an iron-sequestering host-defense protein. *Nat Chem Biol*. 2015;11(10):765-771. doi: 10.1038/nchembio.1891
 24. Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel KV, et al. PROFILE Study Group. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 May; 9(5):415-427. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7. Epub 2024 Feb 22. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025 Aug;10(8):e10. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00203-1
 25. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsio C, Raffei B, Punzi L, Doria A. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016 Nov 28;242(8):859–873. doi: 10.1177/1535370216681551
 26. Palmer LD, Maloney KN, Boyd KL, Goleniewska AK, Toki S, Maxwell CN, et al. The Innate Immune Protein S100A9 Protects from T-Helper Cell Type 2-mediated Allergic Airway Inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019 Oct;61(4):459-468. doi: 10.1165/rcmb.2018-0217OC
 27. Reshadmanesh T, Behnouth AH, Farajollahi M, Khalaji A, Ghondagsaz E, Ahangar H. Circulating Levels of Calprotectin as a Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol*. 2024 Jul;47(7):e24315. doi: 10.1002/clc.24315
 28. Reznicek GA, Förster C, Hilal Z, Westhoff T, Tempfer CB. Calprotectin in pregnancy and pregnancy-associated diseases: a systematic review and prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jun;299(6):1567-1577. doi: 10.1007/s00404-019-05134-8
 29. Saviano A, Migneco A, Brigida M, Petruzzello C, Zanza C, Savioli G, et al. Serum Calprotectin in the Evaluation of Gastrointestinal Diseases: An Ace up Your Sleeve? *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(5):762. doi: 10.3390/medicina60050762
 30. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Mar;219(3):554-572. doi: 10.1111/apha.12764
 31. Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial actions of calcium

binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet*. 1990;336(8718):763-775. doi: 10.1016/0140-6736(90)93237-j2

32. Striz I, Trebichavský I. Calprotectin - A pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol. Res*. 2004;53:245-253. doi: 10.33549/physiolres.930448

33. Vincent Z, Hornby S, Ball S, Sanders G, Ayling RM. Faecal calprotectin as a marker for oesophago-gastric cancer. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 6):660-664. doi: 10.1177/0004563215578191

34. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, Strey A, Thorey IS, Reichelt R, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood* (2004) 104(13):4260-8. doi: 10.1182/blood-2004-02-0446

35. Wirtz TH, Buendgens L, Weiskirchen R, Loosen SH, Haehnsen N, Puengel T, et al. Association of Serum Calprotectin Concentrations with Mortality in Critically Ill and Septic Patients. *Diagnostics*. 2020;10:990. doi: 10.3390/diagnostics10110990

36. Wu M, Xu L, Wang Y, Zhou N, Zhen F, Zhang Y, et al. S100A8/A9 induces microglia activation and promotes the apoptosis of oligodendrocyte precursor cells by activating the NF-κB signaling pathway. *Brain Res Bull*. 2018 Oct;143:234-245. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.09.014

37. Yang J, Wu Z, Long Q, Huang J, Hong T, Liu W, Lin J. Insights into Immunothrombosis: The Interplay among Neutrophil Extracellular Trap, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. *Front. Immunol*. 2020;11:610696. doi: 10.3389/fimmu.2020.610696

response mechanisms. This has led to increased interest in quantifying S100A8/A9 levels in diverse biological fluids. Recent studies have demonstrated the prognostic value of serum Calprotectin in autoimmune diseases, malignancies, pulmonary disorders, sepsis, and other inflammatory states. The assessment of calprotectin concentrations in urine, synovial fluid, bronchoalveolar lavage, and sputum provides clinically relevant information regarding the severity of inflammation and disease progression. Research findings confirm the importance of Calprotectin as an inflammation biomarker in diseases where neutrophils play a key role in pathogenesis, since the neutrophil protein S100A8/A9 is one of the regulators of their activation.

Keywords: Calprotectin, S100A8/A9, inflammation, biomarker, neutrophils.

Calprotectin as a biomarker of inflammation

Valentyna Kozar, Olga Shapovalova, Yaroslava Butko, Olena Khaliieva,

Despite the fact that Calprotectin (S100A8/A9) has long been recognized as a sensitive marker for inflammatory bowel diseases, current data broaden the understanding of its use as a sensitive indicator in other inflammatory conditions, including systemic ones. The article analyzes data related to the modern perspective on the use of Calprotectin as an effective marker of inflammation. Fecal Calprotectin is considered an important marker of inflammatory bowel diseases and it is currently used in the differential diagnosis of inflammatory and functional bowel disorders. Serum Calprotectin is regarded as a promising laboratory marker with significant clinical relevance in conditions such as rheumatoid arthritis, hypertension in pregnant women, mild and severe preeclampsia, ileitis, inflammatory kidney diseases, allergic airway inflammations, sepsis, and others. Recent studies have demonstrated that the sensitivity and specificity of serum Calprotectin are comparable to those of well-known acute-phase indicators such as Calprotectin and C-reactive protein, and in certain cases, such as neonatal sepsis, it may even be more promising. Calprotectin has emerged as a highly sensitive biomarker of inflammation across a wide spectrum of pathological conditions. Fecal Calprotectin, in particular, is widely recognized as a validated, non-invasive biomarker for the detection and monitoring of intestinal inflammation. Advances in understanding the activation pathways of various cell types under physiological and pathological conditions have shed light on the involvement of Calprotectin in inflammatory