

НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ КАК СТРАТЕГИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ

Белоглазов В.А.,
Яцков И.А.,
Усеинова Р.Х.

Медицинский институт
имени С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»
(295000, г. Симферополь, б-р Ленина, 5-7,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Яцков Игорь Анатольевич,
e-mail: egermd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

По состоянию на начало 2023 г. в мире насчитывается более 660 млн реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции (НКИ), однако, даже несмотря на успешное лечение острого периода заболевания, такие пациенты имеют высокий риск развития отдалённых осложнений в постковидном периоде, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. Одним из факторов, который серьёзно повышает риск данных осложнений, является состояние низкоинтенсивного системного воспаления (НИВ). НИВ не является клиническим диагнозом, характеризуется уровнем С-реактивного белка в периферической крови в пределах 3–10 мг/л и чаще всего выявляется при рутинном обследовании пациентов, в большинстве случаев не имеющих какой-либо клинической симптоматики. В связи с этим состояние НИВ чаще всего остаётся незамеченным и необоснованно игнорируемым, несмотря на достаточно обширные литературные данные о влиянии НИВ на патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний. Разработка медикаментозной терапии НИВ осложняется полиэтиологичностью данного состояния. Причинами НИВ могут выступать как генетические факторы, практически не поддающиеся коррекции, так и состояния, поддающиеся медикаментозному и немедикаментозному вмешательству, как, например, повышенная кишечная проницаемость к провоспалительным агентам, в том числе к липополисахариду грамотрицательной флоры, наличие очага хронической нелеченой инфекции и эндокринная патология (ожирение и сахарный диабет 2-го типа). В данном обзоре представлены основные имеющиеся на сегодняшний день данные о состоянии НИВ у пациентов, перенёсших НКИ, включая результаты собственных наблюдений пациентов, прошедших курс реабилитационных мероприятий, а также наиболее значимые, по нашему мнению, факторы, предрасполагающие к развитию НИВ у представленной категории пациентов.

Ключевые слова: воспаление, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, постковидный период, реабилитация

Статья поступила: 04.07.2023
Статья принята: 24.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Белоглазов В.А., Яцков И.А., Усеинова Р.Х. Низкоинтенсивное воспаление в постковидном периоде как стратегическая цель лечения и реабилитации. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 24-34. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.3

LOW-GRADE INFLAMMATION IN THE POST-COVID PERIOD AS A STRATEGIC GOAL OF TREATMENT AND REHABILITATION

**Beloglazov V.A.,
Yatskov I.A.,
Useinova R.Kh.**

Medical Institute
named after S.I. Georgievsky,
V.I. Vernadsky Crimean Federal University
(Lenina Blvd. 5-7, Simferopol 295000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Igor A. Yatskov,
e-mail: egermd@yandex.ru

ABSTRACT

As of the beginning of 2023, there are more than 660 million convalescents of a new coronavirus infection in the world, however, even despite successful treatment of the acute period of the disease, such patients have a high risk of developing long-term complications in the post-COVID period, primarily cardiovascular events. One factor that seriously increases the risk of these complications is the state of low-grade systemic inflammation (LGSi). LGSi is not a clinical diagnosis, it is characterized by a level of C-reactive protein in peripheral blood in the range of 3–10 mg/l and is most often detected during routine examination of patients, who in most cases have no clinical symptoms. In this regard, the condition of LGSi most often remains unnoticed and unreasonably ignored, despite quite extensive literature data on the effect of LGSi on the pathogenesis of many cardiovascular diseases. The development of drug therapy for LGSi is complicated by the multifactorial etiology of this condition. The causes of LGSi can be both genetic factors, which are practically impossible to correct, and conditions that are amenable to drug and non-drug treatment, such as, for example, increased intestinal permeability to pro-inflammatory agents, including lipopolysaccharide of gram-negative flora, the presence of a chronic untreated infection site and endocrine pathology (obesity and type 2 diabetes). This review presents the main information to date on the state of LGSi in patients who had a new coronavirus infection, including the results of our own observations of patients who have undergone a course of rehabilitation measures, as well as the most significant, in our opinion, factors predisposing to the development of LGSi in such patients.

Key words: inflammation, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, post-COVID period, rehabilitation

Received: 04.07.2023
Accepted: 24.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Useinova R.Kh. Low-grade inflammation in the post-COVID period as a strategic goal of treatment and rehabilitation. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 24-34. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.3

По состоянию на начало 2023 г. в мире новой коронавирусной инфекцией (НКИ) переболело уже более 665 млн человек [1]. В Российской Федерации количество реконвалесцентов НКИ превысило 22 млн [1], что, безусловно, составляет большой процент населения, у которого в перспективе очень высок шанс развития так называемого лонг-ковида, либо постковидного синдрома, сопровождающегося сохраняющимися либо появившимися спустя 12 недель после реконвалесценции нарушениями здоровья, а именно снижением толерантности к физической нагрузке, болевым синдромом, ментальными нарушениями, астено-вегетативным синдромом и общим снижением качества жизни [2, 3]. Такого рода нарушения у пациентов трудоспособного возраста, безусловно, чреватые весомыми экономическими, а также демографическими потерями. В связи с этим крайне важно определить основной патогенетический механизм и перспективы его подавления для понимания необходимых терапевтических (медикаментозных и немедикаментозных) методов воздействия на данное состояние. Проблемы в постковидном периоде развиваются не у всех пациентов, однако, как показывают крупнейшие на данный момент исследования, проведённые в Китае, практически у половины реконвалесцентов НКИ через год после выписки из инфекционного стационара сохранялись симптомы, характеризующиеся как проявления постковидного синдрома [4].

На сегодняшний день нет точного понимания механизмов, лежащих в основе персистенции симптомов. Одним из потенциальных драйверов длительных проявлений НКИ является гипервоспаление в острый период, на смену которому приходит низкоинтенсивное продолжительное во времени воспаление (НИВ); его причиной могут быть как нарушения регуляции иммунитета, так и развившееся в острый период повреждение органов и их систем. Общепринятым показателем, характеризующим НИВ, является уровень С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови в пределах 3–10 мг/л [5, 6].

Большинство имеющихся на данный момент исследований сконцентрированы на описании острого воспалительного процесса при НКИ и повышении маркеров воспаления, таких как, например, интерлейкин 6 (ИЛ-6), СРБ [7, 8], и лишь единичные публикации затрагивают тему системного воспаления у постковидных пациентов [9–12]. НИВ является важным фактором, определяющим повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих смерть от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или осложнений ССЗ [13]. По данным исследований, именно кардиоваскулярные события являются одним из самых распространённых проявлений постковидного синдрома, обуславливающих смертность в постковидном периоде [14, 15], а 12-месячный риск ССЗ значительно выше у перенёсших НКИ, чем у контрольной группы без НКИ [16].

В данном обзоре представлена имеющаяся на сегодняшний день информация о состоянии НИВ у пациентов, перенёсших НКИ, и терапевтических изысканиях с целью снижения провоспалительного фона у данной категории больных.

В крупном мультицентровом исследовании R.A. Evans и соавт., включившем 1077 респондентов, перенёсших НКИ, путём кластерного анализа было предложено деление пациентов в соответствии с проявлениями постковидного периода (очень тяжёлое, тяжёлое, умеренное с когнитивными нарушениями и лёгкое), определяемыми тяжестью нарушения физического и психического здоровья, а также когнитивных нарушений через 5 месяцев после выписки из стационара [2]. Интересным является тот факт, что длительное повышение СРБ в сыворотке крови было положительно связано с «тяжестью» кластера, к которому был отнесён пациент. В дальнейшем исследования воспалительного профиля пациентов, перенёсших НКИ, были продолжены с увеличением времени наблюдения до 1 года после завершения стационарного лечения. В данном исследовании приняли участие уже 2320 реконвалесцентов, а клинические и лабораторные характеристики были оценены через 5 месяцев после выписки (1513 пациентов). 807 участников прошли контрольное обследование через 5 месяцев и через 1 год после острого периода инфекции SARS-CoV-2. Кластерный анализ также подтвердил ранее описанные четыре кластера реконвалесцентов. К тому же было обнаружено увеличение воспалительных медиаторов, маркеров повреждения и восстановления тканей как в очень тяжёлом, так и в умеренном кластере с когнитивными нарушениями по сравнению с лёгким кластером, включая концентрацию ИЛ-6, которая была увеличена в обоих кластерах ($n = 626$) [10]. Авторы также выявили наиболее неблагоприятные факторы, способствующие тяжёлым проявлениям постковидного периода, а именно: женский пол (отношение шансов (ОШ) – 0,68 [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,46–0,99]), ожирение (ОШ = 0,50 [95% ДИ: 0,34–0,74]) и инвазивная механическая вентиляция (ОШ = 0,42 [95% ДИ: 0,23–0,76]) [10].

В другом исследовании M. Maamar и соавт. был проанализирован 121 пациент, перенёсший инфекцию COVID-19 в лёгкой форме (средний возраст 45,7 года; 56,2 % женщин). Постковидный синдром наблюдался у 35,8 % женщин и у 20,8 % мужчин ($p = 0,07$), а наиболее часто отмечаемыми симптомами были усталость (42,8 %), аносмия (40 %), одышка (17,1 %) и миалгия (11,4 %). Авторы отметили, что наиболее сильная корреляционная связь с наличием постковидного синдрома наблюдалась между показателями уровня нейтрофилов, отношением нейтрофилов к лимфоцитам, СРБ и фибриногеном. При многофакторном анализе у женщин с количеством нейтрофилов в периферической крови выше медианы, а также с уровнем фибриногена или отношением нейтрофилов к лимфоцитам в высшем тертиле риск развития постковидного синдрома был повышен в 4–5 раз. У мужчин с СРБ в диапазоне НИВ, уровнем фибриногена или количеством нейтрофилов в высшем тертиле риск развития постковидного синдрома был повышен в 10–17 раз [11].

В проведённом нами ранее исследовании, помимо оценки маркеров НИВ, у пациентов в постковидном периоде также было проведено изучение данных показателей на фоне прохождения пациентами реабилита-

ционного комплекса в условиях Южного берега Крыма [12]. На первом этапе в исследование было включено 67 пациентов (58,2 % ($n = 39$) женщин, 41,7 % ($n = 28$) мужчин; средний возраст $54,9 \pm 9,05$ года), перенёсших НКИ и имеющих признаки постковидного синдрома. Методы санаторно-курортного лечения включали небулайзерную, бронхолитическую и муколитическую терапию при необходимости, галоингаляционную терапию аппаратом Галанеб, занятия на дыхательных тренажёрах с инспираторной нагрузкой Coach 2 (Portex, Великобритания), высокочастотную осцилляцию грудной клетки, тренировки диафрагмального дыхания, гипоксически-гиперкапнические тренировки; массаж грудной клетки, ЛФК (дыхательный комплекс), методы физиотерапии (магнитотерапия на грудную клетку), терренкуры, а также климатотерапию (круглосуточная или дозированная аэротерапия), воздушные и солнечные ванны, морские купания. Несмотря на длительный (более 21 дня) реабилитационный комплекс и существенные улучшения клинико-функциональных показателей (снижение частоты и выраженности кашля, выраженности одышки, чувства тяжести в груди и утомляемости, увеличение дистанции при тесте 6-минутной ходьбы, уменьшение показателя одышки по шкале mMRC (modified Medical Research Council), положительная динамика по диаграмме цены кислорода и визуальной аналоговой шкале, улучшение показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких и ёмкости вдоха), у пациентов не было зарегистрировано статистически значимых изменений основного маркера НИВ – СРБ, который до и после реабилитационных мероприятий находился в пределах значений, характерных для НИВ ($p > 0,05$) [12]. В последующем группа испытуемых была расширена до 260 пациентов с постковидным синдромом, и полученные результаты были сопоставимы с первыми данными [12], в связи с чем нами было высказано мнение о неэффективности доступных в настоящее время методов физической реабилитации пациентов с постковидным синдромом в плане снижения уровня НИВ, оцениваемого по показателю СРБ, и необходимости новых подходов для коррекции НИВ.

НИВ может наблюдаться у пациентов без выраженных клинических симптомов и диагностируется лишь при биохимическом исследовании уровня СРБ, как правило, высокочувствительным тестом. Не являясь общепринятым диагнозом, как и метаболический синдром, данное состояние является сильным модифицирующим фактором течения заболеваний и фактором риска для его осложнений. В первую очередь это утверждение касается сердечно-сосудистых заболеваний. Длительная персистенция воспаления постепенно приводит к нарушению обменных и органопротективных процессов, развитию возрастных заболеваний (так называемый «инфламейджинг»), морфофункциональной перестройке органов и систем органов и увеличению риска жизнеугрожающих событий [16].

Роль НИВ в патофизиологии ранних стадий заболеваний, сопряжённых с сердечно-сосудистыми осложнениями, признается уже более 25 лет. Воспаление посредством увеличения миграции лейкоцитов в субэндотелий,

образования пенистых клеток [17], усиления пролиферации клеток мышечного слоя [18] и повышения экспрессии молекул адгезии эндотелия [19] способствует развитию и прогрессии атеросклероза, а также последующей дестабилизации образованных бляшек [20, 21]. Нарушение обменных процессов также сопряжено с НИВ и определяется повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [22].

На данный момент нет единого мнения о причинах развития НИВ, как и о подходах к борьбе с данным состоянием. Персистирующее НИВ может быть связано с наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и практически не поддаваться коррекции [23] и, по нашему мнению, не является главной проблемой в ключе постковидного синдрома, т. к. такие нарушения должны были быть выявлены ещё в детском возрасте при рутинных исследованиях уровней СРБ. Более важным с точки зрения НКИ являются состояния и причины, поддающиеся медикаментозному и немедикаментозному вмешательству, как, например, повышенная кишечная проницаемость к провоспалительным агентам, в том числе клипополисахариду (ЛПС) грамотрицательной флоры [24], наличие очага хронической инфекции [25] и эндокринная патология с нарушением функции барьерных систем (ожирение и СД2) [26].

Учитывая имеющиеся в литературе сообщения о поражении вирусом НКИ желудочно-кишечного тракта, а именно энтерогематического барьера, нарушении иммунологического баланса и развитии локального воспаления слизистой тонкого кишечника [27–29], одним из важнейших путей развития и поддержания состояния НИВ у пациентов, перенёсших НКИ, может служить повышенная кишечная проницаемость (КП).

Состояние повышенной КП при НКИ подтверждается увеличением основного маркера нарушения функции плотных контактов – зонулина, уровень которого также был связан со степенью тяжести острой НКИ и коррелировал с уровнем D-димера [30]. Повышенная КП в свою очередь приводит к развитию системной низкоинтенсивной эндотоксинемии с уровнем циркулирующего ЛПС в периферической крови более 20 нг/мл [31]. Последующее патологическое провоспалительное воздействие ЛПС на организм опосредуется через рецепторы TLR4 и ко-рецептор CD14, вызывая дальнейшее рекрутирование адаптерного белка первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) в цитоплазматический домен TLR4, что приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB [32]. Увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления, а в хронической перспективе – с формированием атеросклеротических бляшек и их дестабилизацией [33–36] (рис. 1).

Стоит отметить, что у представленных в обзоре исследований есть ряд ограничений, в том числе отсутствие показаний исходного воспалительного статуса до НКИ. В связи с этим сложно точно определить, было ли состояние НИВ вызвано именно вирусом НКИ или явля-

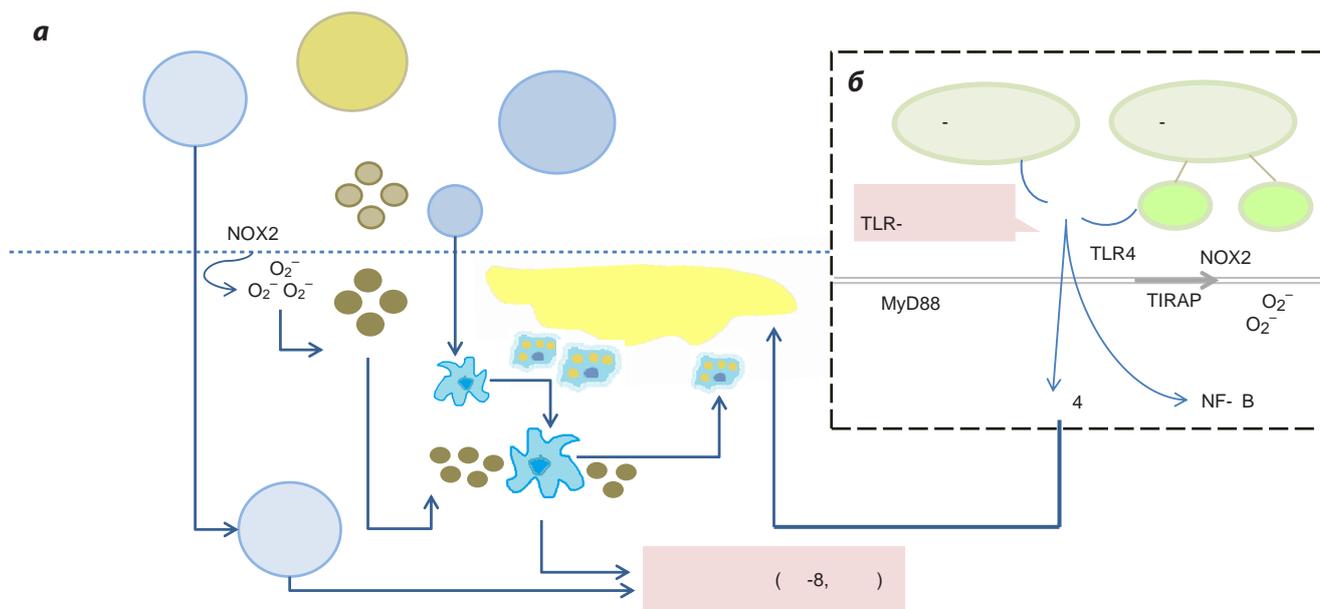


РИС. 1.

Дестабилизация атеросклеротической бляшки под влиянием липополисахарида (ЛПС) грамотрицательной флоры. **а** – проникновение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в артериальную стенку и окисление в субэндотелиальном пространстве. Далее окисленные ЛПНП (ОЛПНП) поглощаются макрофагами, трансформирующимися в пенные клетки и секретирующими провоспалительные цитокины. **б** – ЛПС вместе с ЛПС-связывающим белком и ЛПНП/липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) проникают в артериальную стенку, активируют Toll-подобный рецептор 4-го типа (TLR4), фосфорилируя Toll-интерлейкин 1 рецепторного домен-содержащего адаптерного белка (TIRAP), и способствует привлечению первичного ответного белка миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) к цитоплазматическому домену TLR4. Происходит активация ядерного транскрипционного фактора-κB (NF-κB), который увеличивает выработку провоспалительных цитокинов; благодаря повышению уровня НАДФ-оксидазы 2 (NOX2) развивается окислительный стресс, что ещё больше способствует окислению ЛПНП. Происходит активация пути арахидоновой кислоты и биосинтез лейкотриена В4 (ЛТЕ4), который привлекает лейкоциты к атеросклеротическому очагу

FIG. 1.

Destabilization of atherosclerotic plaque under the influence of lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative flora. **a** – penetration of low-density lipoproteins (LDL) into the arterial wall and oxidation in the subendothelial space. The oxidized low-density lipoproteins (OxLDL) are then absorbed by macrophages, which transform into foam cells and secrete proinflammatory cytokines. **b** – lipopolysaccharide, together with lipopolysaccharide-binding protein and low-density lipoproteins/high-density lipoprotein (LDL/HDL), penetrates the arterial wall, activates Toll-like receptor type 4 (TLR4), phosphorylating Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adapter protein (TIRAP), and promotes the attraction of primary myeloid differentiation response protein 88 (MyD88) to the cytoplasmic domain of TLR4. Nuclear factor-κB (NF-κB) is activated, which increases the production of proinflammatory cytokines; due to increased levels of NADPH oxidase 2 (NOX2), oxidative stress develops, which further promotes the oxidation of low-density lipoproteins. Activation of the arachidonic acid pathway and biosynthesis of leukotriene B4 (LTB4) occurs, which attracts leukocytes to the atherosclerotic lesion

лось причиной других предшествующих событий. Вместе с тем, по нашему мнению, именно НИВ в синергизме с поражением эндотелия сосудов после вирусной инфекции создают условия для развития сердечно-сосудистых и сердечно-сосудистых осложнений, негативно влияют на течение коморбидных и мультиморбидных заболеваний. При этом НИВ и эндотелиальная дисфункция после перенесённой НКИ часто не проявляются клиническими симптомами, характерными для постковидного синдрома. Учитывая вышеизложенное, для клинической и профилактической медицины более важным яв-

ляется выделение «состояния после перенесённой НКИ (или другой инфекции)».

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ

Безусловно, наличие такой проблемы, как НИВ, увеличивающей риск ССЗ и последующей инвалидизации населения, требует разработки ряда вмешательств, направленных на профилактику и лечение данного состояния.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Физические упражнения, составляющие основу лечебной физкультуры, являются неотъемлемой частью реабилитации, в том числе пациентов, перенёсших НКИ. Физическая активность, помимо общего укрепляющего и адаптационного воздействия, позволяет снизить объем или замедлить накопление новой висцеральной жировой массы, одного из хронических «поставщиков» провоспалительных цитокинов, индуктора развития «метаболической эндотоксинемии» и активации врождённого иммунитета [37, 38]. Применение физических упражнений способствует снижению экспрессии Толл-подобных рецепторов 2-го и 4-го типа на иммунных клетках, снижает активность M1-популяции макрофагов и CD8⁺ Т-клеток, уменьшает инфильтрацию жировой ткани макрофагами и усиливает кровоснабжение висцеральной жировой клетчатки [39, 40]. Продолжительные дозированные физические нагрузки приводят к снижению уровня циркулирующих ИЛ-6, СРБ и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и повышению циркулирующего интерлейкина 10 (ИЛ-10) [41].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

На данный момент существует более тысячи публикаций о влиянии тех или иных фармакологических препаратов на компоненты воспаления и состояние НИВ в целом [42].

Наиболее значительные результаты были получены в отношении блокаторов рецепторов ангиотензина 2 (БРА), метформина, пробиотиков и препаратов, содержащих омега-3 [42]. Так, применение БРА приводит к умеренному снижению уровня ИЛ-6 и СРБ в системном кровотоке [43]. При исследовании влияния телмисартана на уровень провоспалительных цитокинов также было отмечено снижение уровня ФНО- α в крови [43]. Данный эффект объясняется блокадой рецептора 1-го типа к ангиотензину II и последующим ингибированием сигнального пути NF- κ B [44].

Метформин, сахароснижающее лекарственное средство из класса бигуанидов, является основным препаратом при лечении СД2. В дополнение к гипогликемическому действию литературные данные свидетельствуют о противовоспалительных и антиапоптотических эффектах метформина [45]. В экспериментальных моделях применение метформина было ассоциировано со снижением уровня циркулирующих провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-1 бета (ИЛ-1 β), ФНО- α и простагландин Е2) [46]. Сообщается, что данный эффект является дозозависимым, и применение более высоких дозировок метформина сопровождалось более значительным снижением уровня СРБ [46]. Некоторые авторы также связывают противовоспалительный эффект метформина с его влиянием на массу тела пациента, приводя к снижению массы висцеральной жировой ткани [47]. Однако стоит отметить и наличие непосредственного доказанного ингибирования основного провоспалительно-

го транскрипционного фактора NF- κ B под действием метформина [46].

Изменение микробиома кишечника под действием пищевых привычек, фармакологических препаратов и других внешних и внутренних факторов способно приводить к смещению баланса популяции в сторону провоспалительной флоры [48]. В связи с этим пробиотические препараты потенциально можно рассматривать как компонент комплексной терапии НИВ. Пробиотики также способны косвенно ингибировать путь активации NF- κ B [49]. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о снижении уровня циркулирующих СРБ и ИЛ-6 на фоне длительного применения пробиотических препаратов [50]. В работе М.А. Мого-Гарсиа и соавт. шестимесячный курс пробиотика, содержащего *Lactobacillus (L) delbrueckii* spp. *Bulgaricus* 8481, сопровождался снижением уровня интерлейкина 8 (ИЛ-8) [51]. Однако данные в значительной степени варьируются от исследования к исследованию, что связано с различной этиологией воспаления и штаммом исследуемых пробиотических культур [52, 53].

Ещё одним ингибитором пути NF- κ B, способным влиять на воспалительные процессы в организме человека, оказались омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [54]. Применение ПНЖК сопровождается умеренным, но статистически значимым снижением уровня СРБ и ИЛ-6 в крови [54], а увеличение длительности курса приёма омега-3 сопровождалось более значительным снижением ИЛ-6 [42]. Также стоит отметить положительное влияние ПНЖК на кишечный барьер и кишечный микробиом. В экспериментальных моделях применение омега-3 сопровождалось снижением КП и транслокации бактериальных компонентов в кровотоки [55]. Немногочисленные исследования на людях описывают изменение состава флоры кишечника под действием ПНЖК и смещение баланса в сторону бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как *Bifidobacterium* [56].

В исследовании L. Tingö и соавт. оценивалось влияние совместного применения омега-3 и пробиотического препарата, содержащего *B. lactis* Bi-07, *L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* NCFM и *B. lactis* Bi-04, на уровень СРБ у 76 пожилых пациентов [57]. Уровень СРБ статистически значимо не отличался в экспериментальной группе и в группе контроля, однако примечательным является факт увеличения уровня циркулирующего ИЛ-10 в группе, получавшей комбинацию препаратов [57].

Учитывая роль кишечной транслокации бактериальных компонентов в развитии системного воспаления, целесообразно рассматривать препараты, способные влиять на кишечную проницаемость в качестве вспомогательной терапии при НИВ [58]. Так, ребамипид, индуктор эндогенного простагландина Е, применяемый при поражении желудочно-кишечного тракта, на фоне приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в значительной степени влияет на состояние плотных контактов, что косвенно подтверждается статистически значимым снижением уровня зонулина в крови [59]. Также существуют

данные о способности ребамипида снижать уровень ИЛ-17, ИЛ-6 и ФНО- α [60].

Другие потенциальные противовоспалительные пищевые добавки, такие как полифенол винограда ресвератрол и витамин D, не показали значительного изменения циркулирующего уровня провоспалительных цитокинов в крови [61, 62].

ДИЕТА

Всё больше научных данных подтверждают роль диет в патогенезе низкоинтенсивного воспаления [63]. Схемы питания с высоким потреблением овощей, фруктов и цельного зерна, умеренным потреблением бобовых и рыбы и низким потреблением красного мяса были связаны с большим противовоспалительным потенциалом, например средиземноморская или скандинавская диета, основанные на минимально обработанных или необработанных продуктах [64, 65]. В исследовании L. Schwingshackl и соавт., включавшем в общей сложности 2300 респондентов, показано, что большая приверженность средиземноморской диете была связана с более низкими уровнями биомаркеров воспаления, в частности ИЛ-6 и СРБ [66]; данные результаты также подтверждены в метаанализе L. Koelman и соавт. в 2022 г., оценивающим влияние различных моделей питания на биомаркеры воспаления [67]. Авторы пришли к выводу, что средиземноморская диета оказалась диетой с наиболее значительным снижением влияния на СРБ и ИЛ-6 [67]. В аналогичном исследовании скандинавской диеты были получены сопоставимые результаты [68].

Противовоспалительные эффекты данных диет связаны не с наличием определённых компонентов, а с режимом питания в целом [69]. Скандинавская и средиземноморская диеты содержат цельные зерна, растительную клетчатку, овощи, фрукты, рыбу, полиненасыщенные ПНЖК, особенно морского происхождения, витамины С и Е и каротиноиды [69]. Факторами, способствующими воспалению, являются окисленные липиды, насыщенные жирные кислоты и трансизомеры жирных кислот, в высоких концентрациях присутствующие в западных диетах, которые при возросшей доступности и разнообразии привели к изменению традиционных схем питания и стали наиболее популярными [70]. Такие диеты характеризуются высокой калорийностью и большим потреблением сахаросодержащей продукции, рафинированных злаков, красного и переработанного мяса, закусок, что сопряжено с высоким провоспалительным потенциалом и, соответственно, с более высокими уровнями ИЛ-6 и СРБ [71].

Для оценки влияния диет на воспаление были разработаны специализированные индексы [63]. Диетический индекс воспаления с поправкой на потребление энергии (E-DII, Energy-adjusted Dietary Inflammatory Index) анализирует потенциальное влияние 45 составляющих рациона на 6 маркеров воспаления – как провоспалительных (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), так и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) [63]. Эмпирическая модель воспаления в рационе питания (EDIP, Empirical Dietary Inflammatory

Pattern) делит продукты питания на группы: девять продуктов, вызывающих воспаление, и девять противовоспалительных продуктов, – в соответствии с их влиянием на биомаркеры воспаления ФНО- α , СРБ и ИЛ-6 [72]. Данные индексы использовались во многих исследованиях для оценки потенциального воспалительного воздействия диеты на организм человека. Недавний обзор по DII представил убедительные доказательства, подтверждающие взаимосвязь между высоким индексом воспаления в рационе и повышенным риском инфаркта миокарда. К тому же были обнаружены убедительные доказательства повышенного риска развития онкологических процессов, в частности опухолевых заболеваний полости рта, респираторной системы, поджелудочной железы и прямой кишки, и смертности от всех причин [73].

МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ

Природные минеральные воды проявляют противовоспалительные свойства, которых не наблюдается у водопроводной воды. Данные литературы подчёркивают фундаментальную роль бикарбонатов и сульфатов минеральной воды в поддержании эффективного защитного барьера в пищеварительном тракте [74, 75], а также в восстановлении слизистой оболочки кишечника [76].

В исследовании N. Barnich и соавт. применение минеральной сульфатно-углекисло-железистой воды из термальных источников Шатель-Гийон на культуре клеток кишечника человека привело к снижению продукции провоспалительного цитокина ИЛ-8 [77].

В систематическом обзоре D. Costa-Vieira и соавт. представлены данные о влиянии минеральных вод на метаболический синдром (МС), одну из причин поддержания низкоинтенсивного хронического системного воспаления [78]. Применение минеральных вод сопровождалось благоприятным влиянием на артериальное давление, уровень триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и глюкозы. Минералы и активные ионы минеральных вод (и их pH) компенсируют повышенную кислотную нагрузку, вызванную питанием, наблюдаемую у пациентов с МС [78].

Дополнительным механизмом действия, приводящим к благоприятным эффектам лечения минеральными водами, может быть восстановление баланса микробиоты кишечника, связанной со слизистой оболочкой, о чём свидетельствует увеличение численности полезных и иммуномодулирующих бактерий, таких как сегментированные нитевидные бактерии или бактерии, принадлежащие к семейству Lactobacillus, и уменьшение численности патобионтных бактерий, о чём свидетельствуют уменьшение Bacteroidetes и тип протеобактерий [79, 80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всё вышеизложенное определяет приоритетность изучения проблемы НИВ у пациентов, перенёсших НКИ

и другие вирусные заболевания, с целью снижения возможных рисков метаболических изменений и фатальных кардиоваскулярных осложнений, что поможет обеспечить надлежащий показатель качества жизни пациентов, перенёсших НКИ, и снизить смертность в постковидном периоде. Однако на данный момент существуют определённые пробелы в понимании развития НИВ у данной категории больных, что требует дальнейших углублённых исследований, разработки методов персонализированной коррекции НИВ и факторов, к нему предрасполагающих.

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-15-20021 (<https://rscf.ru/project/23-15-20021>).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Last updated June 28, 2023, 20:30 GMT. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [date of access: 28.06.2023].
2. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): A UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022; 9(11): 1275-1287. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0
3. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398(10302): 747-758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270): 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
5. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: Implication for clinical interpretation. *Clin Chem.* 2003; 49(4): 666-669. doi: 10.1373/49.4.666
6. Imhof A, Fröhlich M, Loewel H, Helbecque N, Woodward M, Amouyel P, et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem.* 2003; 49(4): 669-672. doi: 10.1373/49.4.669
7. Filbin MR, Mehta A, Schneider AM, Kays KR, Guess JR, Gentili M, et al. Longitudinal proteomic analysis of severe COVID-19 reveals survival-associated signatures, tissue-specific cell death, and cell-cell interactions. *Cell Rep Med.* 2021; 2(5): 100287. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100287
8. Thwaites RS, Sanchez Sevilla Uruchurtu A, Siggins MK, Liew F, Russell CD, Moore SC, et al. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2021; 6(57): eabg9873. doi: 10.1126/sciimmunol.abg9873
9. Florencio LL, Fernández-de-Las-Peñas C. Long COVID: Systemic inflammation and obesity as therapeutic targets. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(8): 726-727. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00159-X
10. PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: A prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(8): 761-775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8
11. Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S, et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: A cross-sectional study. *Curr Med Res Opin.* 2022; 38(6): 901-909. doi: 10.1080/03007995.2022.2042991
12. Beloglazov V, Dudchenko L, Yatskov I, DuBuske L. The impact of post COVID rehabilitation on the level of systemic inflammation in patients with post COVID syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151(2): AB25. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.081
13. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses.* 2021; 13(4): 700. doi: 10.3390/v13040700
14. Elseidy SA, Awad AK, Vorla M, Fatima A, Elbadawy MA, Mandal D, et al. Cardiovascular complications in the post-acute COVID-19 syndrome (PACS). *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022; 40: 101012. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101012
15. Wang W, Wang CY, Wang SI, Wei JC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *E Clinical Medicine.* 2022; 53: 101619. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619
16. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(10): 576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
17. Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: An integrated view. *EMBO Mol Med.* 2013; 5(5): 661-674. doi: 10.1002/emmm.201202382
18. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(5): 349-361. doi: 10.1038/nri2294
19. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013; 109(1): S1-S4. doi: 10.1017/S0007114512005119
20. Hallenbeck JM, Hansson GK, Becker KJ. Immunology of ischemic vascular disease: Plaque to attack. *Trends Immunol.* 2005; 26(10): 550-556. doi: 10.1016/j.it.2005.08.007
21. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(16): 1685-1695. doi: 10.1056/NEJMr043430
22. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation and insulin resistance: Insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70(4): 408-417. doi: 10.1017/S0029665111000565
23. Collaboration IRGCERF, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: A collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012; 379(9822): 1205-1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4

24. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turroni S, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*. 2016; 26(11): 1480-1485. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016
25. Wang H, Peng G, Bai J, He B, Huang K, Hu X, et al. Cytomegalovirus infection and relative risk of cardiovascular disease (ischemic heart disease, stroke, and cardiovascular death): A meta-analysis of prospective studies up to 2016. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(7): e005025. doi: 10.1161/JAHA.116.005025
26. Karczewski J, Ślodzińska E, Baturko A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2018; 29(3): 83-94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415
27. Tsounis EP, Triantos C, Konstantakis C, Marangos M, Assimakopoulos SF. Intestinal barrier dysfunction as a key driver of severe COVID-19. *World J Virol*. 2023; 12(2): 68-90. doi: 10.5501/wjv.v12.i2.68
28. Eleftheriotis G, Tsounis EP, Aggeletopoulou I, Dousdampanis P, Triantos C, Mouzaki A, et al. Alterations in gut immunological barrier in SARS-CoV-2 infection and their prognostic potential. *Front Immunol*. 2023; 14: 1129190. doi: 10.3389/fimmu.2023.1129190
29. Sun Z, Song ZG, Liu C, Tan S, Lin S, Zhu J, et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients. *BMC Med*. 2022; 20(1): 24. doi: 10.1186/s12916-021-02212-0
30. Palomino-Kobayashi LA, Ymaña B, Ruiz J, Mayanga-Herrera A, Ugarte-Gil MF, Pons MJ. Zonulin, a marker of gut permeability, is associated with mortality in a cohort of hospitalised Peruvian COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1000291. doi: 10.3389/fcimb.2022.1000291
31. Carnevale R, Sciarretta S, Valenti V, di Nonno F, Calvieri C, Nocella C, et al. Low-grade endotoxaemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: Implication for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2020; 41(33): 3156-3165. doi: 10.1093/eurheartj/ehz893
32. Zhang T, Ma C, Zhang Z, Zhang H, Hu H. NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *MedComm (2020)*. 2021; 2(4): 618-653. doi: 10.1002/mco2.104
33. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137: 111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334
34. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, Cammisotto V, Pacini L, Sorrentino V, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 3598. doi: 10.1038/s41598-018-22076-4
35. Jaw JE, Tsuruta M, Oh Y, Schipilow J, Hirano Y, Ngan DA, et al. Lung exposure to lipopolysaccharide causes atherosclerotic plaque destabilisation. *Eur Respir J*. 2016; 48(1): 205-215. doi: 10.1183/13993003.00972-2015
36. Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, Pignatelli P, Carnevale R, Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023; 20(1): 24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2
37. Poburski D, Leovsky C, Boerner JB, Szymtenings L, Ristow M, Gleim M, et al. Insulin-IGF signaling affects cell transformation in the BALB/c 3T3 cell model. *Sci Rep*. 2016; 6: 37120. doi: 10.1038/srep37120
38. Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cell Microbiol*. 2014; 16(10): 1484-1492. doi: 10.1111/cmi.12336
39. Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev*. 2006; 12: 34-53.
40. Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in the adipose tissue of obese mice. *Med Sci Sports Exerc*. 2013; 45(9): 1684-1693. doi: 10.1249/MSS.0b013e31828ff9c6
41. Gonzalo-Encabo P, Maldonado G, Valadés D, Ferragut C, Pérez-López A. The role of exercise training on low-grade systemic inflammation in adults with overweight and obesity: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(24): 13258. doi: 10.3390/ijerph182413258
42. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, Chen Z, Wu S, Manini TM, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018; 46: 42-59. doi: 10.1016/j.arr.2018.05.004
43. Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H, Goto SN, Umemoto T. All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res*. 2013; 36(4): 368-373. doi: 10.1038/hr.2012.196
44. Kleiber AC, Zheng H, Sharma NM, Patel KP. Chronic AT1 receptor blockade normalizes NMDA-mediated changes in renal sympathetic nerve activity and NR1 expression within the PVN in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298(5): H1546-1555. doi: 10.1152/ajpheart.01006.2009
45. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab*. 2016; 23(6): 1060-1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011
46. Hyun B, Shin S, Lee A, Lee S, Song Y, Ha NJ, et al. Metformin down-regulates TNF- α secretion via suppression of scavenger receptors in macrophages. *Immune Netw*. 2013; 13(4): 123-132. doi: 10.4110/in.2013.13.4.123
47. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2005; 54(5): 1566-1572. doi: 10.2337/diabetes.54.5.1566
48. Lakshminarayanan B, Stanton C, O'Toole PW, Ross RP. Compositional dynamics of the human intestinal microbiota with aging: Implications for health. *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(9): 773-786. doi: 10.1007/s12603-014-0549-6
49. Kim CH, Kim HG, Kim JY, Kim NR, Jung BJ, Jeong JH, et al. Probiotic genomic DNA reduces the production of pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha. *FEMS Microbiol Lett*. 2012; 328(1): 13-19. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02470.x
50. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of probiotic administration on serum C-reactive protein concentrations: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Nutrients*. 2017; 9(1): 20. doi: 10.3390/nu9010020
51. Moro-García MA, Alonso-Arias R, Baltadjieva M, Fernández Benítez C, Fernández Barrial MA, Díaz Ruisánchez E, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. bulgaricus 8481 enhances systemic immunity in elderly subjects. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1311-1326. doi: 10.1007/s11357-012-9434-6
52. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 118: 172-182. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.014

53. Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J, Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 3044-3053. doi: 10.12659/msm.902600
54. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1851(4): 469-484. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.010
55. Generoso Sde V, Rodrigues NM, Trindade LM, Paiva NC, Cardoso VN, Carneiro CM, et al. Dietary supplementation with omega-3 fatty acid attenuates 5-fluorouracil induced mucositis in mice. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 54. doi: 10.1186/s12944-015-0052-z
56. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12): 2645. doi: 10.3390/ijms18122645
57. Tingö L, Hutchinson AN, Bergh C, Stiefvatter L, Schweilin A, Jensen MG, et al. Potential modulation of inflammation by probiotic and omega-3 supplementation in elderly with chronic low-grade inflammation – A randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2022; 14(19): 3998. doi: 10.3390/nu14193998
58. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 121-278. [Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. A multidisciplinary national consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(1): 121-278. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758
59. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Роль нарушений структуры кишечного барьера в патогенезе сердечнососудистых заболеваний и возможности ребамипида в их коррекции. Фарматека. 2020; 27(13): 30-41. [Ostroumova OD, Kochetkov AI. Role of intestinal barrier structure disorders in the pathogenesis of cardiovascular diseases and possibilities of rebamipid in their correction. *Farmateka.* 2020; 27(13): 30-41. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2020.13.30-41
60. Jhun J, Kwon JE, Kim SY, Jeong JH, Na HS, Kim EK, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0171674. doi: 10.1371/journal.pone.0171674
61. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Wong ND, Muntner P, Graham IM, et al. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors – Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2015; 189: 47-55. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.008
62. Ticinesi A, Meschi T, Lauretani F, Felis G, Franchi F, Pedrolli C, et al. Nutrition and inflammation in older individuals: Focus on vitamin D, n-3 polyunsaturated fatty acids and whey proteins. *Nutrients.* 2016; 8(4): 186. doi: 10.3390/nu8040186
63. Tristan Asensi M, Napoletano A, Sofi F, Dinu M. Low-grade inflammation and ultra-processed foods consumption: A review. *Nutrients.* 2023; 15(6): 1546. doi: 10.3390/nu15061546
64. Shin PK, Park SJ, Kim MS, Kwon DY, Kim MJ, Kim K, et al. A traditional Korean diet with a low dietary inflammatory index increases anti-inflammatory IL-10 and decreases pro-inflammatory NF- κ B in a small dietary intervention study. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2468. doi: 10.3390/nu12082468
65. Bonaccio M, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Gialluisi A, Ruggiero E, De Curtis A, et al. Increased adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced low-grade inflammation after a 12.7-year period: Results from the Moli-sani Study. *J Acad Nutr Diet.* 2023; 123(5): 783-795.e7. doi: 10.1016/j.jand.2022.12.005
66. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24(9): 929-939. doi: 10.1016/j.numecd.2014.03.003
67. Koelman L, Egea Rodrigues C, Aleksandrova K. Effects of dietary patterns on biomarkers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr.* 2022; 13(1): 101-115. doi: 10.1093/advances/nmab086
68. Lankinen M, Uusitupa M, Schwab U. Nordic diet and inflammation – A review of observational and intervention studies. *Nutrients.* 2019; 11(6): 1369. doi: 10.3390/nu11061369
69. Ramos-Lopez O, Martinez-Urbistondo D, Vargas-Nuñez JA, Martinez JA. The role of nutrition on meta-inflammation: Insights and potential targets in communicable and chronic disease management. *Curr Obes Rep.* 2022; 11(4): 305-335. doi: 10.1007/s13679-022-00490-0
70. Costa CS, Del-Ponte B, Assunção MCF, Santos IS. Consumption of ultra-processed foods and body fat during childhood and adolescence: A systematic review. *Public Health Nutr.* 2018; 21(1): 148-159. doi: 10.1017/S1368980017001331
71. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(4): 1029-1035. doi: 10.1093/ajcn/80.4.1029
72. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, et al. Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr.* 2016; 146(8): 1560-1570. doi: 10.3945/jn.115.228718
73. Marx W, Veronese N, Kelly JT, Smith L, Hockey M, Collins S, et al. The dietary inflammatory index and human health: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Adv Nutr.* 2021; 12(5): 1681-1690. doi: 10.1093/advances/nmab037
74. Seidler UE. Gastrointestinal HCO₃-transport and epithelial protection in the gut: New techniques, transport pathways and regulatory pathways. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13(6): 900-908. doi: 10.1016/j.coph.2013.10.001
75. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: The mechanisms and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(16): 4467-4482. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4467
76. Said H, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016; 32(6): 461-466. doi: 10.1097/MOG.0000000000000316
77. Barnich N, Rodrigues M, Sauvanet P, Chevarin C, Denis S, Le Goff O, et al. Beneficial effects of natural mineral waters on intestinal inflammation and the mucosa-associated microbiota. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9): 4336. doi: 10.3390/ijms22094336
78. Costa-Vieira D, Monteiro R, Martins MJ. Metabolic syndrome features: Is there a modulation role by mineral water consumption? A review. *Nutrients.* 2019; 11(5): 1141. doi: 10.3390/nu11051141
79. Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Modulation of the gut microbiota to improve innate resistance. *Curr Opin Immunol.* 2018; 54: 137-144. doi: 10.1016/j.coi.2018.08.003

80. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, Cousu C, Al Bounny S, Déjardin F, et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*. 2019; 50(5): 1276-1288.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2019.02.014

Сведения об авторах

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Яцков Игорь Анатольевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Усеинова Реан Хайриевна – аспирант кафедры внутренней медицины № 2, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Information about the authors

Vladimir A. Beloglazov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Igor A. Yatskov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Rean Kh. Useinova – Postgraduate at the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>