

## РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ЭНДОТОКСИНРЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ И ВАЗОКОНСТРИКТОРНЫХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

### РЕЗЮМЕ

Белоглазов В.А.<sup>1</sup>,  
Дудченко Л.Ш.<sup>2</sup>,  
Усеинова Р.Х.<sup>1</sup>,  
Яцков И.А.<sup>1</sup>,  
Соловьева Е.А.<sup>2</sup>,  
Андреева Г.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295000, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5-7, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова» (298603, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3, Россия)

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

**Обоснование.** В настоящее время достаточно широко исследованы патофизиологические механизмы острого поражения органов и систем в результате заражения коронавирусной инфекцией, однако механизмы, лежащие в основе клинических проявлений long COVID, до сих пор точно не описаны. Механизмы персистенции ряда симптомов у пациентов, пережёвших COVID-19, и роль в ней маркеров системного воспаления и эндотоксинемии остаются малоизученным аспектом и перспективным направлением для дальнейшего изучения.

**Цель исследования.** Оценить маркеры системного воспаления, эндотоксинреализующих систем и кишечной проницаемости, а также эндотелиальной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом на санаторно-курортном этапе лечения.

**Методы.** Обследовано 32 пациента, пережёвших коронавирусную инфекцию и находившихся на санаторно-курортном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова». Также была отобрана группа контроля (n = 20). Всем пациентам проводился анализ периферической крови на уровни маркеров системного воспаления, эндотоксинреализующих систем, кишечной проницаемости, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикторных агентов: С-реактивного белка (СРБ), липополисахаридсвязывающего белка (ЛСБ), тканевого активатора плазминогена (tPA, tissue-type plasminogen activator), зонулина, бактерицидного/увеличивающего проницаемость белка (BPI, bactericidal/permeability-increasing protein), вазопрессоров ангиотензина 2 и эндотелина (EDN1).

**Результаты.** В группе пациентов, пережёвших коронавирусную инфекцию, было выявлено статистически значимое повышение уровней СРБ (3,4 [2,56; 4,0] мг/л), ЛСБ (18,46 [14,0; 25,5] нг/мл), tPA (0,07 [0,02; 0,32] нг/мл), ангиотензина 2 (133,3 [63,0; 503,7] нг/мл) и снижение уровня BPI (1576 [276; 3588] нг/мл) (p < 0,05).

**Заключение.** Статистически значимое повышение маркеров системного воспаления, эндотоксинемии и вазоконстрикторных агентов в группе пациентов с постковидным синдромом свидетельствует о дисбалансе эндотоксинсвязывающих и эндотоксинреализующих систем у пациентов, пережёвших коронавирусную инфекцию. Необходимо дальнейшее изучение описанных маркеров для совершенствования подходов к долгосрочной персонализированной терапии данной категории больных.

**Ключевые слова:** системное воспаление, long COVID, коронавирусная инфекция, эндотоксинемия, эндотелиальная дисфункция

**Для цитирования:** Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Усеинова Р.Х., Яцков И.А., Соловьева Е.А., Андреева Г.Н. Роль дисбаланса эндотоксинреализующих систем и вазоконстрикторных маркеров в развитии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с постковидным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 83-90. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.10

Статья поступила: 19.09.2023

Статья принята: 29.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

## LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH LONG COVID: THE ROLE OF IMBALANCE OF ENDOTOXIN-RELEASING SYSTEMS AND VASOCONSTRICTOR MARKERS

Beloglazov V.A.<sup>1</sup>,  
Dudchenko L.Sh.<sup>2</sup>,  
Useinova R.Kh.<sup>1</sup>,  
Yatskov I.A.<sup>1</sup>,  
Solovyova E.A.<sup>2</sup>,  
Andreeva G.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Lenina blvd 5-7, Simferopol 295000, Russian Federation)

<sup>2</sup> I.M. Sechenov Academic Research Institute for Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation (Mukhina str. 10/3, Yalta 298603, Russian Federation)

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

### ABSTRACT

**Background.** Currently, the pathophysiological mechanisms of acute damage to organs and systems caused by coronavirus infection have been studied quite fully, but the mechanisms underlying the clinical manifestations of long COVID have not yet been accurately described. The mechanisms of persistence of a number of symptoms in patients who have had COVID-19 and the role of systemic inflammation and endotoxemia markers in it remain a understudied aspect and a promising direction for further studying.

**The aim of the study.** To assess the markers of systemic inflammation, endotoxin-releasing systems, intestinal permeability and endothelial dysfunction in patients with long COVID at the stage of health resort treatment.

**Methods.** The study included 32 patients who had recovered from coronavirus infection and were undergoing health resort treatment in the pulmonology department of the I.M. Sechenov Academic Research Institute for Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation. We also selected a control group (n = 20). All patients underwent peripheral blood analysis to detect the levels of markers of systemic inflammation, endotoxin-releasing systems, intestinal permeability, endothelial dysfunction and vasoconstrictor agents: C-reactive protein (CRP), lipopolysaccharide-binding protein (LPB), tissue-type plasminogen activator (tPA), zonulin, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), vasopressors of angiotensin 2 and endothelin (EDN1).

**Results.** Patients who had recovered from coronavirus infection had a statistically significant increase in the levels of CRP (3.4 [2.56; 4.0] mg/l), LBP (18.46 [14.0; 25.5] ng/ml), tPA (0.07 [0.02; 0.32] ng/ml), angiotensin 2 (133.3 [63.0; 503.7] pg/ml) and a decrease in the level of BPI (1576 [276; 3588] pg/ml) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** A statistically significant increase in markers of systemic inflammation, endotoxemia, and vasoconstrictor agents in patients with long COVID indicates an imbalance in endotoxin-binding and endotoxin-releasing systems in patients who have had coronavirus infection. Further study of the described markers is necessary to improve approaches to long-term personalized therapy for this category of patients.

**Key words:** systemic inflammation, long COVID, coronavirus infection, endotoxemia, endothelial dysfunction

**For citation:** Beloglazov V.A., Dudchenko L.Sh., Useinova R.Kh., Yatskov I.A., Solovyova E.A., Andreeva G.N. Low-grade systemic inflammation in patients with long COVID: The role of imbalance of endotoxin-releasing systems and vasoconstrictor markers. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 83-90. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.10

Received: 19.09.2023

Accepted: 29.07.2024

Published: 25.09.2024

В настоящее время изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе постковидного синдрома, уделяется большое внимание в силу широкой распространённости данного состояния, повышения заболеваемости и смертности населения как от фоновых хронических заболеваний, так и от вновь возникших [1]. Механизмы персистенции ряда симптомов у пациентов, перенёвших COVID-19, и роль в ней маркеров системного воспаления и эндотоксинемии остаются малоизученным аспектом. Постковидный синдром, по-видимому, является мультисистемным заболеванием, возникающим даже после относительно лёгкого течения коронавирусной инфекции [2, 3]. В методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов «Особенности течения long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» указано, что вирус, отвечающий за репликацию, исчезает максимум через месяц после возникновения симптомов, оставляя после себя долговременные последствия. Исследования спектра проявлений постковидного синдрома и его лечения, как и роль патофизиологических механизмов в манифестации клинических симптомов, расширяются и будут продолжаться в ближайшие несколько лет, что в совокупности с достаточно высокой частотой встречаемости данного состояния объясняет актуальность исследования и необходимость поиска конкретных маркеров, объясняющих персистенцию симптомов, характерных для постковида, и их роль в развитии полиморбидных осложнений коронавирусной инфекции.

COVID-19 в настоящее время понимается как индуцированное коронавирусом SARS-CoV-2 острое воспалительное заболевание, нередко поражающее весь организм. При тяжёлых формах гипервоспалительная реакция, вызванная «цитокиновым штормом», может привести к серьёзному мультисистемному повреждению органов-мишеней инфекции [4]. Помимо острой воспалительной реакции, по-видимому, фоновое хроническое воспаление также играет важную роль в клиническом течении и исходах пациентов как с острым COVID-19, так и с лонг-ковидом и постковидным синдромом (феномен «острое на хроническое»). Предшествующие вирусному инфицированию хронические воспалительные состояния, связанные с коронарными заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа или ожирением, могут быть связаны с худшими клиническими исходами в контексте заболевания COVID-19 [5]. В нашей статье проводится анализ изменения основных маркеров воспаления, кишечной проницаемости, эндотоксинреализующих систем и эндотелиальной дисфункции у 32 пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, находившихся на санаторно-курортном этапе лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое исследование было включено 32 человека с диагнозом коронавиру-

сной инфекции в анамнезе, находившихся на санаторно-курортном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова» и проходивших мероприятия реабилитационного комплекса в условиях Южного берега Крыма (средний возраст  $63 \pm 9,75$  года). Критерием включения в исследование было наличие постковидного синдрома (перенесённая инфекция SARS-CoV-2 средней степени тяжести) от 6 до 8 месяцев до поступления на санаторно-курортный этап лечения.

Критериями исключения явились: возраст более 75 лет; общие противопоказания для санаторно-курортного лечения. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Контрольную группу составили 20 относительно здоровых человек, по возрастному и гендерному распределению соответствовавших больным с постковидным синдромом. Всем пациентам при поступлении проводилось клиническое обследование, осуществлялся сбор анамнестических данных, а также проводился анализ крови (иммуноферментный анализ) на уровне маркеров системного воспаления, эндотоксинреализующих систем, маркеров кишечной проницаемости, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикторных агентов: С-реактивного белка (СРБ), липополисахаридсвязывающего белка (ЛСБ), тканевого активатора пламиногена (tPA, tissue-type plasminogen activator), зонулина, бактерицидного/увеличивающего проницаемость белка (BPI, bactericidal/permeability-increasing protein), вазопрессоров ангиотензина 2 и эндотелина (EDN1).

Содержание СРБ (мг/л) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание ЛСБ (нг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание BPI (пг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание ангиотензина 2 (пг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание EDN (пг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Содержание tPA (нг/мл) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA (Cloud Clone Corp., Китай).

Интерпретацию клинических симптомов (кашля и одышки) осуществляли с использованием трёхбалль-

ной шкалы, в соответствии с которой 1 балл соответствовал умеренной выраженности, 2 балла – средней, 3 балла – выраженному клиническому симптому. Функциональные исследования включали регистрацию электрокардиограммы, спирограммы с определением показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), объёма форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) и ёмкости вдоха (ЕВ). Данные параметры оценивались при помощи спирометра Mir SPIROLAB I (Medical International Research, Италия). Применена шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council), диаграмма цены кислорода OCD (oxygen cost diagram) и визуально-аналоговая шкала. Данные были проанализированы с помощью лицензированного программного обеспечения для обработки статистических данных Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Изначально все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью *W*-критерия Шапиро – Уилка: за нормальное распределение принимали выборки, в которых  $p \geq 0,1$ , за ненормальное распределение принимали значение *W*-критерия  $p < 0,1$ . При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали *T*-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ . При нормальном распределении для обработки непараметрических данных для сравнения групп использовали парный *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено в рамках программы «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Протокол исследования (№ 8 от 06.09.2022) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь). Перед началом исследования все респонденты подтвердили своё участие письменным информированным добровольным согласием.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее состояние всех пациентов, поступивших на реабилитацию в пульмонологическое отделение института, оценивалось как удовлетворительное. Наиболее частыми жалобами были: одышка – у 24 (75 %) пациентов; снижение физической активности – у 23 (71,8 %); повышенная утомляемость – у 20 (62,6 %); кашель – у 13 (40,6 %); тяжесть в груди – у 9 (28,1 %); тревога – у 9 (28,1 %); потливость – у 8 (25 %); сердцебиение – у 7 (21,8 %); снижение памяти – у 7 (21,8 %); головная боль – у 6 (18,7 %); головокружение – у 4 (12,5 %); боль в сердце – у 5 (15,6 %). При объективном обследовании у 12 (37,5 %) человек выслушивалось жёсткое или ослабленное дыхание; сухие хрипы выслушивались у 6 (18,7 %). Аносмия отмечена у 12 (37,5 %). Клинико-функциональная характеристика пациентов на момент поступления представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

### КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

TABLE 1

### CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH LONG COVID

Параметры	Значения (M ± m)
Кашель, частота, баллы	0,68 ± 0,82
Кашель, выраженность, баллы	0,48 ± 0,72
Одышка, выраженность, баллы	1,11 ± 0,98
Чувство тяжести в груди, баллы	0,46 ± 0,41
Утомляемость, баллы	1,11 ± 0,58
ФЖЕЛ, %	101,20 ± 2,88
ОФВ1, %	98,57 ± 2,52
ЕВ, %	97,58 ± 3,98
Тест 6-минутной ходьбы, м	504,15 ± 9,77
Шкала одышки mMRC, баллы	1,36 ± 0,09
Диаграмма цены кислорода OCD, баллы	6,73 ± 0,21

В таблице 2 представлены данные изучения показателей системного воспаления, эндотоксинреализующих систем, кишечной проницаемости, вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом. Как видно из данных таблицы 2, уровень СРБ у пациентов исследуемой группы составил 3,4 [2,56; 4,0] мг/л (в контрольной группе – 0,4 [0,2; 0,5] мг/л); выявлены статистически значимо более высокие уровни tPA (0,07 [0,02; 0,32] против 0,01 [0,008; 0,03] нг/мл в контрольной группе), ЛСБ (18,46 [14,0; 25,5] против 8,75 [3,2; 17,9] нг/мл соответственно) и ангиотензина 2 (133,3 [63,0; 503,7] против 31,5 [18,5; 314,8] пг/мл соответственно). Примечательно, что уровень ВР1 в группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, оказался статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (1576 [276; 3588] против 2580 [1532; 2728] пг/мл соответственно; табл. 2).

Из исследуемых маркеров различия, оцененные в исследуемой группе и в группе контроля, были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) относительно пяти параметров: уровней СРБ, ЛСБ, tPA, ВР1 и ангиотензина 2. При анализе уровня зонулина и EDN1 статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами зарегистрировано не было ( $p > 0,05$ ). Установлена средняя прямая корреляционная связь между показателями ангиотензина 2 и зонулина ( $r = 0,58$ ), зонулина и ЛСБ ( $r = 0,53$ ), а также умеренная прямая корреляционная связь между уровнями ЛСБ и СРБ ( $r = 0,48$ ), EDN1 и ангиотензина 2 ( $r = 0,39$ ). Между показателями EDN1 и tPA установлено наличие умеренной обратной корреляционной связи ( $r = -0,36$ ).

ТАБЛИЦА 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТОКСИНСВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ, МАРКЕРОВ ПОВЫШЕННОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ, ВАЗОКОНСТРИКЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ**

TABLE 2

**INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS, MARKERS OF INCREASED INTESTINAL PERMEABILITY, VASOCONSTRICTION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH LONG COVID**

Показатели	Исследуемая группа, Ме [Q1; Q3]	Контрольная группа, Ме [Q1; Q3]	Статистическая значимость различий, <i>p</i>
СРБ, мг/л	3,4 [2,56; 4,0]	0,4 [0,2; 0,5]	<i>p</i> < 0,05
tPA, нг/мл	0,07 [0,02; 0,32]	0,01 [0,008; 0,03]	<i>p</i> < 0,05
ЛСБ, нг/мл	18,46 [14,0; 25,5]	8,75 [3,2; 17,9]	<i>p</i> < 0,05
BPI, пг/мл	1576 [276; 3588]	2580 [1532; 2728]	<i>p</i> < 0,05
Ангиотензин 2, пг/мл	133,3 [63,0; 503,7]	31,5 [18,5; 314,8]	<i>p</i> < 0,05
Зонулин, нг/мл	229 [197; 298,5]	222 [190; 235]	<i>p</i> > 0,05
EDN1, пг/мл	48,15 [38,43; 53,7]	44,4 [39,81; 47,22]	<i>p</i> > 0,05

**Примечание.** В таблице приведены количественные величины, различия представлены в виде медианы (Ме) и квартилей, где Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В период пандемии коронавирусной инфекции мировое научное сообщество активно развивало исследования, в основе которых лежит оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в остром периоде COVID-19, однако, по нашему мнению, не стоит снимать фокус с пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, для того чтобы лучше понять факторы риска проявлений постковидного синдрома, патофизиологию и возможные лабораторные маркеры для разработки новых мишеней терапевтического воздействия.

Одной из предложенных теорий для объяснения развития постковидного синдрома является сохранение хронического воспаления после разрешения исходной инфекции [6]. Как показало наше исследование, у пациентов с постковидным синдромом зарегистрирован уровень С-реактивного белка в рамках низкоинтенсивного воспаления.

Нами выявлено статистически значимое повышение уровня липополисахаридсвязывающего белка у пациентов с постковидным синдромом (более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой) и прямая корреляционная связь данного показателя с уровнем СРБ. Как известно, микробная транслокация вызывает воспаление, высвобождая микробиоту или её побочные продукты из кишечника или лёгких в системный кровоток [6, 7]. Накапливающиеся данные указывают на потенциальную роль бактериального ЛПС в гиперактивации иммунного ответа во время инфекции SARS-CoV-2 [7, 8]. ЛПС распознается Toll-подобным рецептором 4 (TLR4, Toll-like receptor 4), опосредуя провоспалительные эффекты. Ранее сообщалось, что ЛПС напрямую взаимодействует с S-белком SARS-CoV-2 и усиливает провоспалительную активность [9]. Так, например, F. Samsudin и соавт. в своём исследовании показали, что ЛПС связывает

ся с несколькими гидрофобными карманами, охватываемыми субъединицы S1 и S2 S-белка. Вариант Omicron S связывается с ЛПС, но с пониженной аффинностью и усилением ЛПС *in vitro* и *in vivo*. В совокупности данные демонстрируют молекулярный механизм, с помощью которого S-белок усиливает опосредованное ЛПС гипервоспаление [10]. ЛПС, связываясь с ЛСБ через клеточные рецепторы CD14 и растворимые CD14, приводит к активации TLR4 на клетках как миелоидного, так и немиелоидного типа, в том числе и на эндотелиоцитах. В предыдущих наших исследованиях нами зарегистрировано 15-кратное повышение уровня ЛСБ при острой инфекции SARS-CoV-2 среднетяжёлого и тяжёлого течения [11]. Исходя из полученных нами данных, комплекс ЛПС + ЛСБ потенциально может являться важным кофактором хронических провоспалительных реакций, наблюдаемых у пациентов с постковидным синдромом, снижая биодоступность эндотелиального оксида азота, участвуя в поддержании хронической эндотелиальной дисфункции [10, 12].

Какие патофизиологические последствия может иметь выявленное в настоящем исследовании снижение у больных с постковидным синдромом бактерицидного/увеличивающего проницаемость белка? В исследовании E. Ciaglia и соавт. было обнаружено, что BPI содержится в большом количестве в эпителии верхних дыхательных путей и в проксимальных отделах трахеи [13]. Структура BPI подразумевает собой симметричную двухкомпонентную молекулу, содержащую катионный N-концевой участок для нейтрализации антибактериальных средств и эндотоксинов и C-концевой фрагмент, необходимый для бактериальной опсонизации [14]. Авторы отметили, что повышенный уровень этого белка, принадлежащего врождённому иммунитету, также избирательно маркирует плазму здоровых долгожителей по сравнению с ослабленными пациентами с выраженным коморбидным

фоном. Действительно, вариант BPI, связанный с долголетием (LAV-BPIFB4, longevity associated variant of BPI fold containing family B, member 4), продемонстрировал плейотропную активность в поддержании клеточного гомеостаза и целостности эндотелия сосудов наряду со способностью управлять сбалансированным иммунным ответом, что подтолкнуло авторов оценить его роль в смягчении воспалительного дисбаланса и цитотоксического эффекта SARS-CoV-2 и связанной с ним тяжести COVID-19. По результатам исследования, концентрация BPIFB4 в плазме у 64 пациентов с COVID-19 была значительно снижена по сравнению с группой контроля, кроме того, снижение значений BPIFB4 коррелировало с тяжестью заболевания [14].

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с постковидным синдромом впервые зарегистрировано снижение уровня BPI как своеобразного «молекулярного щита» для защиты поверхностей слизистых оболочек от грамотрицательных бактерий и их эндотоксинов. Снижение BPI у пациентов с постковидным синдромом, вероятно, связано с нарушением иммунной реактивности вследствие COVID-19 и дисбалансом защитных факторов иммунитета, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Коронавирусная инфекция может прямо или косвенно воздействовать на желудочно-кишечный тракт, приводя к нарушению целостности кишечного барьера, позволяя кишечным микробам и их продуктам перемещаться через эпителий кишечника в системный кровоток и усугублять начальное системное воспаление [15]. В небольших исследованиях течения острого COVID-19, где проводился анализ уровня зонулина, маркера проницаемости кишечника, было продемонстрировано, что уровни зонулина в сыворотке 35 пациентов с COVID-19 были ниже, чем у пациентов контрольной группы [16]. Другое исследование обнаружило более высокие уровни зонулина у пациентов, умерших от тяжелой формы COVID-19, а в работе С. Mouchati и соавт. сообщается, что средняя концентрация зонулина в плазме была самой высокой среди пациентов с COVID и постковидным синдромом по сравнению с пациентами с COVID без постковидного синдрома [17]. В наших исследованиях мы не выявили статистически значимого повышения концентрации зонулина у больных с постковидным синдромом, что может быть связано с ограниченным числом наблюдений и требует дальнейшего изучения.

Эндотелиальные клетки могут синтезировать и высвобождать различные эндотелиальные факторы релаксации, такие как оксид азота (NO) и простаглицин, а также другие вазоконстрикторные агенты, в том числе эндотелин (EDN1), тромбоксан A2 (TXA2), активные формы кислорода и ангиотензин 2, которые играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса [12, 18]. В настоящем исследовании нами выявлено повышение концентрации ангиотензина 2. Повышенный уровень ангиотензина 2 может привести к окислительному повреждению митохондрий, перепроизводству активных форм кислорода и повышению уровня интерлейкина 6, таким образом, усиливая провоспалительный эффект, реали-

зующийся у пациентов, перенёсших COVID-19 [19]. Клинически повышение уровня ангиотензина 2 может проявляться в отрицательной динамике, предшествующей системной гипертензии (контролируемость, тип, ответ на терапию, развитие осложнений), либо в индуцировании развития, что требует дальнейших углублённых исследований.

В исследовании Z. Zhang и соавт. у госпитализированных пациентов с COVID-19 была обнаружена более низкая ферментативная активность tPA и более высокий уровень липопротеина A (Lp(a)) в плазме, чем у контрольной группы, не заражённой COVID-19, а у тех, кто выжил, во время выздоровления уровень Lp(a) снизился, а ферментативная активность tPA увеличилась. Авторы определили, что у пациентов с COVID-19 активность tPA обратно коррелирует с концентрацией tPA, поэтому в другой более крупной группе пациентов с COVID-19 использовалась концентрация tPA в плазме в качестве маркера для обратного отражения его активности. Концентрация tPA коррелировала со смертностью, тяжестью заболевания, плазменными воспалительными и протромботическими маркерами, а также с продолжительностью госпитализации среди выписанных [20]. Авторы выяснили, что концентрация tPA у пациентов с COVID-19 повышена, и для лучшего понимания и прогнозирования клинических исходов следует оценивать ферментативную активность tPA по превращению плазминогена в плазмин, которая в данном исследовании оказалась сниженной. По результатам нашей работы, у пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, концентрация tPA оказалась повышенной, что, вероятно, связано с компенсаторными механизмами постковидного периода. Можно ли экстраполировать обсуждённый выше механизм на постковидных пациентов – вопрос дискуссионный и требующий дальнейшего предметного изучения. Связь между более высокой концентрацией tPA и более тяжёлыми исходами коронавирусной инфекции, отмеченная во многих исследованиях, возможно осуществляется через несколько механизмов, включая наличие сохраняющейся тромботической активности, активацию эндотелия и воспаление, в дополнение к более низким фибринолитическим потенциалам вследствие общего снижения активности tPA и увеличения его ингибитора серпина, ингибитора активатора плазминогена 1 [21].

EDN1, наиболее мощный вазопрессор, секретируемый эндотелиальными клетками сосудов, секретируется также гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами, эндотелиальной выстилкой дыхательных путей, кардиомиоцитами, нейронами головного мозга и фибробластами [22]. EDN1 оказывает своё действие посредством связывания с эндотелиновыми рецепторами типа A (ETAR, endothelin receptor type A) и типа B (ETBR, endothelin receptor type B). Тем не менее, гипервоспалительное состояние, о котором уместно говорить относительно многих пациентов с COVID-19, может предрасполагать к эндотелиальной дисфункции с последующей гиперэкспрессией EDN1. В исследовании O.A. Nabeh и соавт. сообщается, что COVID-19, вызывая эндотелиальную дисфункцию

и ремоделирование лёгочных сосудов за счёт снижения клиренса ангиотензина 2, стимулирует активацию трансформирующего фактора роста  $\beta$  и фактора роста соединительной ткани и увеличивает продукцию EDN1 [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидный синдром, которым страдают примерно 10 % пациентов с COVID-19, не ограничивается пациентами, перенёвшими тяжёлый острый COVID-19. Симптомы постковидного синдрома обычно слабо выражены, со временем имея тенденцию к улучшению, однако поиск предикторов течения данного состояния остаётся необходимым аспектом для изучения. Необходимо обратить внимание на потенциальную роль ЛПС и липополисахаридсвязывающих систем не только в патогенезе острой SARS-CoV-2 инфекции, но и в многогранных проявлениях постковидного синдрома. Теория М.Ю. Яковлева о роли эндотоксина в физиологии и патологии человека квалифицирует «эндотоксиновую агрессию» как универсальный фактор, участвующий в патогенезе большинства заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. Сайты связывания ЛПС также могли возникнуть для обеспечения прямого взаимодействия бактерий и вирусов, так как межцарственная синергия между бактериями и вирусами на уровне хозяина и патогена играет огромную роль в различных коинфекциях [24]. Вполне возможно, что SARS-CoV-2 эволюционировал и стал связываться с грамотрицательными бактериями посредством взаимодействия S-белка и ЛПС, модулируя определённые аспекты жизненного цикла вируса и опосредуя отдалённые провоспалительные эффекты. Определение взаимосвязи воспалительных изменений на молекулярно-клеточном уровне имеет большое значение, для того чтобы выяснить, являются ли эти отношения причинно-следственными, что может способствовать в первую очередь принятию обоснованных решений по вопросам персонализированной патогенетической терапии, а также возможности прогнозирования отдалённых системных осложнений коронавирусной инфекции.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 20(10): 1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988
2. Soumya RS, Unni TG, Raghu KG. Impact of COVID-19 on the cardiovascular system: A review of available reports. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021; 35(3): 411-425. doi: 10.1007/s10557-020-07073-y
3. Smith P, Proesmans K, Van Cauteren D, Demarest S, Drieskens S, De Pauw R, et al. Post COVID-19 condition and its physical, mental and social implications: protocol of a 2-year longitudinal

cohort study in the Belgian adult population. *Arch Public Health*. 2022; 80(151): 151. doi: 10.1186/s13690-022-00906-2

4. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(9): e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427

5. Patel U, Malik P, Mehta D, Shah D, Kelkar R, Pinto C, et al. Early epidemiological indicators, outcomes, and interventions of COVID-19 pandemic: A systematic review. *J Glob Health*. 2020; 10(2): 020506. doi: 10.7189/jogh.10.020506

6. 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

7. 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*. 2022; 398(10302): 747-758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4

8. Teixeira PC, Dorneles GP, Santana Filho PC, da Silva IM, Schipper LL, et al. Increased LPS levels coexist with systemic inflammation and result in monocyte activation in severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021; 100(12): 108125. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108125

9. Al-Ani B, ShamsEldeen AM, Kamar SS, Haidara MA, Al-Hashem F, Alshahrani MY, et al. Lipopolysaccharide induces acute lung injury and alveolar haemorrhage in association with the cytokine storm, coagulopathy and AT1R/JAK/STAT augmentation in a rat model that mimics moderate and severe Covid-19 pathology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022; 49(4): 483-491. doi: 10.1111/1440-1681.13620

10. Samsudin F, Raghuvamsi P, Petruk G, Puthia M, Petrlova J, MacAry P, et al. SARS-CoV-2 spike protein as a bacterial lipopolysaccharide delivery system in an overzealous inflammatory cascade. *J Mol Cell Biol*. 2022; 14(9): mjac058. doi: 10.1093/jmcb/mjac058

11. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Николаева А.П., Зяблицкая Е.Ю., Куницкая Ю.Е., и др. Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих в Республике Крым. *Пульмонология*. 2022; 32(2): 162-170. [Yatskov IA, Beloglazov VA, Kubyshkin AV, Nikolaeva AP, Zyablitskaya EYu, Kunitskaya YuE, et al. Lipopolysaccharide-binding protein and presepsin in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in the Republic of Crimea. *Pulmonologiya*. 2022; 32(2): 162-170. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-162-170

12. Xu Sw, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023; 44(11): 695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0

13. Ciaglia E, Lopardo V, Montella F, Sellitto C, Manzo V, De Bellis E, et al. BPIFB4 circulating levels and its prognostic relevance in COVID-19. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021; 76(10): 1775-1783. doi: 10.1093/gerona/glab208

14. Beamer LJ, Carroll SF, Eisenberg D. Crystal structure of human BPI and two bound phospholipids at 2.4 angstrom resolution. *Science*. 1997; 276(5320): 1861-1866. doi: 10.1126/science.276.5320.1861

15. Tsounis EP, Triantos C, Konstantakis C, Marangos M, Asimakopoulos 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
16. Okuyucu M, Yalcin Kehribar D, Çapraz M, Çapraz A, Arslan M, Çelik ZB, et al. The relationship between COVID-19 disease severity and zonulin levels. *Cureus.* 2022; 14(8): e28255. doi: 10.7759/cureus.28255
17. Mouchati C, Durieux JC, Zisis SN, Labbato D, Rodgers MA, Ailstock K, et al. Increase in gut permeability and oxidized LDL is associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2023; 14(2): 1182544. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182544
18. Kar M. Vascular dysfunction and its cardiovascular consequences during and after COVID-19 infection: A narrative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2022; 18(6): 105-112. doi: 10.2147/VHRM.S355410
19. Yin JX, Yang RF, Li S, Renshaw AO, Li YL, Schultz HD, et al. Mitochondria-produced superoxide mediates angiotensin II-induced inhibition of neuronal potassium current. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010; 298(11): 857-865. doi: 10.1152/ajpcell.00313.2009
20. Zhang Z, Dai W, Zhu W, Rodriguez M, Lund H, Xia Y, et al. Plasma tissue-type plasminogen activator is associated with lipoprotein(a) and clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023; 7(6): 102164. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102164
21. Ling L, Yang J, Mars WM, Brian-Reeves W, Kebin H. Myeloid-derived tissue-type plasminogen activator promotes macrophage motility through FAK, Rac1, and NF-κB pathways. *Am J Pathol.* 2014; 184(10): 2757-2767. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.06.013
22. Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, Stewart DJ, Gosselin G, Dyrda I, et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 1998; 135(4): 614-620. doi: 10.1016/s0002-8703(98)70276-5
23. Nabeh OA, Matter LM, Khattab MA, Esraa Menshawey. The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021; 71(2):102082. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102082
24. Neu U, Mainou BA. Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious dance. *PLoS Pathog.* 2020; 16(2): e1008234. doi: 10.1371/journal.ppat.1008234

#### Сведения об авторах

**Белоглазов Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени 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>

**Дудченко Лейла Шамилевна** – доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», e-mail: vistur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

**Усеинова Реан Хайриевна** – аспирант кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени 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>

**Яцков Игорь Анатольевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени 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>

**Соловьёва Елена Александровна** – научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», e-mail: elenasolovjova0507@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

**Андреева Галина Николаевна** – научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», e-mail: galinaandreeva2901@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>

#### 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>

**Leyla Sh. Dudchenko** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Department of Pulmonology, I.M. Sechenov Academic Research Institute for Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation, e-mail: vistur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

**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>

**Igor A. Yatskov** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor 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>

**Elena A. Solovjova** – Research Officer at the Research Department of Pulmonology, I.M. Sechenov Academic Research Institute for Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation, e-mail: elenasolovjova0507@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

**Galina N. Andreeva** – Research Officer at the Research Department of Pulmonology, I.M. Sechenov Academic Research Institute for Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation, e-mail: galinaandreeva2901@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>