

Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении легких

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.В. Климчук, Д.В. Шадуро,
Я.В. Дворянчиков, Е.Ю. Зяблицкая, Ю.Е. Куницкая, А.В. Голованов

Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», Симферополь
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь

Effects of excess body weight and obesity on endotoxemia and systemic inflammation in acute SARS-CoV-2-associated lung injury

I. Yatskov, V. Beloglazov, A. Klimchuk, D. Shaduro, Ya. Dvoryanchikov,
E. Zyablitskaya, Yu. Kunitskaya, A. Golovanov

Institute «S.I. Georgievsky Medical Academy», Simferopol
Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цель: исследовать уровень липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), пресепсина и показателей системного воспаления у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением легких и избыточной массой тела или ожирением. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 55 пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в возрастной группе 44–70 лет, госпитализированных в инфекционное отделение. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=10) — пациенты с нормальным индексом массы тела (ИМТ), 2-я группа (n=19) — пациенты с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м²), 3-я группа (n=26) — пациенты с ожирением I степени (ИМТ >30 кг/м²). Также была отобрана группа контроля (n=20). Больным было проведено исследование уровня ЛСБ, пресепсина, ферритина и С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови. **Результаты.** Во всех клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение всех изучаемых

параметров по сравнению с группой контроля. Наивысшие показатели ЛСБ и СРБ были зарегистрированы в группе пациентов с ожирением I степени. Показатели пресепсина и ферритина не различались в группах с ожирением и избыточной массой тела (p>0,05), но были достоверно выше по сравнению с 1-й исследуемой группой и группой контроля (p<0,05). **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что избыточная масса тела и ожирение приводят к увеличению уровня транслокации эндотоксина из кишечника в лимфу и портальную кровь, а также поддержанию системного воспаления у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией в острый период заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, ожирение, ЛСБ, эндотоксинемия, ферритин, пресепсин

Summary

Objective. To evaluate the levels of lipopolysaccharide-binding protein, presepsin and systemic inflammation parameters in patients with SARS-CoV-2-virus-induced

lung disease and overweight or obesity were studied.

Methods. Fifty-five patients with PCR-positive SARS-CoV-2, age 44–70 years, hospitalized to infectious disease wards were examined. Patients were divided into 3 groups: Group 1 (n=10) — patients with normal body mass index (BMI), Group 2 (n=19) — patients with excess body weight (BMI >25 kg/m²), Group 3 (n=26) — patients with grade 1 obesity (BMI >30 kg/m²). A control group (n=20) was also selected. Levels of lipopolysaccharide-binding protein, presepsin, ferritin, and C-reactive protein in peripheral blood were tested. **Findings.** In all clinical groups of patients with new coronavirus infection who were admitted for inpatient treatment, a significant increase in all the studied parameters com-

pared to the control group was detected. The highest LBP and CRP values were registered in the group of patients suffering from 1st degree obesity. Presepsin and ferritin indices did not differ in the obese or overweight groups (p>0.05), but were significantly higher compared to the 1st group and the control group (p<0.05).

Conclusions. These results suggest that overweight and obesity lead to increased levels of circulating endotoxin as well as persistent systemic inflammation in patients with SARS-CoV-2 infection during the acute period of the disease.

Key words: SARS-CoV-2, obesity, LBP, endotoxemia, ferritin, presepsin

Введение

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 по состоянию на 27 октября 2021 г. унесла более 4,9 млн жизней по всему миру [1]. Течение заболевания часто непредсказуемо и варьируется по степени тяжести у различных возрастных групп и у лиц с сопутствующей патологией. К факторам, отягощающим течение заболевания, относятся сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и диабет [2]. Значительная часть заболевших имеет признаки поражения легких, сердца или почек [3] даже при отсутствии явных симптомов. Тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2 связано с повышением выработки провоспалительных цитокинов и сдвигом в системе коагуляционного гемостаза в сторону тромбообразования, а также эндотелиальной дисфункцией [4, 5].

Учитывая существование пандемии COVID-19 и всемирной эпидемии ожирения, от которой в некоторых западных странах страдает до 40% населения [6], сегодня чрезвычайно важно понимание механизмов, связанных с утяжелением течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у этой категории больных.

В качестве одного из важнейших факторов, потенцирующих действие вируса SARS-CoV-2 и влияющих на прогноз заболевания, по нашему мнению, может выступать так называемая «метаболическая эндотоксинемия», связанная с избыточной массой тела и ожирением. Данный термин был введен P.D. Cani и соавт., которые описали состояние хронически повышенного уровня ЛПС в плазме крови на уровне в 10–50 раз ниже, чем при септических состояниях [7]. Проведено достаточно большое количество исследований на лабораторных животных, подтверждающих связь избыточного отложения висцерального жира и эндотоксинемии, которая впоследствии индуцирует системное воспаление, состояние, описанное

М.Ю. Яковлевым как «эндотоксиновая агрессия» [7–9]. Общеизвестно, что эффекты ЛПС зависят от специфических взаимодействий с компонентами врожденного иммунитета, такими как ЛПС-связывающий белок (ЛСБ), результатом чего является перенос ЛПС с CD14 на толл-подобный рецептор-4 (TLR4) и его корецептор MD-2 на поверхности клетки, что приводит в дальнейшем к активации воспалительных реакций [10]. ЛПС может инициировать как локальное, так и системное воспаление, а также приводит к продукции активных форм кислорода (ROS) при связывании с TLR4 и последующей активации NF-κB [11]. TLR4 широко экспрессируется на клетках иммунной системы, гепатоцитах, адипоцитах и в скелетных мышцах [12, 13]. Все эти ткани играют важную роль в регуляции углеводного и липидного обменов. Установлено, что провоспалительные цитокины и продуцирование ROS влияют на нормальный метаболизм в этих тканях [14]. Так, P.D. Cani и соавт. сообщили о повышенной выработке провоспалительных цитокинов (например, TNF-α, IL-6, IL-1), усилении окислительного стресса (НАДФН-оксидаза, индуцируемая синтаза оксида азота) и увеличении содержания маркеров инфильтрации макрофагов (CD86) в тканях печени у мышей с ожирением и метаболической эндотоксинемией [15–17].

Помимо этого, по данным литературы, эндотоксин воздействует на множество звеньев патогенеза вирусного поражения легких, вызванного SARS-CoV-2: повышает синтез активных форм кислорода (ROS), снижает биодоступность эндотелиального NO [7], а также, взаимодействуя с монослоем сурфактанта, нарушает его физико-химические свойства [8].

Повышение уровня циркулирующего эндотоксина непосредственно отражается на состоянии основных липополисахарид-связывающих систем, а также изменении показателей системного воспаления, таких как СРБ и ферритин.

Цель исследования

Целью нашего исследования было проведение анализа уровня липополисахарид-связывающего белка, пресепсина и маркеров системного воспаления у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, госпитализированных с SARS-CoV-2-поражением легких в Республике Крым.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 55 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением легких, госпитализированных на 7±2 день заболевания в инфекционное отделение ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», с 16 апреля по 15 июня 2021 г. Диагноз был поставлен на основании временных рекомендаций Минздрава России. В исследование были включены пациенты с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=10) — пациенты с нормальным индексом массы тела (ИМТ), 2-я группа (n=19) — пациенты с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м²), 3-я группа (n=26) — пациенты с ожирением I степени (ИМТ >30 кг/м²).

У всех обследуемых наблюдалось среднетяжелое течение заболевания. Степень тяжести состояния пациента с вирусным SARS-CoV-2-поражением легких классифицировали исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021 г. и версия 11.0 от 7 мая 2021 г.). Всем пациентам было проведено динамическое лабораторное обследование, включавшее определение уровня ЛСБ, пресепсина, ферритина и СРБ в периферической крови методом ИФА. Содержание ферритина в плазме

крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Ферритин ELISA производства CORMAY (Москва, Россия), результаты выражали в мкг/л.

Содержание СРБ в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора СРБ ELISA производства CORMAY (Moscow, Russia), результаты выражали в мг/л.

Уровень гуморальных эндотоксин-связывающих факторов (ЛСБ и пресепсина) изучали однократно: при поступлении пациента на госпитальный этап лечения. ЛСБ определяли в сыворотке крови количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора ЛСБ ELISA производства Cloud-Clonecorp. (Wuhan, Hubei, PRC), результаты выражали в мкг/мл. Уровень пресепсина в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Presepsin (sCD14-ST) ELISA производства Cloud-Clonecorp. (Wuhan, Hubei, PRC), результаты выражали в пг/мл.

В качестве контроля использовали данные лабораторного обследования 20 относительно здоровых людей, которые по возрасту и полу соответствовали исследуемым группам.

Из 55 больных с SARS-CoV-2 мужчин было 22 (40,0%), женщин — 33 (60,0%), средний возраст составил 57,6±10,8 года. Достоверных различий по половому признаку, возрасту и ИМТ между группами выявлено не было (p>0,05). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Информированное письменное согласие на участие в исследовании и сбор данных были получены от всех пациентов.

Результаты были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных Statistica 12 (StatSoft Inc.). Изначально

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки		1-я группа (n=10)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=26)	Контроль (n=20)
Пол	Муж., абс. (%)	4 (40,0)	7 (36,84)	11 (42,31)	8 (40)
	Жен., абс. (%)	6 (60,0)	12 (63,16)	15 (57,69)	12 (60)
Возраст, годы		56 [45; 66]	58 [45; 63]	61 [50; 67]	58 [49; 62]
Индекс массы тела, кг/м ²		23,83* [22,69; 24,61]	27,35* [26,2; 29,1]	31,71* [30,8; 32,35]	28,9 [23,2; 31,62]
Температура тела в день взятия биоматериала, °С		37,8 [37,5; 38,5]	37,2 [37,0; 37,6]	37,9 [37,3; 38,63]	36,7 [36,6; 36,8]

Примечание. В таблице представлены качественные [абс. (%)] и количественные (Me [Q1; Q3]) признаки. Достоверных различий по большинству показателей между группами не выявлено (p>0,05); * различия по отмеченному параметру (p<0,001).

все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью *W*-критерия Шапиро–Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение *W*-критерия $p < 0,1$. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me [Q1; Q3]), где Q1 — 25 перцентиль, Q3 — 75 перцентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали *T*-критерий Вилкоксона для связанных выборок, обобщающий *U*-критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$, с целью стандартизации представления статистического материала для оценки достоверности по *U*-критерию Манна–Уитни проводили по модульному значению уровней оценки достоверности — 95; 99 и, 99,9% ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно). Для сравнения частот качественных параметров использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Протокол исследования (№ 4) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь) 15 апреля 2021 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Исследование уровня ЛСБ производилось в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Результаты

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 2. Видно, что в клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение всех изучаемых параметров по сравнению с группой контроля.

Из табл. 2 также следует, что наивысшие показатели ЛСБ и СРБ были зарегистрированы в группе пациентов, страдающих ожирением I степени. Уровни пресепсина и ферритина не различались в группах с ожирением и избыточной массой тела ($p > 0,05$), но были достоверно выше по сравнению с 1-й исследуемой группой и группой контроля ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (*r*) установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи между показателями СРБ и пресепсина ($r = 0,292$, $p < 0,05$), а также между уровнем ЛСБ и показателем ИМТ ($r = 0,304$, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов

С первых месяцев пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 было обнаружено, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением чаще остальных имеют тяжелое течение данного заболевания и находятся в группе риска развития его осложнений и летального исхода [18]. Так, при изучении случаев 5700 пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID-19 в Нью-Йорке, было выявлено, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у этих больных являлись артериальная гипертензия (56,6%), ожирение (41,7%) и диабет (33,8%) [19]. Кроме этого, при

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=26)	Контроль (n=20)
ЛСБ, мкг/мл	33,5 [8,3; 54,8] ^{#*} ■	48,3 [10,6; 60,0] ^{#^} ■	52,5 [31,16; 75,0] ^{#*^}	18,6 [15,2; 20,5] ^{^*} ■
sCD14-ST, пг/мл	1310 [720; 2325] ^{#*} ■	2400 [1200; 2900] ^{#^}	2100 [1290; 3140] ^{#^}	218 [80; 292] ^{^*} ■
Ферритин, мкг/л	204,0 [103,0; 292,0] ^{#*} ■	229,0 [127,00; 483,00] ^{#^}	220,0 [146,0; 382,0] ^{#^}	164,0 [111,0; 218,0] ^{^*} ■
СРБ, мг/л	31,1 [9,3; 51,0] [#] ■	31,8 [15,7; 57,3] [#] ■	40,5 [26,6; 60,0] ^{#*^}	0,5 [0,3; 0,9] ^{^*} ■

Примечание. В таблице представлены количественные (Me [Q1; Q3]) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна–Уитни; [#] — значимость отличий ($p < 0,001$) от контрольной группы; [^] — значимость отличий ($p < 0,05$) от 1-й группы; ^{*} — значимость отличий ($p < 0,05$) от 2-й группы; [■] — значимость отличий ($p < 0,05$) от 3-й группы. ЛСБ — липополисахарид-связывающий белок; sCD14-ST — пресепсин; СРБ — С-реактивный белок.

ретроспективном когортном исследовании 124 госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 обнаружено, что ожирение является фактором риска интубации в стационаре: из числа всех интубированных больных 47,6% имели ИМТ >30 кг/м², а 28,2% интубированных больных — ИМТ >35 кг/м² [20].

Известно, что тяжесть течения вирусного SARS-CoV-2-поражения легких ассоциирована с избыточным воспалительным ответом клеток моноцитарно-макрофагального ряда, повышенной продукцией цитокинов и хемокинов, формирующих так называемый «цитокиновый шторм», что закономерно приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома [21].

Спайк-белок является наиболее важным поверхностным белком коронавируса, включая SARS-CoV-2, и опосредует проникновение в респираторные эпителиальные клетки человека, взаимодействуя с клеточным поверхностным рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). Наибольшая экспрессия АПФ2 рецепторов выявлена в эпителиальных клетках тонкой кишки, которая и является основным местом транслокации ЛПС в лимфу и портальную кровь [22]. В недавних исследованиях, проводимых *in vitro*, *in vivo*, на животных моделях продемонстрировано наличие взаимодействия между спайк-белком SARS-CoV-2 и ЛПС, приводящее к усилению провоспалительных эффектов. Так, в эксперименте *in vitro* показано, что ЛПС совместно со спайк-белком SARS-CoV-2 увеличивают ответ на ЛПС моноцитарных клеток крови человека, а активация низким уровнем ЛПС приводит к увеличению этого ответа в несколько раз при добавлении к нему спайк-белка SARS-CoV-2. Более того, усиление продукции касалось в первую очередь провоспалительных цитокинов, зависящих от активации NF-κB, таким образом отражающих ЛПС-зависимый ответ. Такие же результаты были получены этими исследователями в аналогичном эксперименте на животной модели (мышах), что может говорить о синергии между ЛПС и спайк-белком SARS-CoV-2 [23].

В настоящий момент собрано достаточно большое количество данных, свидетельствующих о связи утяжеления течения COVID-19 с ожирением [24].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что хроническое воспаление, сопровождающее ожирение и метаболический синдром, приводит к выработке цитокинов и увеличению количества острофазных белков. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность фактора ядерной транскрипции каппа В и более высокую экспрессию рибонуклеиновой кислоты провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), которые являются важными элементами патогенеза так называемого «цитокинового

шторма» при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2. Врожденный иммунный ответ у пациентов с ожирением изменяется и приводит к изменению первой линии защиты, усилению воспалительного ответа, что также способствует синергии с вирусом SARS-CoV-2. Ожирение способствует формированию патологического ответа Т-клеток [25].

Таким образом, текущая пандемия, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, представляет особый высокий риск для людей с хроническим провоспалительным статусом.

В связи с вышеизложенным наше исследование было сосредоточено на изучении влияния феномена «метаболической эндотоксинемии», неразрывно связанного с ожирением, на уровень системного воспаления у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

В настоящее время существует достаточно большое количество работ по изучению эндотоксинемии на моделях лабораторных животных, но сведений о взаимосвязи ЛПС и заболеваний, связанных с нарушением липидного и углеводного обмена у людей, значительно меньше.

Общеизвестно, что эндотоксин присутствует в системном кровотоке и у здоровых людей в крайне малых концентрациях, но прием пищи с высоким содержанием липидов уже может значительно увеличить уровни циркулирующего в крови ЛПС [26]. Так, в недавно проведенных исследованиях сообщается о повышенных уровнях ЛПС и ЛСБ у пациентов с метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [27]. В работе P.J. Pussinen и соавт. были проанализированы уровни ЛПС у пациентов с СД2 и контрольной группы. Уровень ЛПС был достоверно выше у лиц с СД2 [27]. Также известно, что парентеральное введение эндотоксина может провоцировать развитие инсулинорезистентности и системного воспаления [28], а продолжительное перекармливание было связано с повышением уровня ЛПС в плазме крови, что подтверждает связь избыточного питания с эндотоксинемией и развитием инсулинорезистентности [29]. Данные Сох и соавт. свидетельствуют о повышении риска кишечной проницаемости для эндотоксина у лиц с СД2 и ожирением, что подтверждается повышенными уровнями таких маркеров, как ЛСБ и белок, связывающий жирные кислоты кишечника (iFABP) [30].

В одном из наших предыдущих исследований у пациентов, коморбидных по сезонному аллергическому риниту, артериальной гипертензии и ожирению, выявлено повышение в периферической крови уровня рецепторов СРБ, ЛСБ и sCD14, что свидетельствует о наличии системного хронического воспаления и участии провоспалительных эндотоксин-связывающих механизмов в персистенции данного воспаления. Также установлено наличие связи между концентрацией СРБ

и ЛСБ у пациентов с ожирением в период полликации причинно-значимых аллергенов, что свидетельствует о наличии функциональной взаимосвязи обострения локального Т2-аллергического воспаления, системного воспаления и провоспалительного ответа ЛПС-связывающих систем при метаболической эндотоксинемии [31].

В настоящем исследовании нами также получены данные, свидетельствующие о влиянии избыточной массы тела и ожирения на уровень маркеров эндотоксинемии и системного воспаления. Выявлено, что уровни пресепсина и ферритина у всех пациентов, участвующих в исследовании, были повышены, но нами отмечена тенденция достоверного увеличения этих показателей у пациентов с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Кроме этого, отмечалось наличие прямой корреляционной связи концентрации пресепсина и уровня СРБ у этих больных. Повышение маркеров системного воспаления сочеталось у пациентов с возрастанием концентрации ЛСБ, наиболее выраженным у больных с ожирением, достоверно превышавшим соответствующие показатели у пациентов с избыточной и нормальной массой тела. Обращает на себя внимание выявленный нами факт наиболее выраженного достоверного повышения концентрации в периферической крови пресепсина и ферритина, что также подтверждает гипотезу об индуцирующем влиянии «метаболической эндотоксинемии» на показатели системного воспаления. Все эти данные свидетельствуют в пользу подтверждения прямого влияния «метаболической эндотоксинемии» на формирование высокого системного воспаления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией по типу феномена «острый на хронический». Кроме этого, повышение уровня пресепсина способствует патологическому воздействию комплекса эндотоксин+ЛСБ на эндотелиальные клетки, что не может не способствовать синегическому воздействию с вирусом SARS-CoV-2 на формирование SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиальной дисфункции, эндотелиита, тромботической микроангиопатии.

Ограничениями нашего исследования были сравнительно небольшой размер выборки и отсутствие измерения уровней исследуемых маркеров в динамике.

Выводы

1. У больных со среднетяжелым поражением легких при SARS-CoV-2-инфекции в острый период заболевания выявлено повышение уровня липополисахарид-связывающего белка и пресепсина, наиболее выраженное в группах больных, имеющих избыточную массу тела и ожирение, что отражает повышенную транслокацию эндотоксина из кишечника в лимфу и портальную кровь у данной категории пациентов.

2. При среднетяжелом поражении легких при SARS-CoV-2-инфекции установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи между уровнем липополисахарид-связывающего белка и индексом массы тела ($r=0,304$, $p<0,05$); а также выявлено наличие прямой взаимосвязи между уровнем С-реактивного белка и пресепсина ($r=0,292$, $p<0,05$) у больных с избыточной массой тела и ожирением.

3. Феномен «метаболической эндотоксинемии» при избыточной массе тела и ожирении может вносить свой вклад в формирование высокого системного воспаления при SARS-CoV-2-поражении легких по типу феномена «острый на хронический», вирус-ассоциированной эндотелиальной дисфункции, тромботической микроангиопатии у больных новой коронавирусной инфекцией и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» № ВГ14/2020 в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минздрава России.

Funding. The work is supported by the grant of «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» N ВГ14/2020 and performed in the Center for the shared use of scientific equipment «Molecular biology» of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the «V.I. Vernadsky Crimean Federal University».

Список литературы

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: September 28, 2021.
2. Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. PLoS Pathog. 2020; 16 (5): e1008536. doi: 10.1371/journal.ppat.1008536.
3. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat. Med. 2020; 26 (7): 1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
4. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients. J. Infect. Dis. 2020; 222 (6): 894–898. doi: 10.1093/infdis/jiaa349.

5. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490): 473–474. doi: 10.1126/science.abb8925.
6. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief* 2017; 288: 1–8.
7. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761–1772. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>.
8. Mongraw-Chaffin M., Hairston K.G., Hanley A.J.G. et al. Association of Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance with Incident Metabolic Syndrome Independent of Obesity Status: The IRAS Family Study. *Obesity* 2021; 29 (7): 1195–1202. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23177>.
9. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал* 1988; 69 (5): 353–358. [Yakovlev M.Yu. The role of intestinal microflora and insufficiency of the liver barrier function in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazan Medical Journal* 1988; 69 (5): 353–358 (In Russ.)].
10. Huber R.G., Berglund N.A., Kargas V., Marzinek J.K., Holdbrook D.A., Khalid S., Piggot T.J., Schmidtchen A., Bond P.J. A Thermodynamic Funnel Drives Bacterial Lipopolysaccharide Transfer in the TLR4 Pathway. *Structure* 2018 Aug 7; 26 (8): 1151–1161.e4. doi: 10.1016/j.str.2018.04.007.
11. Li Y., Deng S.-L., Lian Z.-X., Yu K. Roles of Toll-Like Receptors in Nitroxidative Stress in Mammals. *Cells* 2019; 8 (6): 576. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060576>.
12. Frost R.A., Nystrom G.J., Lang C.H. Lipopolysaccharide regulates proinflammatory cytokine expression in mouse myoblasts and skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 283 (3): R698–R709. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00039.2002>.
13. Song M.J., Kim K.H., Yoon J.M., Kim J.B. Activation of toll-like receptor4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006; 346: 739–745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.05.170>.
14. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009; 15 (8): 914–920. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.1964>.
15. Stefanovic-Racic M., Yang X., Turner M.S. et al. Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c+ cells in adipose tissue and liver. *Diabetes* 2012; 61 (9): 2330–2339. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1523>.
16. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on ЛПС/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 137: 111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
17. Wang C., Xu J., Yang L., Xu Y., Zhang X., Bai C., Kang J., Ran P., Shen H., Wen F., Huang K., Yao W., Sun T., Shan G., Yang T., Lin Y., Wu S., Zhu J., Wang R., Shi Z., Zhao J., Ye X., Song Y., Wang Q., Zhou Y., Ding L., Yang T., Chen Y., Guo Y., Xiao F., Lu Y., Peng X., Zhang B., Xiao D., Chen C.S., Wang Z., Zhang H., Bu X., Zhang X., An L., Zhang S., Cao Z., Zhan Q., Yang Y., Cao B., Dai H., Liang L., He J. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health (CPH) study): a national cross-sectional study. *Lancet* 2018; 391 (10131): 1706–1717. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
18. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide Sanchis-Gomar F. et al. *Mayo Clinic Proceedings* 2020; 95 (7): 1445–1453.
19. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. et al. Presenting characteristics, comorbidities, outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
20. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 1195–1199. doi: 10.1002/oby.22831.
21. Hariri L., Hardin C.C. Covid-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 9; 383 (2): 182–183. doi: 10.1056/NEJMe2018629.
22. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* 2020 Mar 17; 94 (7): e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
23. Petruk G., Puthia M., Petrlova J., Samsudin F., Stomdahl A.-C., Cerps S., Uller L., Kjellstrom S., Bond P.J., Schmidtche A. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *Journal of Molecular Cell Biology* 2020; 12 (12): 916–932. doi: 10.1093/jmcb/mjaa067.
24. Petrakis D., Margină D., Tsarouhas K. et al. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol. Med. Rep.* 2020; 22 (1): 9–19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127.
25. Chiappetta S., Sharma A.M., Bottino V. et al. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int. J. Obes.* 2020; 44: 1790–1792. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0597-4>.
26. Harte A.L., Varma M.C., Tripathi G., McGee K.C., Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Sabico S., O'Hare J.P., Ceriello A., Saravanan P., Kumar S., McTernan P.G. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2012 Feb; 35 (2): 375–382. doi: 10.2337/dc11-1593. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22210577; PMCID: PMC3263907.
27. Pussinen P.J., Havulinna A.S., Lehto M. et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 392–397. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1676>.
28. Agwunobi A.O., Reid C., Maycock P. et al. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 3770–3778. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6914>.
29. Krogh-Madsen R., Plomgaard P., Akerstrom T. et al. Effect of short-term intralipid infusion on the immuneresponse during low-dose endotoxemia in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 294: 371–379. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00507.2007>.
30. Harte A.L., da Silva N.F., Creely S.J. et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Inflammation (London England)* 2010; 7: 15. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-15>.
31. Усаченко Ю.В., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Системное воспаление, уровень липополисахарид-связывающего белка и растворимых sCD14 рецепторов при коморбидности сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирения. *Патогенез* 2020; 18 (3): 61–67. [Usachenko J.V., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. Systemic inflammation, the level of lipopolysaccharide-binding protein and soluble sCD14 receptors in the comorbidity of seasonal allergic rhinitis, essential arterial hypertension and obesity. *Patogenez* 2020; 18 (3): 61–67 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.03.61-67>.

Поступила в редакцию 03.11.2021 г.

Сведения об авторах:

Яцков Игорь Анатольевич — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: egermd@mail.ru; ORCID 0000-0002-5486-7262;

Белоглазов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: biloglazov@gmail.com; ORCID 0000-0001-9640-754X;

Климчук Анастасия Васильевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: anastasiya-klim@mail.ru; ORCID 0000-0003-1577-7077;

Шадуро Денис Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: shadden@mail.ru; ORCID 0000-0002-3609-792X;

Дворянчиков Ярослав Владимирович — студент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com; ORCID 0000-0002-2541-3747;

Зяблицкая Евгения Юрьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5-7; e-mail: evgu79@mail.ru; ORCID 0000-0001-8216-4196;

Куницкая Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: julia_kun@ukr.net; ORCID 0000-0002-3900-1671;

Голованов Алексей Викторович — врач инфекционного отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко; 295017, Республика Крым, г. Симферополь, Киевская ул., д. 69; e-mail: ordarulit21@gmail.com; ORCID 0000-0002-2861-9986.



**Подписчики 2022 года
получат 4 номера за 2021 год
бесплатно!**

Научно-практический медицинский журнал

MED Альянс ISSN 2307-6348

**Журнал выходит 4 раза в год
Импакт-фактор 1,19
Включен в перечень ВАК**

Подписной индекс «Пресса России» **41443**
<http://www.med-alyans.ru/>