

Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих в Республике Крым

И.А.Яцков¹ ✉, В.А.Белоглазов¹, А.В.Кубышкин¹, А.П.Николаева¹, Е.Ю.Зяблицкая¹, Ю.Е.Куницкая¹, Э.Н.Лавренчук²

¹ Медицинская академия имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295007, Россия, Республика Крым, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко»: 295017, Россия, Республика Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69

Резюме

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) прошло уже > 2 лет, однако лечение и прогнозирование течения инфекции SARS-CoV-2 до сих пор является актуальной глобальной проблемой. В связи с этим в настоящее время одной из важнейших задач является поиск дополнительных звеньев патогенеза SARS-CoV-2. **Целью** исследования явился анализ уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и пресепсина (sCD14-ST) у пациентов с поражением легких вирусом SARS-CoV-2 различной степени тяжести, проживающих в Республике Крым. **Материалы и методы.** Обследованы госпитализированные в инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко» больные ($n = 121$; возраст – 45–75 лет), у которых получен положительный результат теста на инфицирование SARS-CoV-2, проведенного методом полимеразной цепной реакции. По степени тяжести течения заболевания пациенты были распределены в 3 клинические группы (1-я – средней тяжести, 2-я – тяжелое, 3-я – лица, у которых в дальнейшем был зарегистрирован летальный исход). На момент поступления в стационар у больных проводилось исследование уровней ЛСБ, пресепсина, ферритина и С-реактивного белка в периферической крови. **Результаты.** У поступивших на стационарный этап лечения больных НКИ с поражением легких вирусом SARS-CoV-2 выявлено достоверное повышение всех изучаемых параметров, что отражает состояние липополисахарид-связывающих систем и системного воспаления. Наивысшие показатели ЛСБ, пресепсина и ферритина зарегистрированы у умерших (3-я группа). Установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями ЛСБ и sCD14-ST во 2-й ($r = 0,523$; $p < 0,05$) и 3-й ($r = 0,748$; $p < 0,05$) группах. **Заключение.** У больных с поражением легких SARS-CoV-2 при поступлении в стационар выявлено значительное повышение концентрации в крови ЛСБ и пресепсина, наибольший уровень отмечен у умерших. При тяжелом течении поражения легких вирусом SARS-CoV-2 установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями ЛСБ и sCD14-ST. Таким образом, пресепсин, ЛСБ и ферритин являются важными прогностическими маркерами тяжелого течения поражения легких при инфицировании SARS-CoV-2 и риска летального исхода на ранних этапах госпитального лечения.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, С-реактивный белок, липополисахарид-связывающий белок, пресепсин, поражение легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № ВГ14 / 2020 в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Протокол исследования № 4 одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Симферополь) 15 апреля 2021 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Для цитирования: Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Николаева А.П., Зяблицкая Е.Ю., Куницкая Ю.Е., Лавренчук Э.Н. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-162-170

Lipopolysaccharide-binding protein and presepsin in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in the Republic of Crimea

Igor A. Yatskov¹ ✉, Vladimir A. Beloglazov¹, Anatoly V. Kubyshkin¹, Anna P. Nikolaeva¹, Evgeniya Yu. Zyablitskaya¹, Julia E. Kunitskaya¹, Elzara N. Lavrenchuk²

¹ S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Prosp. Akademika Vernadskogo 4, Crimea Republic, Simferopol, 295007, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Crimea Republic “N.A.Semashko Republican Clinical Hospital”: Kievskaya ul. 69, Crimea Republic, Simferopol, 295017, Russia

Abstract

Although more than 2 years have passed since the beginning of the pandemic of the new coronavirus infection, treatment and prediction of the course of SARS-CoV-2 infection remain pressing global problems. In this regard, the search for additional links in the pathogenesis of SARS-CoV-2 is currently one of the most important tasks. **The aim.** To assess the level of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and presepsin (sCD14-ST) in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in Crimea. **Methods.** We examined 121 patients with a positive PCR result for SARS-CoV-2 in the age group of 45 – 75 years who were hospitalized in the Department of Infectious Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea “N.A.Semashko Republican Clinical Hospital”. Patients were divided into 3 clinical groups according to the severity of SARS-CoV-2 infection: Group 1 – patients with moderate disease, Group 2 – patients with severe disease, and Group 3 – patients with fatal outcome. Peripheral blood levels of LBP, presepsin, ferritin, and C-reactive protein were determined upon admission to the infectious disease hospital. **Results.** A significant increase in all studied parameters was observed in the 1st, 2nd and 3rd clinical groups of patients with coronavirus infection. This finding corresponds to the state of lipopolysaccharide-binding systems and systemic infection in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease. The highest levels of LBP, sCD14-ST, and ferritin were registered in the 3rd clinical group. We found a direct correlation between LBP and sCD14-ST levels in the 2nd group ($r = 0.523, p < 0.05$) and the 3rd group ($r = 0.748, p < 0.05$). **Conclusion.** Patients with SARS-CoV-2 lung disease were found to have an increased blood levels of LBP and presepsin upon admission. The highest values were observed in patients with fatal outcome. Severe SARS-CoV-2 lung damage was associated with a direct correlation between levels of LBP and sCD14-ST. Presepsin, LBP, and ferritin are important prognostic markers for severe SARS-CoV-2 lung damage and risk of death in the early stages of hospital treatment.

Key words: SARS-CoV-2, C-reactive protein, lipopolysaccharide-binding protein, presepsin, lung damage.

Conflict of interest. The authors declared no conflict of interests.

Funding. The work is supported by the grant of V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No.БГ14/2020 and performed in the Center for the shared use of scientific equipment «Molecular biology» of the S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The study protocol (No.4) was approved by the Local Ethics Committee of V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Simferopol) on April 15, 2021. Before the study began, all patients confirmed their participation by giving the written informed voluntary consent.

For citation: Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., Nikolaeva A.P., Zyblytskaya E.Yu., Kunitskaya J.E., Lavrenchuk E.N. Lipopolysaccharide-binding protein and presepsin in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in the Republic of Crimea. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 162–170 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-162-170

SARS-CoV-2 представляет собой вирусную инфекцию, которая вызывает коронавирусное заболевание-2019 (COVID-19). По состоянию на 07.08.21 COVID-19 явился причиной > 4 млн смертей в мире [1]. Течение заболевания у больных разного возраста и при различных сопутствующих патологиях варьируется по степени тяжести от бессимптомного до крайне тяжелого, при котором требуется госпитализация. К факторам, отягощающим течение заболевания, относятся сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет [2]. У значительной части заболевших даже при отсутствии явных симптомов отмечаются признаки поражения легких, сердца или почек [3]. Тяжелое течение COVID-19 связано с повышением выработки провоспалительных цитокинов и сдвигом в системе коагуляционного гемостаза в сторону тромбообразования, а также с эндотелиальной дисфункцией [4, 5].

В качестве важнейших эндогенных факторов, потенцирующих действие вируса SARS-CoV-2, может выступать липополисахарид (ЛПС, эндотоксин) грам-отрицательной флоры, который является мощнейшим активатором врожденной иммунной системы.

Согласно литературным данным, ЛПС прямо или косвенно может принимать участие во всех патогенетических звеньях вирусного поражения легких, вызванного SARS-CoV-2, – увеличивать генерацию активных форм кислорода посредством никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы с последующей дезактивацией eNOS и снижать биодоступность эндотелиального NO [6], что способствует развитию эндотелиальной дисфункции, а также, взаимодействуя с белками сурфактантов, приводит к раннему разрушению монослоя [7, 8].

Взаимодействие комплекса «ЛПС + липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ)» с растворимой

формой CD14-рецептора (пресепсином) запускает провоспалительный каскад, вызывая дисфункцию эпителиальных и эндотелиальных клеток [9, 10]; опосредованно, через рецепторы TLR4, ЛПС приводит к активации p38MAPK, деградации белка IκBα и последующей транслокации p65 ядерного фактора-каппа В (NF-κB) в ядро, что приводит к транскрипции интерлейкина (IL)-6 и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) [6]; непосредственно связываясь с S-белком вируса, усиливает активацию NF-κB в моноцитарных клетках TLR-1 и цитокиновые ответы в мононуклеарных клетках крови [11].

Повышение транслокации ЛПС на оси «кишечник-кровь» и уровня циркулирующего эндотоксина непосредственно отражается на состоянии основных липополисахарид-связывающих систем (ЛСС), к которым относятся ЛСБ, один из маркеров активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда – растворимый CD14 (пресепсин, sCD14-ST) [12], а также маркерах системного воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и ферритин.

Целью исследования явился анализ состояния основных ЛСС и оценить влияние их дисбаланса на течение и прогноз течения поражения легких при инфицировании SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов, проживающих в Республике Крым.

Материалы и методы

В исследование были включены больные ($n = 121$: 48 (39,67 %) мужчин, 73 (60,33 %) женщины; средний возраст – $60,8 \pm 8,4$ года) новой коронавирусной инфекцией (НКИ) с поражением легких вирусом SARS-CoV-2, госпитализированные на 7-й ± 2 дня заболевания в инфекционное отделение Государственного

бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко» с 16 апреля по 15 июня 2021 г. Диагноз установлен на основании Временных рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование были включены пациенты, у которых получен положительный результат теста на наличие РНК SARS-CoV-2, проведенного методом амплификации нуклеиновых кислот. По степени тяжести течения заболевания пациенты были распределены в 3 клинические группы (1-я – средней тяжести, 2-я – тяжелое, 3-я – лица, у которых в дальнейшем был зарегистрирован летальный исход). Группу контроля составили относительно здоровые лица ($n = 20$: 8 мужчин, 12 женщин; средний возраст – $58,4 \pm 7,2$ года), которые по возрасту и полу соответствовали пациентам исследуемых групп.

Степень тяжести классифицировалась исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версии 10.0 от 08.02.21 и 11.0 от 07.05.21).

У всех пациентов проведено клиническое и лабораторное обследование, включавшее определение уровней ЛСБ, пресепсина, СРБ и ферритина в периферической крови методом иммуноферментного анализа:

- содержание СРБ (мг / л) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA производства *Cormay* (Варшава, Польша);
- содержание ферритина (мкг / л) в крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA производства *Cormay* (Варшава, Польша);
- содержание ЛСБ (мкг / мл) определялось в сыворотке крови количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора LBP ELISA производства *Cloud-Clone corp.* (Ухань, Хубей, Китай);
- уровень пресепсина (пг / мл) в плазме крови определялся количественным высокочувствительным

иммуноферментным методом с использованием набора *Presepsin* (sCD14-ST) ELISA производства *Cloud-Clone corp.* (Ухань, Хубей, Китай).

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных *Statistica 12* (*StatSoft Inc.*). Изначально все изучаемые показатели проверялись на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, за нормальное распределение принимались выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное – $p < 0,1$. Количественные показатели представлены в виде медианы (*Me*) (Q1; Q3), где Q1 – 25-й, Q3 – 75-й процентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовался T-критерий Уилкоксона для связанных выборок, обобщающий U-критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$. С целью стандартизации представленные статистического материала для оценки достоверности по U-критерию Манна–Уитни проводилось 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 использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Корреляционный анализ осуществлялся с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r).

Среднетяжелая форма заболевания отмечена у 60 (49,59 %) больных из 121, тяжелая и крайне тяжелая – у 35 (28,93 %); 26 (21,49 %) случаев завершились летальным исходом.

Достоверных различий по половому признаку, возрасту и индексу массы тела между группами не выявлено ($p > 0,05$). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Количественное распределение пациентов по группам представлено на рисунке.

Протокол исследования № 4 одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и выс-

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of the enrolled patients

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
	$n = 60$	$n = 35$	$n = 26$	$n = 20$
Пол, n (%):				
• мужской	23 (38,3)	13 (37,1)	12 (46,2)	8 (40)
• женский	37 (61,7)	22 (62,9)	14 (53,8)	12 (60)
Возраст, годы	60 (48; 66)	62 (50; 67)	62 (49; 66)	58 (49; 62)
Индекс массы тела, кг / м ²	29,41 (25,2; 31,88)	31,221 (27,18; 32,40)	31,18 (27,54; 33,46)	28,9 (23,2; 31,62)
Температура тела в день взятия биоматериала, °С	37,5 (37,2; 38,2)	37,6 (36,8; 38,0)	38,0 (37,6; 38,2)	36,7 (36,6; 36,8)

Примечание: представлены качественные (n (%)) и количественные (*Me* (Q1; Q3)) признаки. Достоверных различий по показателям между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Note: the table presents qualitative (n (%)) and quantitative (*Me* (Q1; Q3)) characteristics. There were no significant differences between the groups ($p > 0,05$).

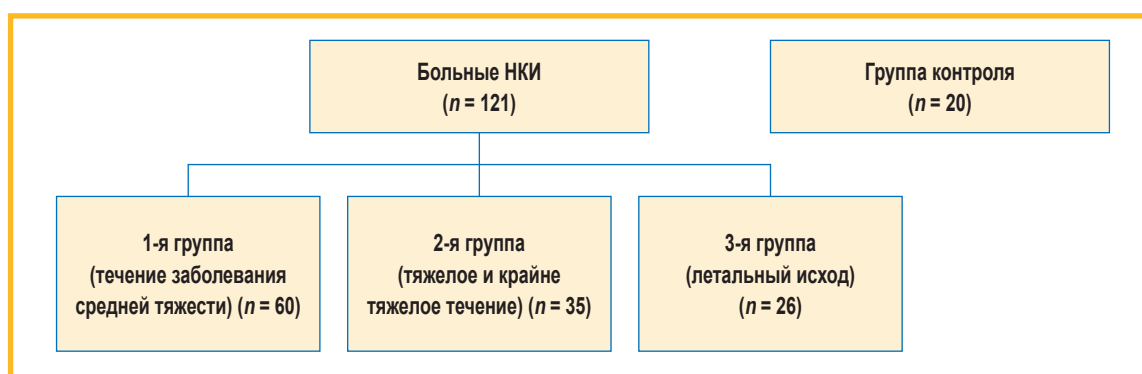


Рисунок. Количественное распределение пациентов по группам

Примечание: НКИ – новая коронавирусная инфекция.

Figure. Quantitative distribution of patients in the study groups

Таблица 2
Лабораторные показатели
Table 2
Laboratory parameters

Маркеры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
	n = 60	n = 35	n = 26	n = 20
ЛСБ, мкг / мл	29,3 (23,2; 58,1) ^{***, #}	41,1 (28,2; 60,1) ^{*, #}	73,5 (36,6; 85,0) ^{*, **, #}	18,6 (15,2; 20,5)
sCD14-ST, пг / мл	2 613 (1 882; 2 930) ^{***, #}	3 181 (2 799; 3420) ^{*, **, #}	3 670 (3 305; 4 113) ^{*, **, #}	218 (80; 292)
СРБ, мг/л	38,0 (18,35; 57,85) ^{***, #}	56,3 (34,9; 117,0) ^{*, **, #}	45,25 (27,9; 80,0) ^{*, **, #}	0,5 (0,3; 0,9)
Ферритин, мкг / л	223,00 (138,0; 386,0) ^{*, #}	241,00 (112,0; 564,0) ^{*, #}	493,00 (236,0; 797,0) ^{*, **, #}	164,00 (111,0; 218,0)

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

Note: The table shows quantitative (Me [Q1; Q3]) characteristics. The differences between the groups were identified using the Mann – Whitney test; *, indicates significance of the differences ($p < 0.001$) from the control group; **, indicates significance of the differences ($p < 0.05$) from the 1st group; ***, indicates significance of the differences ($p < 0.05$) from the 2nd group; #, indicates significance of the differences ($p < 0.05$) from the 3rd group.

шего образования Российской Федерации (Симферополь) 15.04.21. Перед началом исследования все пациенты, у которых отмечена средняя тяжесть течения заболевания, подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и сбор данных. При тяжелом и критическом течении заболевания письменное добровольное информированное согласие получено от родственников или других законных представителей пациента.

Исследование уровней ЛСБ и пресепсина производилось в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Результаты

Результаты проведенных лабораторных исследований представлены в табл. 2. У всех больных НКИ, поступивших на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение всех изучаемых параметров, что отражает состояние ЛСС и системного воспале-

ния у пациентов с поражением легких вирусом SARS-CoV-2.

Из табл. 2 также следует, что наивысшие показатели ЛСБ, sCD14-ST и ферритина зарегистрированы в 3-й клинической группе, в то время как наивысшее значение СРБ – 56,3 (34,9; 117,0) мг / л – отмечено у больных 2-й группы, что достоверно выше таковых в 3-й и 1-й клинических группах.

При проведении корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r) установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями ЛСБ и ферритина во 2-й группе ($r = 0,860$; $p < 0,05$). Также установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями ЛСБ и sCD14-ST во 2-й ($r = 0,523$; $p < 0,05$) и 3-й ($r = 0,748$; $p < 0,05$) группах.

Обсуждение

В случаях драматического течения НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также при развитии неуправляемого т. н. «цитокинового шторма», отсутствии ответа на проводимую терапию, приводящих в конечном итоге к летальному исходу, требуется глубокое изучение не только свойств самого вируса, но и адъювантов взаимодействия «вирус-хозяин». Потенциально одним

из таких факторов может являться ЛПС грамотрицательных бактерий. Известно, что патологические эффекты ЛПС проявляются при его чрезмерном воздействии на эффекторные клетки (клетки моноцитарно-макрофагального ряда, нейтрофилы) и нарушении барьеров и механизмов его нейтрализации [13, 14].

При инфекции SARS-CoV-2 создаются все условия для проявления патологических эффектов ЛПС вследствие поражения естественных для ЛПС барьеров, каковыми являются кишечник и печень [14]. Кроме того, усиленная транслокация ЛПС через поврежденный кишечник может быть обусловлена и нерациональным применением антибактериальных препаратов, которые приводят к гибели грамотрицательной флоры кишечника.

По данным проведенных исследований установлено существенное возрастание концентрации ЛСБ на этапе поступления больных на стационарное лечение, находящееся в прямой зависимости от степени тяжести течения заболевания. При этом наибольшая концентрация данного белка отмечена у больных 3-й группы, у которых в дальнейшем зарегистрирован летальный исход.

Известно, что ЛСБ является первым и важнейшим белком организма, который распознает ЛПС [15]. ЛСБ также называют маркером кишечной проницаемости для ЛПС, что при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 является отражением поражения кишечного гематологического барьера [16–18]. Повышение уровня ЛСБ зарегистрировано также у пациентов с COVID-19 *H. Hoel et al.* (2021). При этом наибольшие уровни ЛСБ установлены у пациентов с поражением сердца и коррелировали с уровнями *NT-pro-BN*, *IL-18* и *IL-1RA* [19].

ЛСБ относится к острофазным белкам, основная роль которого заключается в доставке связанного ЛПС к гликопротеину CD14, который является корецептором *Toll*-подобного рецептора 4-го типа (TLR4) и адаптерного белка MD2 [20].

CD14 имеет 2 формы: мембраносвязанный CD14 (mCD14) и растворимый CD14 (sCD14). mCD14 имеет высокое сродство к ЛПС и в основном экспрессируется на клеточной поверхности моноцитарно-макрофагальных, дендритных клетках и незначительно – на поверхности нейтрофилов [21]. sCD14 существует в сыворотке, спинномозговой и других жидкостях организма, обеспечивая ЛПС-чувствительность таких клеток, как эпителиальные и эндотелиальные, которые, как известно, не экспрессируют CD14 [22, 23]. Растворимые формы CD14 (sCD14) могут секретироваться активированными клетками, которые высвобождают CD14 за счет протеиназа-зависимого (48 кДа) или независимого (55 кДа) шеддинга. sCD14 расщепляется катепсином D и другими протеазами в плазме [24], N-концевые фрагменты 13 кДа составляют подтип sCD14 (sCD14-ST), который недавно назван пресепсином [25]. Пресепсин высвобождается в кровоток после активации провоспалительного сигнала при контакте клеток с инфекционными агентами [26].

При изучении содержания пресепсина у больных с SARS-CoV-2 установлено, что данный биомаркер

может помочь идентифицировать пациентов, у которых возможно не только более тяжелое, затяжное течение, но и отмечается более высокий риск летального исхода [27, 28]. При прогнозировании тяжести заболевания уровень пресепсина не имел значения [29].

Полученные данные свидетельствуют о повышении уровня пресепсина в плазме крови, которое находится в прямой зависимости от тяжести течения заболевания и концентрации ЛСБ. Изменения указанных маркеров свидетельствуют о том, что при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 отмечается высокая транслокация ЛПС из кишечного компартмента в системный кровоток, приводящая к образованию тройного комплекса ЛПС + ЛСБ + CD14. Данный комплекс симультанно с вирусом воздействует на TLR4 клеток моноцитарно-фагоцитарного ряда, что приводит в конечном итоге к активации NF- κ B с последующим синтезом провоспалительных цитокинов и развитием т. н. «цитокинового шторма». С другой стороны, растворимая форма CD14 рецептора и ЛСБ способствуют провоспалительному ответу эндотелия сосудов на ЛПС, хотя справедливости ради следует отметить, что высокие дозы ЛПС могут приводить к прямой активации TLR4 без CD14-рецепторов [30]. Необходимо отметить, что в эндотелиальных клетках ЛСБ способствует активации других ЛПС-связывающих рецепторов [31].

Воздействие ЛПС на эндотелиальные клетки приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая заключается в вазодилатации за счет повышения индуцибельной NO-синтазы и концентрации NO [32], увеличению сосудистой проницаемости за счет деполимеризации актина, фосфолирования сосудистого миозина, что приводит к ретракции эндотелиоцитов и каспаза-опосредованного расщепления соединительных белков [33]. ЛПС увеличивает экспрессию на эндотелиоцитах молекул клеточной адгезии E-селектина, интегринах, ICAM-1, VCAM-1 [34], изменяет свойства эндотелиального барьера в прокоагулянтную сторону за счет снижения экспрессии таких антикоагулянтных молекул, как тромбомодулин, и повышения уровня тканевого тромбопластина [35].

Отражение в данной работе также нашла мысль о том, что при повреждении кишечного барьера и транслокации микробных продуктов может усиливаться системное воспаление [36]. Несмотря на то, что корреляционные связи между повышенными уровнями ЛСБ, пресепсина и СРБ у больных клинических групп были неоднозначны, значимая функциональная взаимосвязь выявлена между ЛПС связывающими системами и уровнем ферритина. При COVID-19 повышение в крови концентрации ферритина может быть связано как с активной его секрецией гепатоцитами и макрофагами при развитии острого воспаления, так и в результате гибели данных клеток из-за пироптоза и ферроптоза [37, 38]. Печень является важнейшим барьером, элиминирующим ЛПС из портального кровотока. Поэтому вирус-ассоциированное и ЛПС-индуцированное поражение печени не может не отражаться на состоянии как ЛСС, так и на уровне ферритина в системном кровотоке.

Необходимо отметить, что современные научные данные позволяют взглянуть на выявленные в данном исследовании изменения ЛСБ и sCD14-ST не только как на факторы патогенеза острого воспаления у больных COVID-19, но и как на механизмы адаптации в условиях патологии. Так, при высокой концентрации sCD14-ST и LBP может подавляться ответ на ЛПС за счет конкурентного удаления ЛПС из mCD14 на поверхности макрофагальных клеток [39]. Известна также возможность CD14 способствовать разрешению воспаления за счет вовлечения белка-шаперона Grp78 из семейства белков теплового шока HSP70, который создает индуцибельный дефицит TLR4 за счет интернализации последнего внутрь клеток, тем самым подавляя выработку провоспалительных цитокинов [40].

Полученные данные косвенно свидетельствуют о повышенном уровне циркулирующего в системном кровотоке ЛПС, в связи с этим при тяжелом течении COVID-19 рекомендуется дополнить основную терапию препаратами, влияющими на природные барьеры для ЛПС (пробиотики, муко- и гастропротекторы), а также использовать методы элиминации ЛПС из системного кровотока.

Таким образом, углубленное изучение состояния ЛПС-связывающих систем в будущем может явиться ключом к более эффективной коррекции патогенетических механизмов развития локального и системного воспаления при тяжелом течении вирусных инфекций.

Ограничениями данной работы являлись отсутствие мониторинга за динамикой ЛСС у больных COVID-19 и изучения состояния ЛПС-рецепторов на клетках-мишенях.

Заключение

Показано, что у больных COVID-19 с поражением легких при поступлении на стационарный этап лечения выявлено значительное повышение концентрации в крови ЛСБ и пресепсина, находящихся в прямой зависимости от степени тяжести течения заболевания. Наибольший их уровень отмечен у пациентов, которые в дальнейшем скончались. При тяжелом течении поражения легких, вызванного вирусом SARS-CoV-2, установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями ЛСБ и sCD14-ST. У больных COVID-19 с поражением легких всех клинических групп выявлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями ЛСБ и пресепсина, с одной стороны, и уровнем ферритина — с другой. Пресепсин, ЛСБ и ферритин являются важными прогностическими маркерами тяжелого течения поражения легких, вызванного вирусом SARS-CoV-2, и риска летального исхода на ранних этапах госпитального лечения.

Литература

- Worldmeter. COVID-19 coronavirus pandemic. Last updated: August 07, 2021, 21:37 GMT. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Accessed: August 07, 2021].
- Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 2020; 16 (5): e1008536. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008536.
- 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.
- 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.
- Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368 (6490): 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.
- 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.
- Cañadas O., Keough K.M., Casals C. Bacterial lipopolysaccharide promotes destabilization of lung surfactant-like films. *Biophys J.* 2011; 100 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.11.028.
- Wang C., Xu J., Yang L. et al. 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.
- Конев Ю.В. Роль эндотоксина (ЛПС) в патогенезе метаболического синдрома и атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; (11): 11–22. Доступно на: [https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-lps-v-patogeneze-metabolicheskogo-sindroma-i-ateroskleroza?](https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-lps-v-patogeneze-metabolicheskogo-sindroma-i-ateroskleroza) [Дата обращения: 12.08.2021].
- Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42 (2): 145–151. DOI: 10.1016/j.cyt.2008.01.006.
- Petruk G., Puthia M., Petrlova J. et al. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J. Mol. Cell Biol.* 2020; 12 (12): 916–932. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa067.
- Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshev A.V. et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Hum. Physiol.* 2019; 45 (3): 337–341. DOI: 10.1134/S036211971903006X.
- Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А. и др. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе. *Физиология человека.* 2019; 45 (5): 543–551. DOI: 10.1134/S0131164619050138.
- Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал.* 1988; 69 (5): 353–358. DOI: 10.17816/kazmj98450.
- Schumann R.R., Leong S.R., Flagg G.W. et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science.* 1990; 249 (4975): 1429–1431. DOI: 10.1126/science.2402637.
- Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003; 125 (4): 1011–1017. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.
- Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–435. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30083-2.
- Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- Hoel H., Heggelund L., Reikvam D.H. et al. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J. Intern. Med.* 2021; 289 (4): 523–531. DOI: 10.1111/joim.13178.
- da Silva Correia J., Soldau K., Christen U. et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex. Transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (24): 21129–21135. DOI: 10.1074/jbc.M009164200.
- Landmann R., Zimmerli W., Sansano S. et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J. Infect. Dis.* 1995; 171 (3): 639–644. DOI: 10.1093/infdis/171.3.639.

22. Triplette M., Sigel K.M., Morris A. et al. Emphysema and soluble CD14 are associated with pulmonary nodules in HIV-infected patients: implications for lung cancer screening. *AIDS*. 2017; 31 (12): 1715–1720. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001529.

23. Tan Y., Kagan J.C. A cross-disciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide. *Mol. Cell*. 2014; 54 (2): 212–223. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.012.

24. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 937–939. DOI: 10.1515/CCLM.2011.145.

25. Mussap M., Noto A., Fravega M., Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (Suppl. 2): 12–14. DOI: 10.3109/14767058.2011.601923.

26. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990; 249 (4975): 1431–1433. DOI: 10.1126/science.1698311.

27. Zaninotto M., Mion M.M., Cosma C. et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 507: 161–163. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.020.

28. Bowman E.R., Cameron C.M.A., Avery A. et al. Levels of soluble CD14 and tumor necrosis factor receptors 1 and 2 may be predictive of death in severe coronavirus disease 2019. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (5): 805–810. DOI: 10.1093/infdis/jiaa744.

29. Kocyigit A., Sogut O., Durmus E. et al. Circulating furin, IL-6, and presepsin levels and disease severity in SARS-CoV-2-infected patients. *Sci. Prog.* 2021; 104 (2, Suppl.): 368504211026119. DOI: 10.1177/00368504211026119.

30. Lloyd-Jones K.L., Kelly M.M., Kubes P. Varying importance of soluble and membrane CD14 in endothelial detection of lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 2008; 181 (2): 1446–1453. DOI: 10.4049/jimmunol.181.2.1446.

31. Dunzendorfer S., Lee H.K., Soldau K., Tobias P.S. TLR4 is the signaling but not the lipopolysaccharide uptake receptor. *J. Immunol.* 2004; 173 (2): 1166–1170. DOI: 10.4049/jimmunol.173.2.1166.

32. Morikawa A., Koide N., Kato Y. et al. Augmentation of nitric oxide production by gamma interferon in a mouse vascular endothelial cell line and its modulation by tumor necrosis factor alpha and lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 2000; 68 (11): 6209–6214. DOI: 10.1128/IAI.68.11.6209-6214.2000.

33. Yuan S.Y. Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 39 (4–5): 213–223. DOI: 10.1016/s1537-1891(03)00010-7.

34. Ulbrich H., Eriksson E.E., Lindbom L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24 (12): 640–647. DOI: 10.1016/j.tips.2003.10.004.

35. Pawlinski R., Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (5, Suppl.): S293–297. DOI: 10.1097/01.ccm.0000128445.95144.b8.

36. Brenchley J.M., Douek D.C. Microbial translocation across the GI tract. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 149–173. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001.

37. Dahan S., Segal G., Katz I. et al. Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: a fatal correlation. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (8): 494–500. Available at: https://www.researchgate.net/publication/343770457_Ferritin_as_a_Marker_of_Severity_in_COVID-19_Patients_A_Fatal_Correlation [Accessed: August 12, 2021].

38. Park E., Chung S.W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (11): 822. DOI: 10.1038/s41419-019-2064-5.

39. Zanoni I., Granucci F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3: 32. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00032.

40. Qin K., Ma S., Li H. et al. GRP78 impairs production of lipopolysaccharide-induced cytokines by interaction with CD14. *Front. Immunol.* 2017; 8: 579. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00579.

Поступила: 17.08.21
Принята к печати: 09.02.22

References

1. Worldmeter. COVID-19 coronavirus pandemic. Last updated: August 07, 2021, 21:37 GMT. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Accessed: August 07, 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. 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.

7. Cañadas O., Keough K.M., Casals C. Bacterial lipopolysaccharide promotes destabilization of lung surfactant-like films. *Biophys J.* 2011; 100 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.11.028.

8. Wang C., Xu J., Yang L. et al. 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.

9. Konev Yu.V. [The role of endotoxin (LPS) in the pathogenesis of metabolic syndrome and atherosclerosis]. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012; (11): 11–22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotoksina-lps-v-patogeneze-metabolicheskogo-sindroma-i-ateroskleroza>? (in Russian).

10. Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008; 42 (2): 145–151. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.01.006.

11. Petruk G., Puthia M., Petrlova J. et al. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J. Mol. Cell Biol.* 2020; 12 (12): 916–932. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa067.

12. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshev A.V. et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Hum. Physiol.* 2019; 45 (3): 337–341. DOI: 10.1134/S036211971903006X.

13. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A. et al. [Prognostic significance of indicators of systemic endotoxemia in atherogenesis]. *Fiziologiya cheloveka*. 2019; 45 (5): 543–551. DOI: 10.1134/S0131164619050138 (in Russian).

14. Yakovlev M.Y. [The role of intestinal microflora and insufficiency of the liver barrier function in the development of endotoxemia and inflammation]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 1988; 69 (5): 353–358. DOI: 10.17816/kazmj98450 (in Russian).

15. Schumann R.R., Leong S.R., Flagg G.W. et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*. 1990; 249 (4975): 1429–1431. DOI: 10.1126/science.2402637.

16. Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003; 125 (4): 1011–1017. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.

17. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–435. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30083-2.

18. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.

19. Hoel H., Heggelund L., Reikvam D.H. et al. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J. Intern. Med.* 2021; 289 (4): 523–531. DOI: 10.1111/joim.13178.

20. da Silva Correia J., Soldau K., Christen U. et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex. Transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (24): 21129–21135. DOI: 10.1074/jbc.M009164200.

21. Landmann R., Zimmerli W., Sansano S. et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J. Infect. Dis.* 1995; 171 (3): 639–644. DOI: 10.1093/infdis/171.3.639.
22. Triplette M., Sigel K.M., Morris A. et al. Emphysema and soluble CD14 are associated with pulmonary nodules in HIV-infected patients: implications for lung cancer screening. *AIDS.* 2017; 31 (12): 1715–1720. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001529.
23. Tan Y., Kagan J.C. A cross-disciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide. *Mol. Cell.* 2014; 54 (2): 212–223. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.012.
24. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 937–939. DOI: 10.1515/CCLM.2011.145.
25. Mussap M., Noto A., Fravega M., Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (Suppl. 2): 12–14. DOI: 10.3109/14767058.2011.601923.
26. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science.* 1990; 249 (4975): 1431–1433. DOI: 10.1126/science.1698311.
27. Zaninotto M., Mion M.M., Cosma C. et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 161–163. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.020.
28. Bowman E.R., Cameron C.M.A., Avery A. et al. Levels of soluble CD14 and tumor necrosis factor receptors 1 and 2 may be predictive of death in severe coronavirus disease 2019. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (5): 805–810. DOI: 10.1093/infdis/jiaa744.
29. Kocyigit A., Sogut O., Durmus E. et al. Circulating furin, IL-6, and presepsin levels and disease severity in SARS-CoV-2-infected patients. *Sci. Prog.* 2021; 104 (2, Suppl.): 368504211026119. DOI: 10.1177/00368504211026119.
30. Lloyd-Jones K.L., Kelly M.M., Kubes P. Varying importance of soluble and membrane CD14 in endothelial detection of lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 2008; 181 (2): 1446–1453. DOI: 10.4049/jimmunol.181.2.1446.
31. Dunzendorfer S., Lee H.K., Soldau K., Tobias P.S. TLR4 is the signaling but not the lipopolysaccharide uptake receptor. *J. Immunol.* 2004; 173 (2): 1166–1170. DOI: 10.4049/jimmunol.173.2.1166.
32. Morikawa A., Koide N., Kato Y. et al. Augmentation of nitric oxide production by gamma interferon in a mouse vascular endothelial cell line and its modulation by tumor necrosis factor alpha and lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 2000; 68 (11): 6209–6214. DOI: 10.1128/IAI.68.11.6209-6214.2000.
33. Yuan S.Y. Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 39 (4–5): 213–223. DOI: 10.1016/s1537-1891(03)00010-7.
34. Ulbrich H., Eriksson E.E., Lindbom L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24 (12): 640–647. DOI: 10.1016/j.tips.2003.10.004.
35. Pawlinski R., Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (5, Suppl.): S293–297. DOI: 10.1097/01.ccm.0000128445.95144.b8.
36. Brenchley J.M., Douek D.C. Microbial translocation across the GI tract. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 149–173. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001.
37. Dahan S., Segal G., Katz I. et al. Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: a fatal correlation. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (8): 494–500. Available at: https://www.researchgate.net/publication/343770457_Ferritin_as_a_Marker_of_Severity_in_COVID-19_Patients_A_Fatal_Correlation [Accessed: August 12, 2021].
38. Park E., Chung S.W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (11): 822. DOI: 10.1038/s41419-019-2064-5.
39. Zanon I., Granucci F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3: 32. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00032.
40. Qin K., Ma S., Li H. et al. GRP78 impairs production of lipopolysaccharide-induced cytokines by interaction with CD14. *Front. Immunol.* 2017; 8: 579. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00579.

Received: August 17, 2021

Accepted for publication: February 09, 2022

Информация об авторах / Author Information

Яцков Игорь Анатольевич — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 709-40-15; e-mail: egermd@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5486-7262>)

Igor A. Yatskov, Assistant, Department of Internal Medicine No.2, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 709-40-15; e-mail: egermd@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5486-7262>)

Белоглазов Владимир Алексеевич — д. м. н., заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 733-58-81; e-mail: biloglazov@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>)

Vladimir A. Beloglazov, Doctor of Medicine, Head of the Department of Internal Medicine No.2, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 733-58-81; e-mail: biloglazov@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>)

Кубышкин Анатолий Владимирович — д. м. н., заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 028-01-11; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>)

Anatoly V. Kubyshkin, Doctor of Medicine, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 028-01-11; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>)

Николаева Анна Павловна — д. м. н., профессор кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 111-71-97; e-mail: anna-anna888@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-7209>)

Anna P. Nikolaeva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine No.2, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 111-71-97; e-mail: anna-anna888@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-7209>)

Зяблицкая Евгения Юрьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 743-48-10; e-mail: evgu79@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>)

Evgeniya Yu. Zyablitskaya, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Central Research Laboratory, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 743-48-10; e-mail: evgu79@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>)

Куницкая Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии

имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 055-07-26; e-mail: julia_kun@ukr.net (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3900-1671>)
Julia E. Kunitskaya, Junior Researcher, Central Research Laboratory, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 055-07-26; e-mail: julia_kun@ukr.net (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3900-1671>)

Лавренчук Эльзара Наильевна – заведующая инфекционным отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко»; тел.: (978) 585-85-02; e-mail: ordarulit21@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5461-5391>)
Elzara N. Lavrenchuk, Head of Infectious Diseases Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea “N.A.Semashko Republican Clinical Hospital”; tel.: (978) 585-85-02; e-mail: ordarulit21@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5461-5391>)

Участие авторов

Яцков И.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала

Белоглазов В.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста

Кубышкин А.В. – написание текста

Николаева А.П. – написание текста

Зяблицкая Е.Ю. – сбор и обработка материала, статистический анализ

Куницкая Ю.Е. – сбор и обработка материала, редактирование текста

Лавренчук Э.Н. – сбор и обработка материала.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Yatskov I.A. – research concept and design, material collection and processing

Beloglazov V.A. – research concept and design, writing the text

Kubyshkin A.V. – writing the text

Nikolaeva A.P. – writing the text

Zyablitskaya E.Yu. – collection and processing of the material, statistical analysis

Kunitskaya Y.E. – collection and processing of the material, editing the text

Lavrenchuk E.N. – collection and processing of the material

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and took responsibility for the integrity of all parts of the article.