

ДИНАМИКИ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ СЕМЕЙСТВА IL-6, АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Радаева О.А.¹, Симбирцев А.С.^{2,3}, Костина Ю.А.¹, Негоднова Е.В.¹,
Бесшейнов Д.Д.¹, Машнина С.В.¹, Еремеев В.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

² ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. COVID-19 является мультисистемным заболеванием, однако масштабы последствий SARS-CoV-2 инфицирования в настоящее время недостаточно изучены, особенно у лиц с метаболическими нарушениями. Цель исследования – изучить особенности изменения уровней цитокинов семейства IL-6 (IL-6 и sIL-6, LIF и sLIFr), адипонектина и лептина в течение 360 дней после SARS-CoV-2 инфицирования у пациентов с метаболическим синдромом (МС) для выделения иммунопатогенетических особенностей в зависимости от вакцинации для профилактики COVID-19 в анамнезе.

Для достижения поставленной цели были сформированы группы пациентов: 1) больные с МС, которые перенесли COVID-19 (КТ-1-2) через 6-12 месяцев после полной вакцинации векторной вакциной (32 человека); 2-я группа – пациенты с МС, которые перенесли COVID-19 (КТ-1-2) без вакцинации в анамнезе (29 человек). Группа контроля – условно здоровые лица без МС: 3) вакцинированные и 4) невакцинированные, также перенесшие COVID-19.

Определение IL-6 и sIL-6, LIF и sLIFr, лептина и адипонектина, NO, ADMA, SDMA проводили методом ИФА. У пациентов с МС выявлены изменения цитокиновой регуляции в сторону провоспалительных реакций (рост уровня IL-6 в крови, повышение лептина), что наиболее выражено при МС в первые 30 дней постковидного периода, но с сохранением ряда изменений в течение 12 месяцев наблюдения (например, повышение в крови концентрации лептина). Вакцинация для профилактики COVID-19 снижает степень выраженности эффектов действия провоспалительного звена в системах sIL-6r/IL-6 и лептин/адипонектин в сторону протективного адипонектина, но не отменяет стойкого повышения лептина. В рамках представленных результатов не выявлено негативных отличия в группе однократно вакцинированных лиц с МС в рамках анализируемых звеньев цитокиновой регуляции

Адрес для переписки:

Радаева Ольга Александровна
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет имени
Н.П. Огарева»
430000, Россия, г. Саранск, ул. Ульянова, 26а.
Тел./факс: 8 (8342) 3-21-98.
E-mail: radaevamed@mail.ru

Address for correspondence:

Radaeva Olga A.
N. Ogarev National Research Mordovia State University
430000, Russian Federation, Saransk, Ulyanov str., 26a.
Phone/fax: 7 (8342) 3-21-98.
E-mail: radaevamed@mail.ru

Образец цитирования:

О.А. Радаева, А.С. Симбирцев, Ю.А. Костина,
Е.В. Негоднова, Д.Д. Бесшейнов, С.В. Машнина,
В.В. Еремеев «Динамики уровней цитокинов семейства
IL-6, адипонектина и лептина в постковидном
периоде у пациентов с метаболическим синдромом»
// Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,
№ 4. С. 505-514.
doi: 10.46235/1028-7221-1174-COT
© Радаева О.А. и соавт., 2022

For citation:

O.A. Radaeva, A.S. Simbirtsev, Kostina Yu.A.,
E.V. Negodnova, D.D. Besheyenov, S.V. Mashnina,
V.V. Ereemeev “Cytokines of the IL-6 family, adiponectin
and leptin levels in patients with metabolic syndrome during
the post-COVID period”, Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4,
pp. 505-514.
doi: 10.46235/1028-7221-1174-COT
DOI: 10.46235/1028-7221-1174-COT

МС в течение 1 года после COVID-19. Проведенный однофакторный, а далее многофакторный корреляционный анализ содержания в сыворотке крови sIL-6r/IL-6, LIF/ sLIFr, адипонектина и лептина с уровнями вазоактивных веществ (NO, ADMA и SDMA), гликированным гемоглобином, ЛПНП определил: рост отношения sIL-6r/IL-6 выступает независимым фактором снижения NO ($r = 0,74$, $p < 0,01$); увеличение sLIFr положительно коррелирует с повышением гликированного гемоглобина ($r = 0,69$, $p < 0,01$) и независимая связь с ростом ADMA ($r = 0,82$, $p < 0,001$), лептин (в указанной модели) – независимый фактор увеличения ЛПНП ($r = 0,69$, $p < 0,05$).

Изучение влияния «предковидных» модифицируемых факторов, в частности вакцинации, в аспекте снижения вероятности прогрессирования ранее существующих хронических заболеваний (артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета) у лиц с МС после перенесенного COVID-19 является актуальным и имеет перспективы внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: IL-6, sIL-6, LIF, sLIFr, адипонектин, лептин, метаболический синдром, постковид, COVID-19, вакцинация

CYTOKINES OF THE IL-6 FAMILY, ADIPONECTIN AND LEPTIN LEVELS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DURING THE POST-COVID PERIOD

Radaeva O.A.^a, Simbirtsev A.S.^{b,c}, Kostina Yu.A.^a, Negodnova E.V.^a, Besheynov D.D.^a, Mashnina S.V.^a, Ereemeev V.V.^a

^a N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

^b State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. COVID-19 is a multisystem disease, but the extent of its consequences is currently poorly understood, especially in the persons with metabolic disorders. The aim of the present study was to evaluate the special changes in the cytokines of IL-6 family (IL-6 and sIL-6, LIF and sLIFr), adiponectin and leptin within 360 days after SARS-CoV-2 infection in the patients with metabolic syndrome (MetS), to discern features of immunopathogenesis depending on previous vaccination against COVID-19.

We have classified the patients in two groups: (1) patients with MetS who underwent COVID-19 6-12 months after full-course vaccination with a vector vaccine ($n = 32$); (2) patients with MetS who underwent COVID-19 without story of vaccination ($n = 29$). Control group included conditionally healthy individuals without MetS: (3) vaccinated, and (4) non-vaccinated, who also had COVID-19. The levels of IL-6 and sIL-6, LIF and sLIFr, leptin and adiponectin, NO, ADMA, SDMA were determined by ELISA technique.

In patients with MetS, changes in cytokine regulation towards proinflammatory reactions were revealed (an increase in blood IL-6 and leptin levels), which was most pronounced in MetS within first 30 days post-COVID, but with a number of changes which remained for 12 months (e.g., increased leptin concentration in blood). Vaccination against COVID-19 reduced the severity of pro-inflammatory changes in the sIL-6r/IL-6 and leptin/adiponectin systems towards protective adiponectin. However, the persistent increase in leptin was not canceled. When interpreting these results, no negative differences were revealed in the group of once vaccinated individuals with MetS, concerning the mentioned cytokine regulations of MetS over 1 year after COVID-19. The univariate, and then multifactorial correlation analysis between serum contents of sIL-6r/IL-6, LIF/ sLIFr, adiponectin and leptin and the levels of vasoactive substances (NO, ADMA and SDMA), glycated hemoglobin, LDL has shown that the increased ratio of sIL-6r/IL-6 is an independent factor for the NO reduction of ($r = 0.74$, $p < 0.01$); an increase in sLIFr positively correlates with increase in glycated hemoglobin ($r = 0.69$, $p < 0.01$), and an association with increase of ADMA ($r = 0.82$, $p < 0.001$), leptin (in this model) are shown to be an independent factor of LDL increase ($r = 0.69$, $p < 0.05$).

Influence of «pre-COVID» modifiable factors, in particular, vaccination, is relevant in terms of reducing the likelihood of progression of pre-existing chronic diseases (hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus) in the persons with MetS after COVID-19 and has prospects for implementation into clinical practice.

Keywords: IL-6, sIL-6, LIF, sLIFr, adiponectin, leptin, metabolic syndrome, post covid, COVID-19, vaccination

Введение

Проблема постковидного синдрома, «лонгко-вида» и ряда особенностей течения хронических заболеваний пациентов после перенесенного COVID-19 привлекают внимание исследователей во всем мире. Несмотря на то, что острые симптомы и стратегии ведения пациентов с COVID-19 хорошо документированы, миллионы людей во всем мире испытывают длительный и изнурительный спектр симптомов, который, как сообщается, длится месяцы и даже годы [7]. Опубликованы данные демонстрирующие, что вероятность развития дополнительных патологических состояний после SARS-CoV-2 инфицирования выше у лиц с избыточной массой тела/ожирением и с сахарным диабетом [9]. Важно отметить потенциальное патогенетическое значение изменения цитокиновой регуляции основных компонентов метаболического синдрома после SARS-CoV-2 инфицирования за счет цитокинового дисбаланса в острый период COVID-19. Так необходимо выделить значимость изучения у пациентов с метаболическим синдромом (МС) роли в постковидном периоде адипоцитокинов, к которым на сегодняшний день можно отнести как представителей семейства IL-6, так и классические: адипонектин и лептин.

COVID-19 является мультисистемным заболеванием, однако масштабы последствий SARS-CoV-2 инфицирования в настоящее время недостаточно изучены, особенно у лиц с метаболическими нарушениями. Ранние сообщения указывают на то, что для обеспечения эффективной и реабилитационной поддержки пациентов и восстановления качества жизни/функционального статуса данной категории пациентов необходимы междисциплинарные исследования, объединяющие фундаментальные (иммунопатогенетические) и клинические данные о постковидном периоде [1]. Необходимо изучить влияние «предковидных» модифицируемых факторов, в частности вакцинации, в аспекте снижения вероятности прогрессирования ранее существующих хронических заболеваний (артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, сахарного диабета (СД)) после перенесенного COVID-19.

Цель исследования – изучить особенности изменения уровней цитокинов семейства IL-6 (IL-6 и sIL-6, LIF и sLIFr), адипонектина и лептина в течение 360 дней после SARS-CoV-2 инфицирования у пациентов с МС для выделения иммунопатогенетических особенностей в зависимости от вакцинации для профилактики COVID-19 в анамнезе.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были сформированы 2 группы пациентов из базы данных, включающих пациентов с МС для динамического анализа цитокиновых звеньев патогенеза (сформирована в феврале 2021 года, содержит информацию о 440 пациентов). 1-я группа: больные с МС, которые перенесли COVID-19 (КТ-1-2) через 6-12 месяцев после полной вакцинации векторной вакциной (32 человека); 2-я группа – пациенты с МС, которые перенесли COVID-19 (КТ-1-2) без вакцинации в анамнезе (29 человек). Критерии включения пациентов в исследование: 1965-1970 годы рождения, МС (АГ 2-я степень, 2-я стадия, ожирение 1-й степени, СД 2-го типа с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью), гипотензивная терапия – иАПФ (с достижением «целевого АД»), прием препаратов из группы статинов и метформин с достижением «целевых» уровней ЛПНП и гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%, подписание пациентом информированного согласия, диагноз COVID-19 выставлен в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 с учетом данных ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 и определения IgM/IgA и IgG к SARS-CoV-2 в динамике. Критерии исключения: ассоциированные клинические состояния (инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, острое / транзиторное нарушение мозгового кровообращения и др.), СД 1-го типа, аллергические / аутоиммунные заболевания, психические заболевания. Группы сравнения (3-й и 4-й группы) составили пациенты сопоставимые по возрасту и полу без признаков МС, сердечно-сосудистых, эндокринных и иных аутоиммунных/аллергических заболеваний: 3 группа – вакцинированные лица которые перенесли COVID-19 (КТ-1-2) через 6-12 месяцев после полной вакцинации векторной вакциной (19 человека), 4-я группа – без вакцинации в анамнезе (15 человек).

В 1-й группе (МС и вакцинация) и 3-й группе (условно здоровые и вакцинация) до и через 21 после введения 2 компонента «Гам-Ковид-Вак», а также в всех группах через 10, 30, 180, 360 дней после клиничко-лабораторного выздоровления пациентов (два отрицательных результата ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2), проводился забор крови до 9:00 натощак. Сыворотку хранили при температуре -30°. Определение IL-6 и sIL-6, LIF и sLIFr, лептина и адипонектин, NO, ADMA, SDMA проводили методом ИФА на базе кафедры

иммунологии, микробиологии, вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии (лаборатория иммуноферментного анализа — лицензия № 13.01.04. 0001. Л.000005.06.11, бессрочная), с использованием иммуноферментного анализатора Personal Lab TM (Adaltis, Италия). Применяли Nycocard HbA1c тест-системы для определения HbA1c.

Проводился анализ результатов дополнительного диспансерного наблюдения пациентов для сопоставления лабораторных и клинических характеристик

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Stat Soft Statistica 13.5. Данные представлены в виде медианы (Me) и персентилей ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Распределение данных отличалось от распределения Гаусса–Лапласа, что обосновало при сравнении зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, несвязанных выборок — критерий Манна–Уитни. Использовали построение регрессионной модели Кокса с применением однофакторного и многофакторного анализов.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики содержания представителей семейства IL-6 в сыворотке крови больных с МС в период после COVID-19 определил в группе ранее вакцинированных (за 6 месяцев до SARS-CoV-2 инфицирования) рост ($p < 0,01$) уровня IL-6 к 10-му дню после клиничко-лабораторного выздоровления на 18% (95% ДИ [12–24]%) при сопоставлении с данными доинфекционного периода (перед и после введения векторной вакцины для профилактики COVID-19) и снижение к 30-му дню до уровней доинфекционного периода (без изменения количественных характеристик sIL-6r) (табл. 1). Схожая тенденция содержания в крови IL-6 у пациентов с МС без вакцинации к 10-му дню после выздоровления, но на фоне роста в сыворотке крови sIL-6r ($p < 0,001$) и с восстановлением уровня IL-6 до показателей доинфекционного периода к 180-му дню после выздоровления (табл. 2). В группе здоровых вакцинированных (табл. 3) в сыворотке крови зарегистрированы более низкие концентрации IL-6 и sIL-6r как до SARS-CoV-2 инфицирования ($p < 0,001$), так и в постковидном периоде при сравнении с больными с МС и вакцинацией в анамнезе ($p < 0,001$), но направление изменения содержания данных цитокинов в постковидном периоде совпадало с группой привитых пациентов с МС: рост IL-6 к 10-му дню ($p < 0,001$) со снижением к 30-му дню без динамики sIL-6.

В системе LIF и его растворимого рецептора sLIFr, относящихся к системе IL-6, также обнаружены значимые отличия между анализируемыми группами. У пациентов с МС, которые были вакцинированы, зарегистрирован рост LIF в сыворотке крови после COVID-19 в интервале от 10 до 180 дня после клиничко-лабораторного выздоровления, снижение к 1 году до уровней доинфекционного периода (табл. 1). Не вакцинированные пациенты с МС характеризуется идентичными количественными и качественными характеристиками изменения содержания LIF в крови, но с сохранением более высоких концентраций данного цитокина и через 1 год при сравнении с данными до SARS-CoV-2 инфицирования ($p < 0,05$) (табл. 2). Важно отметить, что в обеих группах больных с МС отмечается увеличением в постковидном периоде концентрации sLIFr, которое сохраняется в течение 12 месяцев после клиничко-лабораторного выздоровления. Лица группы сравнения (условно здоровые вакцинированные пациенты) в постковидном периоде: без динамики уровней LIF в сыворотке периферической крови и с кратковременным ростом sLIFr (восстановление количественных характеристик к доинфекционному уровню в период от 10 до 30 дней) (табл. 3).

Вне зависимости от вакцинации у пациентов с МС повышается уровень лептина после перенесенного COVID-19 с сохранением достоверных отличий через 12 месяцев при сопоставлении с данными до SARS-CoV-2 инфицирования ($p < 0,01$). У здоровых вакцинированных лиц увеличение уровня лептина в сыворотке крови регистрируются только через 10 дней после клиничко-лабораторного выздоровления.

Значимым отличием между вакцинированными и не вакцинированными пациентами с МС является отсутствие у лиц с МС и поствакцинальным иммунитетом снижения в постковидном периоде уровня адипонектина в крови (табл. 1). При МС без вакцинации определяется сохранение сниженного уровня адипонектина в сыворотке крови до 12 месяцев после клиничко-лабораторного выздоровления (табл. 2). При этом у здоровых привитых лиц регистрировался двукратный рост данного адипокина к 10-му дню после клиничко-лабораторного выздоровления ($p < 0,01$) при сопоставлении с данными до SARS-CoV-2 инфицирования и вакцинации (табл. 3).

Здоровые пациенты без вакцинации в период после COVID-19 характеризовались достоверными отличиями от группы привитых здоровых только характеристиками динамики адипонек-

тина: без увеличения данного цитокина к 10-му дню. Закономерности изменения других показателей были сопоставимы ($p > 0,05$).

При анализе кривых изменения содержания IL-6 и sIL-6r, LIF и sLIFr, а также адипонектина и лептина в сыворотке крови определено, что выявленные средние закономерности соответствуют индивидуальным данным 78,1% вакцинированных пациентов с МС (25 человек из 32, включенных в исследование), 82,8% не вакцинированных пациентов МС (24 человек из 29, включенных в исследование) и 73,7% из группы здоровых (14 человек из 19, включенных в исследование), а 22%, 17% и 16% соответственно характеризуются иными динамическими характеристиками, которые отличаются от средних данных.

Клинически, группа больных с МС и вакцинированных характеризовалась меньшим числом лиц: а) требующих изменения схем антигипертензивной терапии (9 человек из 32) при сравнении с группой без вакцинации (18 из 29 человек); б) с ростом ЛПНП при сохранении диеты и приемом препаратов из группы статинов в прежней дозе (7 из 32 пациентов и 14 из 29 соответственно); в) с ростом уровня HbA1c (10 из 32 больных и 19 из 29 соответственно). У 6 пациентов из группы с МС, но не вакцинированных, в первые 6 месяцев после клиничко-лабораторного выздоровления сформировался дополнительный компонент МС в виде артериальной гипертензии (ранее не регистрировалось), в группе вакцинированных – 2 пациента из 32 человек.

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С МС (ВАКЦИНИРОВАННЫЕ) ДО, ЧЕРЕЗ 10, 30, 180 И 360 ДНЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CYTOKINE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MS (VACCINATED) BEFORE, 10, 30, 180 AND 360 DAYS AFTER COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	Пациенты с МС вакцинированные Patients with MS vaccinated (n = 32)					
	До COVID-19 Before COVID-19	После COVID-19 After COVID-19				
	До вакцины Before	21 день после вакцины 21 days after the vaccine	Через 10 дней 10 days after	Через 30 дней 30 days after	Через 180 дней 180 days after	Через 1 год 1 year after
	1	2	3	4	5	6
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	32,7 (26,4-35,4)	31,8 (22,9-34,3)	40,2 ^{**1,2} (33,3-45,2)	31,5 ^{**3} (29,7-36,9)	29,7 ^{**3} (22,4-32,7)	33,5 ^{**3} (24,6-38,1)
sIL-6r, пг/мл sIL-6r, pg/mL	2290 (1660-2420)	2570 (1380-2860)	2630 (2230-3110)	2620 (1710-3310)	2890 (1710-3440)	2270 (1930-2710)
LIF, пг/мл LIF, pg/mL	7,24 (2,45-12,60)	7,11 (3,26-11,90)	16,7 ^{***1,2} (12,5-19,3)	21,3 ^{***1,2,3} (18,1-26,5)	24,7 ^{***1,2} (16,2-27,1)	6,15 ^{***3,4,5} (2,17-11,7)
sLIFr, пг/мл sLIFr, pg/mL	2880 (1830-3450)	3920 ^{***1} (2950-4940)	6320 ^{***1} (4250-7600)	7410 ^{***1*3} (5300-8110)	7460 ^{***1*3} (6120-9400)	4120 ^{*1***3,4,5} (2769-4542)
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	44,3 (32,1-49,6)	35,1 (29,6-41,2) ¹	89,5 ^{***1,2} (59,3-101,0)	64,8 ^{***1,2,3} (42,1-79,3)	67,5 ^{***1,2,3} (58,9-84,6)	55,7 ^{***1,2,3*4,5} (42,6-61,3)
Адипонектин, мкг/мл Adiponectin mcg/mL	8,33 (5,97-9,11)	7,98 (6,38-9,24)	8,23 (5,36-9,86)	8,68 (5,47-9,24)	8,23 (5,77-9,96)	8,2 (5,17-9,11)

Примечание. *** – уровень достоверности $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$ (применяли критерий Вилкоксона для связанных совокупностей).

Note. ***, the significance level $p < 0.001$; **, $p < 0.01$; *, $p < 0.05$ (used the Wilcoxon signed-rank test for related samples).

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С МС (НЕ ВАКЦИНИРОВАННЫЕ) ДО, ЧЕРЕЗ 10, 30, 180 И 360 ДНЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CYTOKINE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MS (UNVACCINATED) BEFORE, 10, 30, 180 AND 360 DAYS AFTER COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	Пациенты с МС не вакцинированные Patients with MS unvaccinated (n = 29)				
	До COVID-19 Before COVID-19	После COVID-19 After COVID-19			
		Через 10 дней 10 days after	Через 30 дней 30 days after	Через 180 дней 180 days after	Через 1 год 1 year after
	1	2	3	4	5
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	33,9 (25,8-37,1)	46,7***1 (39,5-52,5)	44,7***1 (36,9-49,6)	30,1***2,3 (24,6-34,9)	31,9***2 (23,8-39,3)
sIL-6r, пг/мл sIL-6r, pg/mL	2250 (1410-2640)	3530***1 (2430-4210)	3710***1 (2910-4560)	3810***1 (2960-4270)	1920***2,3,4 (1760-2270)
LIF, пг/мл LIF, pg/mL	7,39 (2,54-11,30)	28,2***1 (19,3-33,9)	29,7***1 (21,1-34,3)	31,6***1,2 (27,3-36,7)	10,5*1***2,3,4 (5,21-14,90)
sLIFr, пг/мл sLIFr, pg/mL	2690 (1910-3350)	6110***1 (4360-7200)	7580***1*2 (5800-7900)	7630***1*2 (6340-8900)	4860***1,2,3,4 (3490-6840)
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	44,8 (31,8-50,2)	91,3***1 (63,5-112,0)	88,3***1 (59,7-96,3)	71,1***1,2*3 (65,2-78,5)	59,3*1***2,3*4 (51,2-71,8)
Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, mcg/mL	8,41 (4,63-9,37)	3,97***1 (3,15-4,63)	4,11***1 (3,27-5,13)	5,67***1,2**3 (5,12-6,64)	6,21*1***2,3*4 (5,42-8,44)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Проведенный однофакторный, а далее многофакторный корреляционный анализ содержания в сыворотке крови sIL-6r/IL-6, LIF/ sLIFr, адипонектина и лептина с уровнями вазоактивных веществ (NO, ADMA и SDMA), HbA1c, ЛПНП определил: рост отношения sIL-6r/IL-6 выступает независимым фактором снижения NO ($r = 0,74$, $p < 0,01$); увеличение sLIFr положительно коррелирует с повышением HbA1c ($r = 0,69$, $p < 0,01$), но независимая связь с ростом ADMA ($r = 0,82$, $p < 0,001$), лептин (в указанной модели) – независимый фактор увеличения ЛПНП ($r = 0,69$, $p < 0,05$).

Пациенты с МС входят в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, ТНМК и ОКС) [3, 5], что, учитывая полученные в ходе представленного исследования данные об изменении цитокинового профиля у данной категории больных в период после COVID-19, может быть клинически реализовано в большем проценте случаев, чем до пандемии,

и требует понимания эффектов специфических мер профилактики не только в отношении снижения риска развития COVID-19, но особенностей постковидного периода. Зарегистрированные у пациентов с МС и вакцинацией (для профилактики SARS-CoV-2) в анамнезе особенности в виде более раннего снижения LIF и провоспалительного цитокина – IL-6 без увеличения содержания sIL-6r при сравнении с лицами без вакцинации выступает протективным фактором, так как вакцинация в данной модели нивелирует патогенетически значимую отрицательную корреляционную цепь между повышением sIL-6r/IL-6 и снижением вазодилатора NO, что вторично выступает компонентом противодействия прогрессированию эндотелиальной дисфункции и находит клиническое подтверждение в снижении процента пациентов в группе ранее привитых, которые нуждались в изменении антигипертензивной терапии из-за неэффективности в течение 1 года после COVID-19. Фиксируя выше

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ДО, ЧЕРЕЗ 10, 30, 180 И 360 ДНЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CYTOKINE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF VACCINATED HEALTHY INDIVIDUALS BEFORE, 10, 30, 180 AND 360 DAYS AFTER COVID-19, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

	Здоровые вакцинированные Vaccinated healthy individuals (n = 19)					
	До COVID-19 Before COVID-19		После COVID-19 After COVID-19			
	До вакцины Before	21 день после вакцины 21 days after the vaccine	Через 10 дней 10 days after	Через 30 дней 30 days after	Через 180 дней 180 days after	Через 1 год 1 year after
	1	2	3	4	5	6
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	2,91 (1,79-3,28)	3,24 (1,65-3,40)	6,98***1, 2 (4,32-8,82)	2,86***3 (1,68-3,32)	2,77***3 (1,93-3,14)	3,11***3 (2,34-3,45)
sIL-6r, пг/мл sIL-6r, pg/mL	712 (483-855)	760 (510-840)	754 (412-891)	710 (472-836)	677 (488-751)	693 (610-769)
LIF, пг/мл LIF, pg/mL	1,25 (0,93-2,12)	1,33 (1,05-2,27)	1,12 (0,98-1,72)	1,22 (0,74-1,93)	1,15 (0,82-1,27)	1,33 (1,12-1,45)
sLIFr, пг/мл sLIFr, pg/mL	3880 (3290-4340)	4120 (3340-4720)	2900*1, 2 (2510-3430)	3500 (3120-4250)	3460 (2980-4400)	3120 (2670-3400)
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	5,93 (5,12-6,74)	4,87 (4,34-5,97) ¹	12,3***1, 2 (9,67-13,90)	3,12**1, 2***3 (2,74-3,41)	5,66***3, 4 (4,83-6,17)	5,18***3, 4 (4,57-5,93)
Адипонектин, мкг/мл Adiponectin mcg/mL	8,24 (7,13-9,25)	8,62 (6,93-9,17)	16,3***1, 2 (15,5-17,8)	7,13***3 (6,39-10,11)	8,64***3 (7,36-10,20)	9,51***3 (7,72-11,80)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

описанное позитивное изменение цитокиновых звеньев с потенциалом влияния на эндотелий сосудов на фоне введения вакцины у лиц с МС необходимо отметить, что, несмотря на вакцинацию в обеих группах МС в постковидном периоде длительно сохраняется повышение содержания в крови sLIFr, что ассоциировано с ростом ADMA (ADMA является мощным эндогенным ингибитором eNOS. Эта диметилированная аминокислота образуется в эндотелиальных клетках из L-аргинина и молекулярного кислорода, в реакции, катализируемой семейством ферментов метилирования белка аргинина. Помимо конкуренции с L-аргинином за eNOS, ADMA также способствует расщеплению eNOS с целью образования свободных радикалов через [8]). При сопоставлении клинических особенностей пост-

ковидного периода и изменения цитокиновых звеньев патогенеза МС выявлена значимая связь между увеличением sLIFr и уровнями HbA1c, что значимо не только в аспекте формирования/прогрессирования СД, но и как фактор изменения течения АГ или ее манифеста, что было зарегистрировано у 6 не привитых пациентов, относящихся к IV квартилю повышения sLIFr. По данным публикации 2022 года, более высокий базовый уровень HbA1c не был независимым фактором риска развития АГ, но временной период, ассоциированный с изменением (ростом) уровня HbA1c независимо связан с большим повышением артериального давления и ростом риска клинической инициации АГ [4], что актуально для представленных данных собственного исследования, которые были описаны выше.

Вакцинация пациентов с МС не выступила фактором, блокирующим повышение в крови уровня лептина в постковидном периоде с сохранением более высоких показателей у 78% через 12 месяцев, данная тенденция совпадала в обеих группах лиц с МС, но отсутствовала в группе здоровых вне зависимости от вакцинации. В аспекте иммунного ответа и поддержания хронического воспаления лептин является провоспалительным фактором и его повышение – проявление «лептиновой резистентности», отменяющее его положительные патогенетические эффекты и усиливающее метавоспалительные реакции [6]. При этом у больных с МС без вакцинации рост содержания лептина в сыворотке крови происходил на фоне снижения адипонектина, что усиливало дисбаланс отношения лептин/адипонектин и ассоциировано, по данным литературы, с вторичным повреждением эндотелия [2, 10], прогрессированием атеросклероза (по собственным данным адипонектин – независимый фактор роста ЛПНП в анализируемой модели), снижением толерантности к глюкозе и др.

Изменения цитокиновой регуляции в сторону провоспалительных реакций наиболее выражено у пациентов с МС в первые 30 дней постковидного периода, но необходимы дополнительные более длительные подходы для профилактики потенциальных осложнений у данной категории больных, учитывая сохранение особенностей уровней адипоцитокинов, в частности лептина, и в течение 12 месяцев наблюдения.

Заключение

Анализ цитокиновых звеньев иммунопатогенеза постковидного периода у пациентов с МС актуален. Дисбаланс жирового секретома в виде перепроизводства провоспалительных адипоцитокинов, что происходит после COVID-19 при МС, объясняют системную метаболическую дисфункцию и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Вакцинация для профилактики COVID-19 не выступает фактором, нивелирующим все потенциально отрицательные цитокинопосредованные звенья в постковидном периоде у больных с МС, но снижает степень выраженности эффектов действия провоспалительного звена в системах sIL-6/IL-6 и лептин/адипонектин. В представленном исследовании не выявлено негативных отличия в группе однократно вакцинированных лиц с МС при сопоставлении с больными МС без вакцинации против COVID-19 в анамнезе в рамках анализируемых звеньев цитокиновой регуляции патогенетических звеньев МС в течение 1 года после COVID-19. Однако при интерпретации результатов этого исследования необходимо учитывать ограниченный размер выборки, но достаточный для обоснования дальнейших исследований, в том числе интегрируя принципы метаболики и протеомики в изучении цитокин-зависимых механизмов прогрессирования эндотелиальной дисфункции, индуцированной SARS-CoV-2 инфицированием (а возможно и при ряде других вирусных инфекциях) у больных с МС.

Список литературы / References

1. Ashton R., Ansdell P., Hume E., Maden-Wilkinson T., Ryan D., Tuttiett E., Faghy M. COVID-19 and the long-term cardio-respiratory and metabolic health complications. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2022, Vol. 23, no. 2, 53. doi: 10.31083/j.rcm2302053.
2. Kim J.E., Kim J.S., Jo M.J., Cho E., Ahn S.Y., Kwon Y.J., Ko G.J. The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome. *Molecules*, 2022, Vol. 27, no. 2, 334. doi: 10.3390/molecules27020334.
3. Li X., Zhai Y., Zhao J., He H., Li Y., Liu Y., Feng A., Li L., Huang T., Xu A., Lyu J. Impact of metabolic syndrome and its components on prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, Vol. 8, 704145. doi: 10.3389/fcvm.2021.704145.
4. Liu L., Zhen D., Fu S., Sun W., Li H., Zhao N., Hou L., Tang X. Associations of the baseline level and change in glycosylated hemoglobin A1c with incident hypertension in non-diabetic individuals: a 3-year cohort study. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2022, Vol. 14, no. 1, 54. doi: 10.1186/s13098-022-00827-8.
5. McClung J.A., Levy L., Garcia V., Stec D.E., Peterson S.J., Abraham N.G. Heme-oxygenase and lipid mediators in obesity and associated cardiometabolic diseases: Therapeutic implications. *Pharmacol. Ther.*, 2022, Vol. 231, 107975. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107975.
6. Muskiet F.A.J., Carrera-Bastos P., Pruijboom L., Lucia A., Furman D. Obesity and leptin resistance in the regulation of the Type I interferon early response and the increased risk for severe COVID-19. *Nutrients*, 2022, Vol. 14, no. 7, 1388. doi: 10.3390/nu14071388.

7. Raveendran A.V., Misra A. Post COVID-19 syndrome ("Long COVID") and diabetes: challenges in diagnosis and management. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2021, Vol. 15, no. 5, 102235. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102235.
8. Roumeliotis S., Mallamaci F., Zoccali C. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease, from biology to clinical outcomes: a 2020 update. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 8, 2359.
9. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.*, 2021, Vol. 27, pp. 626-631.
10. Yang J., Liu D., Liu Z. Integration of metabolomics and proteomics in exploring the endothelial dysfunction mechanism induced by serum exosomes from diabetic retinopathy and diabetic nephropathy patients. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, Vol. 13, 830466. doi: 10.3389/fendo.2022.830466.

Авторы:

Радеева О.А. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Костина Ю.А. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Негоднова Е.В. — ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Authors:

Radaeva O.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Immunology, Microbiology and Virology with course of Clinical Immunology and Allergology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Kostina Yu.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology with course of Clinical Immunology and Allergology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Negodnova E.V., Assistant Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology with course of Clinical Immunology and Allergology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Бесшейнов Д.Д. — аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Машнина С.В. — аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Еремеев В.В. — аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Besheyinov D.D., Postgraduate Student, Department of Immunology, Microbiology and Virology with course of Clinical Immunology and Allergology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Mashnina S.V., Postgraduate Student, Department of Immunology, Microbiology and Virology with course of Clinical Immunology and Allergology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Eremeev V.V., Postgraduate Student, Department of Immunology, Microbiology and Virology with course of Clinical Immunology and Allergology, N. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Поступила 12.07.2022
Принята к печати 19.07.2022

Received 12.07.2022
Accepted 19.07.2022