

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

### ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ SARS-COV-2-ПОРАЖЕНИИ ЛЁГКИХ

#### РЕЗЮМЕ

Яцков И.А.<sup>1</sup>,  
Белоглазов В.А.<sup>1</sup>,  
Кубышкин А.В.<sup>1</sup>,  
Николаева А.П.<sup>1</sup>,  
Шадчнева Н.А.<sup>1</sup>,  
Зяблицкая Е.Ю.<sup>1</sup>,  
Куницкая Ю.Е.<sup>1</sup>,  
Лавренчук Э.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295000, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5-7, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (295017, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Киевская, 69, Россия)

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

**Обоснование.** Назначение антибактериальных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе часто необоснованно, а также может приводить к усугублению состояния пациента из-за влияния данной группы препаратов на микрофлору кишечника и к другим нежелательным эффектам.

**Цель исследования.** Оценить уровень липополисахарид-связывающего белка и показателей системного воспаления у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких средней степени тяжести на фоне антибактериальной терапии.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов (возраст 44–70 лет) с положительным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2, госпитализированных в инфекционное отделение. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n = 26) – пациенты, не получавшие антибактериальные препараты на амбулаторном этапе; 2-я группа (n = 34) – пациенты, у которых применялась антибактериальная терапия. Также была отобрана группа контроля (n = 20). Больным было проведено исследование уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), ферритина и С-реактивного белка в периферической крови.

**Результаты.** В группе больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения и получавших антибактериальную терапию на амбулаторном этапе, выявлены статистически значимо более высокие уровни ЛСБ (37,3 [13,8; 50,4] мкг/мл;  $p < 0,05$ ) и ферритина (276,00 [184,00; 463,00] мкг/мл;  $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й группой и группой контроля.

**Заключение.** В группе пациентов, получавших антибактериальную терапию на амбулаторном этапе, был выявлен статистически значимо более высокий уровень ЛСБ по сравнению с группой, в которой антибактериальные препараты не применялись. Данные результаты свидетельствуют о возможном влиянии неконтролируемого и раннего приёма антибактериальных препаратов на микробиом кишечника и кишечную проницаемость, а также доказывают необходимость более ответственного подхода к выбору стартовой терапии новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, антибактериальные препараты, липополисахарид-связывающий белок, эндотоксинемия, ферритин, поражение лёгких

**Для цитирования:** Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Николаева А.П., Шадчнева Н.А., Зяблицкая Е.Ю., Куницкая Ю.Е., Лавренчук Э.Н. Влияние антибиотикотерапии на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении лёгких. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.2

Статья поступила: 10.09.2021

Статья принята: 20.01.2022

Статья опубликована: 21.03.2022

## INFLUENCE OF ANTIBIOTIC THERAPY ON INDICATORS OF ENDOTOXINEMIA AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN ACUTE SARS-COV-2 LUNG DAMAGE

Yatskov I.A.<sup>1</sup>,  
Beloglazov V.A.<sup>1</sup>,  
Kubyshkin A.V.<sup>1</sup>,  
Nikolaeva A.P.<sup>1</sup>,  
Shadchneva N.A.<sup>1</sup>,  
Zyablitskaya E.Yu.<sup>1</sup>,  
Kunitskaya Yu.E.<sup>1</sup>,  
Lavrenchuk E.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Lenina blvd 5-7, Simferopol 295000, Republic of Crimea, Russian Federation)

<sup>2</sup> N.A. Semashko Republican Clinical Hospital (Kievskaya str. 63, Simferopol 295017, Republic of Crimea, Russian Federation)

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

### ABSTRACT

**Background.** Prescribing antibacterial drugs for the treatment of a new coronavirus infection at the outpatient stage is often unreasonable and can also lead to an aggravation of the patient's condition due to the effect of this group of drugs on the intestinal microflora and lead to other undesirable effects.

**The aim:** to assess the level of lipopolysaccharide-binding protein and indicators of systemic inflammation in patients with moderate viral SARS-CoV-2 lung disease on the background of antibiotic therapy.

**Materials and methods.** 60 patients hospitalized in the infectious diseases department with a positive PCR result for SARS-CoV-2 in the age group 44–70 years old were examined. The patients were divided into 2 groups: group 1 (n = 26) – patients who did not receive antibacterial drugs at the outpatient stage, group 2 (n = 34) – patients who received antibiotic therapy. The control group was also selected (n = 20). Patients underwent a study of the level of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), ferritin and C-reactive protein in the peripheral blood.

**Results.** In the group of patients with new coronavirus infection who were admitted to the inpatient stage of treatment and received antibacterial therapy at the outpatient stage, a significantly higher levels of LBP – 37.3 [13.8; 50.4] µg/ml (p < 0.05) and ferritin – 276.00 [184.00; 463.00] µg/ml (p < 0.05) were revealed, compared with group 1 and the control group.

**Conclusions.** In the group of patients who received antibiotic therapy at the outpatient stage, a significantly higher level of LBP was revealed compared to the group in which this group of drugs was not used. These results indicate the possible impact of uncontrolled and early intake of antibacterial drugs on the gut microbiome and intestinal permeability, and also prove the need for a more responsible approach to the choice of starting therapy for new coronavirus infection.

**Key words:** SARS-CoV-2, antibacterial drugs, LBP, endotoxemia, ferritin, lung damage

Received: 10.09.2021  
Accepted: 20.01.2022  
Published: 21.03.2022

**For citation:** Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., Nikolaeva A.P., Shadchneva N.A., Zyablitskaya E.Yu., Kunitskaya Yu.E., Lavrenchuk E.N. Influence of antibiotic therapy on indicators of endotoxemia and systemic inflammation in acute SARS-CoV-2 lung damage. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.2

Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) по состоянию на 6 сентября 2021 года привела более чем к 4,5 миллионам смертей во всём мире [1]. На данный момент установлено, что факторами,отягощающими течение заболевания, являются заболевания сердечно-сосудистой системы и дисметаболические нарушения, такие как ожирение и сахарный диабет 2-го типа [2]. Тяжёлое течение инфекции SARS-CoV-2 связывают с повышением выработки провоспалительных агентов и нарушениями в системе гемостаза, смещением баланса в сторону тромбообразования, а также с развитием эндотелиальной дисфункции [3].

В качестве важнейших эндогенных факторов, потенцирующих действие вируса SARS-CoV-2, может выступать липополисахарид (ЛПС) грамотрицательной флоры (эндотоксин), который является сильным активатором механизмов врождённой иммунной системы. Последние исследования показывают, что ЛПС различными путями может принимать участие во всех звеньях патогенеза вирусного поражения лёгких, вызванного SARS-CoV-2, а именно: увеличивать генерацию активных форм кислорода (ROS, reactive oxygen species) посредством НАДФН-оксидазы и последующей дезактивации eNOS и снижать биодоступность эндотелиального NO [4], что способствует развитию эндотелиальной дисфункции; приводит к раннему разрушению монослоя сурфактанта [5]. Взаимодействие комплекса ЛПС + липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) с растворимой формой CD14-рецептора запускает провоспалительный каскад, вызывая дисфункцию эндотелиальных клеток [6]; через рецепторы TLR4 ЛПС приводит к активации p38MAPK, деградации белка I $\kappa$ B $\alpha$  и последующей транслокации p65 ядерного фактора-каппа В (NF- $\kappa$ B) в ядро, что вызывает транскрипцию интерлейкина (ИЛ) 6 и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) [4]; непосредственно связываясь с S-белком вируса, усиливает активацию NF- $\kappa$ B в моноцитарных клетках THP-1 и цитокиновые ответы в мононуклеарных клетках крови [7].

Одной из причин повышения циркулирующего эндотоксина в системном кровотоке может быть бесконтрольное и раннее применение антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе лечения, что приводит к нарушению состава кишечного микробиома и увеличению кишечной проницаемости [8]. Так, согласно данным метаанализа B.J. Langford et al., три четверти пациентов с COVID-19 получают антибиотики, а процент их назначения гораздо выше, чем предполагаемая распространённость сочетанной бактериальной инфекции [9]. Повышение транслокации ЛПС на оси «кишечник – кровь» и уровня циркулирующего эндотоксина непосредственно отражается на состоянии основных липополисахарид-связывающих систем, к которым относится липополисахарид-связывающий белок, а также на изменении показателей системного воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и ферритин.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ уровня липополисахарид-связывающего белка и маркеров системного воспаления у паци-

ентов, госпитализированных с SARS-CoV-2-поражением лёгких среднетяжёлого течения в Республике Крым.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 больных с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких, госпитализированных на 7±2-й 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 методов амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты средней тяжести, не получавшие антибактериальные препараты на амбулаторном этапе; 2-я группа – пациенты средней тяжести, у которых применялась антибактериальная терапия. Также была отобрана группа контроля, включавшая 20 относительно здоровых людей, которые по возрасту и половому признаку соответствовали исследуемым группам. Степень тяжести пациента была классифицирована исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8.02.2021, версия 11.0 от 07.05.2021)». Всем пациентам были проведены клиническое и лабораторное обследования, включавшие определение уровня ЛСБ, ферритина и СРБ в периферической крови методом иммуноферментного анализа.

ЛСБ определяли в сыворотке крови количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора ЛСБ ELISA (Cloud-Clone Corp., Китай), результаты выражали в мкг/мл.

Содержание ферритина в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Ферритин ELISA (CORMAY, Польша), результаты выражали в мкг/л.

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

Средний возраст 60 пациентов (23 (38,33 %) мужчины, 37 (61,67%) женщин) с SARS-CoV-2 составил  $57,6 \pm 10,8$  года. 34 (56,67%) пациента получали антибактериальную терапию на амбулаторном этапе. Статистически значимых различий по половому признаку, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Характеристика пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 1.

Информированное письменное согласие на участие в исследовании и сбор данных было получено от всех пациентов средней тяжести, а также от обслуживающего персонала в случаях тяжёлого и критического заболевания.

Данные были проанализированы с помощью лицензионного пакета обработки статистических данных

**ТАБЛИЦА 1**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ**  
**В ИССЛЕДОВАНИЕ**

**TABLE 1**  
**CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INCLUDED**  
**IN THE STUDY**

| Признаки  |                | 1-я группа<br>(n = 26) | 2-я группа<br>(n = 34) | Контрольная группа<br>(n = 20) |
|---|----------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Пол   | муж., абс. (%) | 10 (38,46)             | 13 (38,24)             | 8 (40)                         |
|   | жен., абс. (%) | 16 (61,64)             | 21 (61,76)             | 12 (60)                        |
| Возраст, годы                                   |                | 60 [45; 70]            | 60 [48; 66]            | 58 [49; 62]                    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                          |                | 29,92 [24,9; 31,99]    | 27,77 [25,7; 31,25]    | 28,9 [23,2; 31,62]             |
| Температура тела в день взятия биоматериала, °С |                | 37,85 [37,0; 38,2]     | 37,5 [37,2; 38,2]      | 36,7 [36,6; 36,8]              |

**Примечание.** В таблице представлены качественные (абс. (%)) и количественные (Ме [Q1; Q3]) признаки. Статистически значимых различий по показателям между группами не выявлено ( $p > 0,05$ )

Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Изначально 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 (Ме [Q1; Q3]), где Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, обобщающий U-критерий Манна – Уитни – для несвязанных. Статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ ; с целью стандартизации представления статистического материала оценку по U-критерию Манна – Уитни проводили по модульному значению уровней оценки статистической значимости – 95 %, 99 % и 99,9 % ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно). Для сравнения частот качественных параметров использовали критерий  $\chi^2$  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 имени В.И. Вернадского» 15 апреля 2021 г.

Исследование уровня ЛСБ производилось в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделе-

ние) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведённых исследований представлены в таблице 2. Как видно из данных, представленных в таблице, во всех клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено статистически значимое повышение всех изучаемых параметров по сравнению с группой контроля.

Уровень ЛСБ был статистически значимо выше в группе пациентов, получавших антибактериальную терапию (37,3 [13,8; 50,4] мкг/мл), чем в группе, в которой данные препараты не применялись (26,6 [2,3; 33,0] мкг/мл;  $p < 0,05$ ). Показатели ферритина плазмы были выше во 2-й группе (276,00 [184,00; 463,00] мкг/мл) по сравнению с 1-й группой (179,00 [103,00; 303,00] мкг/мл;  $p < 0,05$ ) и группой контроля (164,00 [111,00; 218,00] мкг/мл;  $p < 0,05$ ). Однако в группе пациентов, не получавших антибактериальные препараты, уровень ферритина статистически значимо не отличался от показателей контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Не было найдено статистически значимых различий в уровнях СРБ между 1-й и 2-й клиническими группами ( $p > 0,05$ ). При проведении корреляционного анализа не было выявлено статистически значимой связи между показателями ЛСБ и ферритина ( $r = 0,150$ ;  $p > 0,05$ ).

**ТАБЛИЦА 2**  
**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ**

**TABLE 2**  
**LABORATORY FINDINGS**

| Признаки        | 1-я группа<br>(n = 26)               | 2-я группа<br>(n = 34)                 | Контрольная группа<br>(n = 20) |
|-----------------|--------------------------------------|--|--------------------------------|
| ЛСБ, мкг/мл     | 26,6 [2,3; 33,0] <sup>#,*</sup>      | 37,3 [13,8; 50,4] <sup>#,▲</sup>       | 18,6 [15,2; 20,5]              |
| Ферритин, мкг/л | 179,00 [103,00; 303,00] <sup>*</sup> | 276,00 [184,00; 463,00] <sup>#,▲</sup> | 164,00 [111,00; 218,00]        |
| СРБ, мг/л       | 36,1 [21,00; 51,00] <sup>#,*</sup>   | 38,8 [15,7; 60,5] <sup>#,▲</sup>       | 0,5 [0,3; 0,9]                 |

**Примечание.** В таблице представлены количественные (Ме [Q1; Q3]) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна – Уитни: <sup>#</sup> – статистически значимые ( $p < 0,001$ ) различия с контрольной группой; <sup>▲</sup> – статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 1-й группой; <sup>\*</sup> – статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия со 2-й группой

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что патологические эффекты ЛПС проявляются при его чрезмерном воздействии на ЛПС-чувствительные клетки (клетки моноцитарно-макрофагального ряда, нейтрофилы) и при нарушении барьеров и механизмов нейтрализации эндотоксина [10, 11]. Инфекция SARS-CoV-2 создаёт все предпосылки для проявления негативных эффектов ЛПС вследствие поражения естественных барьеров для ЛПС, которыми являются эпителий кишечника и печень. Это обусловлено как влиянием вируса на паренхиму данных органов, так и, возможно, нерациональным применением антибактериальных препаратов, которые приводят к гибели грамотрицательной флоры кишечника [8]. Так, по данным метаанализа B.J. Langford et al., в котором проанализированы 7469 исследований и истории 30623 пациентов, процент случаев назначения антибиотиков составил 74,6 % (95% ДИ: 68,3–80,0 %), в то время как расчётный показатель случаев вторичной бактериальной инфекции составил 8,6 % (95% ДИ: 4,7–15,2 %) [9].

В проведенных нами исследованиях было установлено существенное возрастание концентрации ЛСБ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на этапе поступления больных на стационарный этап лечения. При этом наибольшая концентрация данного белка зарегистрирована в группе больных, у которых на амбулаторном этапе проводилась антибактериальная терапия.

ЛСБ является первым и важнейшим белком организма, который распознает ЛПС [12]. ЛСБ также служит маркером кишечной проницаемости для ЛПС, что при тяжёлой инфекции SARS-CoV-2 является отражением многофакторного поражения кишечного барьера [13]. Повышенные уровни ЛСБ были зарегистрированы у пациентов с COVID-19 в работе H. Noel et al. (2021). При этом наибольшие уровни ЛСБ были зарегистрированы у пациентов с поражением сердца и коррелировали с уровнями NT-pro-BN, ИЛ-18 и ИЛ-1RA [14].

ЛСБ относят к острофазным белкам; его основная роль заключается в доставке связанного ЛПС к гликопротеину CD14 с последующей передачей толл-подобному рецептору 4-го типа (TLR4) и адаптерному белку MD2 [15].

Полученные нами данные свидетельствуют о повышении уровня ЛСБ в плазме крови, находящемся в прямой зависимости от наличия антибактериальной терапии в анамнезе. Изменения указанных маркеров свидетельствуют о том, что при инфекции SARS-CoV-2 имеет место высокая транслокация ЛПС из кишечного компартмента в системный кровоток, приводящая к образованию тройного комплекса ЛПС + ЛСБ + CD14. Данный комплекс совместно с вирусом воздействует на TLR4 клеток моноцитарно-фагоцитарного ряда, что в конечном итоге приводит к активации ядерного фактора NF-κB с последующим синтезом провоспалительных цитокинов и развитию так называемого «цитокинового шторма».

Воздействие ЛПС на эндотелиальные клетки приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая заключается в вазодилатации за счёт повышения индуцибельной NOS и повышения концентрации оксида азота

[16], увеличению сосудистой проницаемости за счёт деполимеризации актина, фосфолирования сосудистого миозина, что вызывает ретракцию эндотелиоцитов и каспазоопосредованного расщепления соединительных белков [17]. ЛПС увеличивает экспрессию на эндотелиоцитах молекул клеточной адгезии E-селектина, интегринов, ICAM-1, VCAM-1 [18], изменяет свойства эндотелиального барьера, сдвигая баланс в сторону гиперкоагуляции за счёт снижения экспрессии таких антикоагулянтных молекул, как тромбомодулин, и повышения уровня тканевого тромбoplastина [19].

Мысль о том, что повреждение кишечного барьера и транслокация микробных продуктов могут усилить системное воспаление [20], также нашла отражение в данной работе.

Повышение ферритина у пациентов с COVID-19 может быть связано как с активной его секрецией гепатоцитами и макрофагами при развитии острого воспаления, так и с гибелью данных клеток из-за пироптоза и ферроптоза [21]. Печень является важнейшим барьером, элиминирующим ЛПС из портального кровотока, поэтому вирус-ассоциированное и ЛПС-индуцированное поражение печени не может не отражаться как на состоянии ЛПС-связывающих систем, так и на уровне ферритина в системном кровотоке.

Данные, представленные в статье, свидетельствуют о повышенном уровне циркулирующего в системном кровотоке ЛПС, в связи с чем стоит рассмотреть применение в клинической практике в дополнение к основной терапии инфекции SARS-CoV-2 препаратов, влияющих на природные барьеры для ЛПС (пробиотики, муко- и гастропротекторы), а также использовать методы элиминации ЛПС из системного кровотока. Также стоит усилить контроль за применением антибактериальных препаратов и назначать данную группу препаратов при появлении так называемых «красных маркеров» присоединения вторичной инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что у больных SARS-CoV-2-поражением лёгких средней тяжести при поступлении на стационарный этап лечения выявлено значительное повышение концентрации в крови ЛСБ и ферритина. В группе пациентов, получавших антибактериальную терапию на амбулаторном этапе, был выявлен статистически значимо более высокий уровень ЛСБ по сравнению с группой, в которой данная группа препаратов не применялась. Данные результаты свидетельствуют о возможном влиянии неконтролируемого и раннего приема антибактериальных препаратов на микробиом кишечника и кишечную проницаемость, а также доказывают необходимость более ответственного подхода к выбору стартовой терапии новой коронавирусной инфекции.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [date of access: 06.09.2021].
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. Tong M, Jiang Y, Xia D, Xiong Y, Zheng Q, Chen F, 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
4. 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
5. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C, 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
6. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42(2): 145-151. doi: 10.1016/j.cyto.2008.01.006
7. Petruk G, Puthia M, Petrlova J, Samsudin F, Strömdahl AC, Cerps S, 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
8. Kim HS. Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *mBio.* 2021; 12(1): e03022-e03020. doi: 10.1128/mBio.03022-20
9. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: Rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(4): 520-531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
10. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю., Энукидзе Г.Г. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе. *Физиология человека.* 2019; 45(5): 543-551. doi: 10.1134/S0131164619050138
11. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал.* 1988; 69(5): 353-358.
12. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science.* 1990; 249(4975): 1429-1431. doi: 10.1126/science.2402637
13. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, 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
14. Hoel H, Heggelund L, Reikvam DH, Stiksrud B, Ueland T, Michelsen AE, 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
15. Da Silva Correia J, Soldau K, Christen U, Tobias PS, Ulevitch RJ. 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

16. Morikawa A, Koide N, Kato Y, Sugiyama T, Chakravorty D, Yoshida T, 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
17. Yuan SY. 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
18. Ulbrich H, Eriksson EE, 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
19. Pawlinski R, Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit Care Med.* 2004; 32(5): S293-S297. doi: 10.1097/01.ccm.0000128445.95144.b8
20. Brechley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 149-173. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001
21. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: A fatal correlation. *Isr Med Assoc J.* 2020; 22(8): 494-500.

## REFERENCES

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [date of access: 06.09.2021].
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. Tong M, Jiang Y, Xia D, Xiong Y, Zheng Q, Chen F, 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
4. 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
5. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C, 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
6. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42(2): 145-151. doi: 10.1016/j.cyto.2008.01.006
7. Petruk G, Puthia M, Petrlova J, Samsudin F, Strömdahl AC, Cerps S, 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
8. Kim HS. Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *mBio.* 2021; 12(1): e03022-e03020. doi: 10.1128/mBio.03022-20
9. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: Rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(4): 520-531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
10. Pokusaeva DP, Anikhovskaya IA, Korobkova LA, Yakovlev MYu, Enukidze GG. Prognostic importance of the indicators

of systemic endotoxemia in atherogenesis. *Human Physiology*. 2019; 45(5): 543-551. (In Russ.). doi: 10.1134/S0131164619050138

11. Yakovlev MYu. The role of intestinal microflora and insufficiency of the barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazan Medical Journal*. 1988; 69(5): 353-358. (In Russ.).

12. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*. 1990; 249(4975): 1429-1431. doi: 10.1126/science.2402637

13. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, 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

14. Hoel H, Heggelund L, Reikvam DH, Stiksrud B, Ueland T, Michelsen AE, et al. Elevated markers of gut leakage and inflammatory activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med*. 2021; 289(4): 523-531. doi: 10.1111/joim.13178

15. Da Silva Correia J, Soldau K, Christen U, Tobias PS, Ulevitch RJ. 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

16. Morikawa A, Koide N, Kato Y, Sugiyama T, Chakravorty D, Yoshida T, 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

17. Yuan SY. 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

18. Ulbrich H, Eriksson EE, 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

19. Pawlinski R, Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32(5): S293-S297. doi: 10.1097/01.ccm.0000128445.95144.b8

20. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 149-173. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001

21. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: A fatal correlation. *Isr Med Assoc J*. 2020; 22(8): 494-500.

#### Сведения об авторах

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

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

**Кубышкин Анатолий Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: kubyshkin\_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

**Николаева Анна Павловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: anna-anna888@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2572-7209>

**Шадчнева Наталья Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: shadchneva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9717-7782>

**Зяблицкая Евгения Юрьевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

**Куницкая Юлия Евгеньевна** – младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: julia\_kun@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-3900-1671>

**Лавренчук Эльзара Наильевна** – заведующая инфекционным отделением, ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», e-mail: ordarulit21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5461-5391>

#### Information about the authors

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

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

**Anatoly V. Kubyshkin** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: kubyshkin\_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

**Anna P. Nikolaeva** – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: anna-anna888@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2572-7209>

**Natalia A. Shadchneva** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: shadchneva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9717-7782>

**Evgeniya Yu. Zyblytskaya** – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Central Research Laboratory of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: evgu79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

**Yulia E. Kunitskaya** – Junior Research Officer at the Central Research Laboratory of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: julia\_kun@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-3900-1671>

**Elzara N. Lavrenchuk** – Head of the Department of Infectious Diseases, N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, e-mail: ordarulit21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5461-5391>