

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

*На правах рукописи*

**Вырупаева Екатерина Викторовна**

**ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ,  
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ С  
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ COVID-19  
И В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

3.3.3. Патологическая физиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук

*Семёнова Наталья Викторовна*

Иркутск - 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13</b>
1.1 Этиология и патогенез COVID-19.....	13
1.2 Изменения в системе нейроэндокринной регуляции при острых респираторных вирусных инфекциях.....	21
1.3 Свободнорадикальный гомеостаз и эндотелиальная дисфункция при острых респираторных вирусных инфекциях.....	26
1.4 Постковидный период: клинические и метаболические особенности	30
1.5 Метаболическая характеристика климактерического периода.....	33
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>37</b>
2.1 Дизайн исследования.....	37
2.2 Характеристика исследуемых групп.....	39
2.3 Методы исследования.....	42
2.3.1 Анкетирование.....	42
2.3.2 Инструментальные методы.....	42
2.3.3 Лабораторные методы исследования.....	43
2.3.4 Методы статистической обработки данных.....	46
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>48</b>
3.1 Особенности изменений параметров системы нейроэндокринной регуляции у женщин с различной степенью тяжести COVID-19 .....	48
3.2 Особенности изменений параметров окислительной модификации биосубстратов, системы антиоксидантной защиты и 25-ОН витамина Д у женщин с различной степенью тяжести COVID-19 .....	54
3.3 Особенности изменений параметров эндотелиальной функции у женщин с различной степенью тяжести COVID-19 .....	60
3.4 Функциональные взаимосвязи между параметрами системы нейроэндокринной регуляции, окислительного/карбонильного стрессов,	

эндотелиальной функции и 25-ОН витамина Д у женщин с различной степенью тяжести COVID-19.....	62
3.5 Наиболее информативные параметры системы нейроэндокринной регуляции, окислительного/карбонильного стрессов и эндотелиальной функции в диагностике пациенток с бессимптомным и среднетяжелым течением COVID-19.....	68
3.6 Динамическое наблюдение параметров нейроэндокринных изменений, свободнорадикального окисления, эндотелиальной функции и 25-ОН витамина Д у женщин со среднетяжелым течением COVID-19.....	78
3.7 Оценка общего состояния и качества жизни пациенток в отдаленном постковидном периоде.....	86
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>91</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>96</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>99</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>100</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>103</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

В настоящее время одной из актуальных задач здравоохранения является разработка на основе фундаментальных исследований профилактических и лечебных мероприятий, способствующих здоровому долголетию. Уже многие годы пристальное внимание учёных привлечено к изучению разнообразных патологических состояний, возникающих при состоянии дефицита половых стероидов.

В период менопаузы у женщин начинаются возрастные нейроэндокринные изменения, сопровождающиеся дефицитом эстрогенов, что может способствовать большей уязвимости к различным патологическим состояниям, в том числе умеренному и тяжелому COVID-19 с последующими осложнениями (Prinelli F. et al., 2022). Осложнения при COVID-19 могут развиваться из-за формирования эндотелиальной дисфункции у этих пациенток (Xu S.W. et al., 2023; Georgieva E. et al., 2023). Одним из показателей эндотелиальной дисфункции является изменение уровня эндотелина, который существует в трех изоформах, отличающихся друг от друга небольшими вариациями последовательности аминокислот и местом продукции клетками разных органов (Khimji A.K., Rockey D.C., 2010). В немногочисленных исследованиях по оценке данных параметров эндотелиальной функции у пациентов с COVID-19 оценивался уровень только эндотелина-1, повышение которого было показано у госпитализированных пациентов, однако единого мнения по различиям в зависимости от тяжести течения заболевания нет (Al-Kuraishy et al., 2022; Abraham G.R. et al. 2022).

Одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции является окислительный стресс, который развивается при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. В то время как повышение уровня активных форм кислорода во время инфекции COVID-19 не вызывает сомнений, исследования антиоксидантного статуса, включающие как систему глутатиона, так и активность

супероксиддисмутазы (СОД) во время инфекции SARS-CoV-2, дали неоднозначные результаты (Gadotti A.C. et al., 2021; Karkhanei B. et al., 2021; Martín-Fernández M. et al., 2021; Pincemail J. et al., 2021; Kryukov E.V. et al., 2021; Liao F.L. et al., 2021; Lage S.L. et al., 2022; Rychkova L.V. et al., 2022; Horvath-Szalai Z. et al., 2023), возможно, из-за отсутствия контрольных групп, а также учета возраста и пола, факторов, которые могут влиять на активность системы антиоксидантной защиты (Колесникова Л.И. и др., 2016; Wang L. et al., 2020; Fu Z.D. et al., 2021).

Несмотря на то, что COVID-19 относят к респираторным заболеваниям, многими исследователями доказано полиорганное поражение при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 (Драпкина О.М. и др., 2021; Стародубов В.И. и др., 2022; Puelles V.G. et al., 2020; Weiss P., Murdoch D.R., 2020), который проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) или с участием трансмембранной сериновой протеазы 2-ого типа (TMPRSS2) (Hoffmann M. et al., 2020; Шкурников М.Ю., 2023). Учитывая, что как АПФ2, так и TMPRSS2 экспрессируются во многих эндокринных железах, представляется возможной высокая уязвимость эндокринной системы к действию вируса (Климчук А.В. и др., 2022; Clarke S.A. et al., 2022; Pal R., Banerjee M., 2020).

Несмотря на завершение болезни, у многих пациентов после COVID-19 отмечаются отсроченные последствия действия вируса, что требует более пристального внимания к пациентам в долгосрочном периоде (Зыков К.А. и др., 2023). Предполагается, что постковидный синдром длится до 6 месяцев, значительно снижая качество жизни, в связи с чем, большинство исследований ограничиваются данным временным промежутком (Карчевская Н.А. и др., 2022; Raman V. et al., 2021). Однако необходимо учитывать возрастные гормонально-метаболические изменения, которые могут влиять на длительность восстановительного периода после перенесенной инфекции.

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение у женщин в климактерическом периоде с COVID-19, а также в отдаленном постковидном периоде, изменений в системе нейроэндокринной регуляции,

эндотелиальной функции и процессов свободнорадикального гомеостаза, для разработки подходов к антиоксидантной терапии, как дополнению к комплексному лечению COVID-19 и постковидного синдрома.

### **Цель исследования**

выявить у женщин в климактерическом периоде параметры системы нейроэндокринной регуляции, свободнорадикального гомеостаза и эндотелиальной функции при различном течении COVID-19 и в отдаленном постковидном периоде для патогенетического обоснования методов профилактики и коррекции их нарушений.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние системы нейроэндокринной регуляции, свободнорадикального гомеостаза и эндотелиальной функции у женщин климактерического периода с бессимптомным и среднетяжелым течением COVID-19.
2. Определить функциональные взаимосвязи между уровнями гормонов, параметров окислительной модификации биосубстратов, антиоксидантного статуса и эндотелинов в исследуемых группах.
3. Провести анализ динамики параметров нейроэндокринных изменений, свободнорадикального окисления и эндотелиальной функции у женщин в острой фазе среднетяжелого течения COVID-19 и через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции.
4. Охарактеризовать общее состояние пациенток климактерического периода через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции и определить функциональные взаимосвязи между показателями качества жизни и лабораторными параметрами.
5. Выявить наиболее информативные биомаркеры у пациенток климактерического периода с различным течением COVID-19 и обосновать принципы патогенетической коррекции и профилактики COVID-19-ассоциированных метаболических нарушений в отдаленном постковидном периоде.

## Научная новизна

Получены новые данные об изменениях в системе нейроэндокринной регуляции у женщин с COVID-19 и в отдаленном постковидном периоде. В острой фазе заболевания повышен уровень пролактина и тироксина при снижении уровней эстрадиола, тестостерона, кортизола, 17-ОН-прогестерона и дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Через 12 месяцев после заболевания отмечается восстановление гормонального статуса у большинства переболевших женщин. Однако у ряда пациенток отмечается повышение относительно референсных значений уровней пролактина, кортизола и тироксина.

Приоритетными являются данные о том, что снижение активности первичного звена системы антиоксидантной защиты (АОЗ) (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза (GPx)), уровня 25-ОН витамина Д и недостаточная активация ферментативного звена системы глутатиона (глутатион S-трансфераза (GST) p1, глутатионредуктаза (GR)) сопровождается избыточным образованием эндотелина-1 и эндотелина-2 у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19. Высокое содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при нормализации ферментативной активности глутатионовой системы и концентраций эндотелинов через 12 месяцев после COVID-19 свидетельствует о долговременном сохранении повышенной липопероксидации.

Доказано, что пациенты с бессимптомным течением COVID-19 имеют повышенный уровень восстановленного глутатиона (GSH), соотношения GSH к окисленной форме глутатиона (GSSG) и 25-ОН витамина Д, что может способствовать отсутствию клинических симптомов при заражении вирусом SARS-CoV-2, а также эффективному функционированию системы репарации ДНК, о чем свидетельствует более низкий уровень 8-ОН-2'-деоксигуанозина (8-OHdG).

По результатам ROC-анализа определены наиболее информативные

показатели системы нейроэндокринной регуляции, эндотелиальной функции и свободнорадикального окисления для пациентов с различной степенью тяжести COVID-19. Для пациентов группы с бессимптомным течением COVID-19 по сравнению с контрольной группой наиболее информативными показателями были 8-OHdG, общая антиоксидантная активность (АОА), GSH, GSSG, GSH/GSSG и 25-OH витамин Д; для пациентов группы со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с бессимптомной формой заболевания – фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, пролактин, кортизол, 17-OH-прогестерон, ДГЭА-С, тироксин, антимюллеров гормон (АМГ), активные продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), конечные продукты гликирования (AGEs), 8-OHdG, общая АОА, активность СОД, GPx, GR, GSH/GSSG, GSTpi и 25-OH витамин Д.

На основании исследования параметров качества жизни у женщин в отдаленном постковидном периоде установлены более низкие показатели общего состояния здоровья, жизненной активности, общего физического благополучия и физического функционирования, обусловленного физическим состоянием через 12 месяцев после заболевания, а также корреляции отрицательной направленности между уровнем эндотелина-1 и баллами, определяющими физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, жизненную активность и общее физическое благополучие.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты диссертационной работы расширили существующие представления о свободнорадикальном гомеостазе, эндотелиальной функции и функционировании системы нейроэндокринной регуляции у женщин с климактерическим статусом при различном течении COVID-19.

Получены новые сведения о наиболее информативных показателях гормонов, продуктов окислительной модификации биосубстратов, антиоксидантов, эндотелинов, 25-OH витамина Д, которые могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для оценки течения COVID-

19 и служить основой для разработки персонализированного подхода к патогенетической антиоксидантной терапии в коррекции и профилактике окислительного/карбонильного стресса.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебные процессы кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «ИГМУ» МЗ РФ и кафедры физиологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «ИГУ», а также включены в работу Центра инновационной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Исследовательская работа проводилась в соответствии с тематическими планами НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в рамках фундаментального научного исследования №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах», а также гранта Президента РФ № МД-3674.2022.1.4 «Окислительный стресс при COVID-19 как предиктор развития постковидного синдрома».

#### **Методология и методы исследования**

Объектами исследования стали 94 женщины климактерического периода в возрасте от 45 до 69 лет. Все женщины прошли клинико-anamnestическое обследование, которое включало: сбор анамнеза, общеклиническое обследование, анкетирование, а для основной группы дополнительно компьютерную томографию. Распределение женщин в основную, контрольную группы, а также группу сравнения проводилось на основании наличия вируса SARS-CoV-2 и антител к COVID-19 IgG.

Для изучения параметров системы нейроэндокринной регуляции, свободнорадикального гомеостаза и эндотелиальной функции были использованы иммуноферментные, спектрофотометрические, флуорометрические и статистические методы анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью методов описательной статистики, одномерного анализа с использованием параметрических и непараметрических методов, корреляционного анализа Спирмана и ROC-анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Среднетяжелое течение COVID-19 у женщин в климактерическом периоде сопровождается изменениями функциональной активности системы нейроэндокринной регуляции с восстановлением ее функционирования в отдаленном постковидном периоде.
2. Интенсивность окисления биосубстратов и эндотелиальная функция у женщин в климактерии зависит от течения COVID-19: при заболевании средней степени тяжести отмечается повышение уровня эндотелина-1,-2, продуктов липопероксидации и снижение уровня конечных продуктов гликирования, а при бессимптомном течении – снижение уровня продуктов окислительной модификации ДНК.
3. Активность тиол-дисульфидной системы и уровень 25-ОН витамина Д определяет устойчивость к появлению клинических симптомов при заражении вирусом SARS-CoV-2.
4. Постковидный период у женщин с климактерическим статусом через 12 месяцев после заболевания COVID-19 характеризуется сохранением уровней конечных продуктов липопероксидации и гликирования, активности первичного звена системы АОЗ, соответствующих острой фазе COVID-19, а также выраженным ухудшением физического и эмоционального здоровья, что отрицательно коррелирует с уровнем эндотелина-1.

### **Степень достоверности**

Результаты и выводы диссертационной работы обоснованы достаточным объемом проведенных исследований, с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США).

### **Апробация результатов**

Результаты диссертационной работы обсуждены и представлены на научных заседаниях Учёного совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Основные результаты работы представлены на: VIII Научно-практической конференции молодых учёных

Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2022 г.); V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск 2022 г.); Евразийском конгрессе внутренней медицины Евразийской ассоциации терапевтов (онлайн, 2022 г.; 2023 г.; 2024 г.); 81-ой Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2023 г.); Съезде терапевтов Иркутской области (Иркутск, 2023 г.; 2024 г.); IV Научно-практической конференции с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (Иркутск, 2023 г.); V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Экология и здоровье населения» (Ангарск, 2023 г.); X Съезде кардиологов СФО «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития» (Иркутск, 2023 г.); Инновации во внутренней медицине (онлайн, 2023 г.); III Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической и социальной медицинской науки и пути её развития в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2023 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием (Москва, 2023 г.; 2024 г.); V Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2024 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2024» (Москва, 2024); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования» (Иркутск, 2024).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключается в первичной обработке исследуемого материала, проведении методик исследования, обобщении и интерпретации полученных результатов, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и написании рукописи диссертации.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 15 работ, из которых 10 публикаций в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах индексируемых в базах Russian Science Citation Index, Web of Science и Scopus.

### **Объём и структура диссертационной работы**

Диссертационная рукопись изложена на 130 страницах машинописного текста и включает в себя 9 рисунков и 14 таблиц; состоит из введения, глав "обзор литературы", "материалы и методы", "результаты и обсуждение", заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список цитированной литературы включает 241 источник, из которых 53 на русском языке и 188 – на иностранных языках.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Этиология и патогенез COVID-19

История коронавируса человека началась в 1966 году, когда Turgrell и Вуное описали перевиваемый вирус, названный ими B814. Он был получен из респираторного тракта взрослых людей, больных простудой, при выращивании вируса в клеточных культурах эмбриональной трахеи (Turgrell D.A., Вуное M.L., 1966). В дальнейшем под руководством Turgrell была изучена группа вирусов человека и животных, которые вызывали разнообразные заболевания. Эти вирусы были объединены в одну группу в связи с характерным внешним видом при электронной микроскопии (выступы на поверхности, напоминающие корону) и наличием РНК. Сероэпидемиологические исследования, проведенные в 1962–1964 и в 1965–1966 годах, показали, что коронавирусы (CoVs) могут вызывать до 30 % всех острых респираторных вирусных инфекций (McIntosh K. et al., 1970). В общей сложности насчитывается семь человеческих коронавирусов (HCoV), в том числе HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. (Zhu N. et al. 2019).

В 2002–2003 годах CoVs стали причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), вызванного SARS-CoV. В ходе эпидемии SARS было выявлено около 8000 больных людей, из которых 774 умерло (9,6 %) (Peiris J.S. et al., 2003). В сентябре 2012 года ВОЗ впервые доложила о новой коронавирусной зооантропонозной инфекции MERS (Middle East Respiratory Syndrome), вызванной MERS-CoV, на Ближнем Востоке (около 80 % случаев — в Саудовской Аравии). MERS была зарегистрирована в 27 странах. По состоянию на 31 июля 2019 года ВОЗ зарегистрировала 2458 лабораторно подтвержденных случаев MERS, летальность от которых составила 34 % (Middle East Respiratory Syndrome, 2019). Заболеваемость SARS-CoV в 2002 и 2003 гг. и MERS-CoV в 2012 году показал возможность передачи вновь

появляющихся CoVs от животного к человеку и от человека к человеку (Ksiazek T.G. et al., 2003).

Третья эпидемия, переросшая в пандемию COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, возникла осенью 2019 г. в КНР (провинция Хубэй). (Львов Д.К., Альховский С.В., 2020). По состоянию на 20 июня 2024 года зарегистрировано свыше 775 миллионов случаев заболевания по всему миру; подтверждено более 7 млн. летальных исходов заболевания, что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории (<https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>). В связи с чем, для характеристики острой инфекции в результате SARS-CoV-2 учеными и правительством срочно предприняты решительные шаги по контролю за его вспышкой и проведению исследований по изучению этиологии и патогенеза новой инфекции (Ashour H.M. et al., 2020).

Более высокая трансмиссивность, разнообразные клинические проявления и более низкая патогенность COVID-19 могут быть результатом разнообразия биологии и структуры генома SARS-CoV-2 по сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV (Paraskevis D. et al., 2020).

Исследование, проведенное Xiao et al. (2020) упомянуло, что для передачи SARS-CoV-2 человеку всегда должен присутствовать промежуточный хозяин, поскольку CoV, полученные от летучих мышей, редко заражают людей. В исследовании также сообщается, что китайские и малайские дикие панголины были протестированы на коронавирусы, подобные SARSCoV-2, и большинство из них дали положительный результат. Важно подчеркнуть, что после тщательного анализа было обнаружено, что один рецептор-связывающий домен в шиповом белке Pangolin-CoV имеет отличие только в одной аминокислоте SARS-CoV-2. Эти данные также указывают на то, что SARS-CoV-2 предположительно возник в результате рекомбинации вируса между Pangolin-CoV и Bat-nCoV перед передачей человеку (Xiao K. et al., 2020).

Инкубационный период болезни составляет в среднем 5-6 дней, но может варьировать, в зависимости от дозы заражения, от 1 до 14 дней (Lin L. et al., 2020). Поражение желудочно-кишечного тракта может наблюдаться у половины

больных и ассоциировано с худшим исходом. Сухой кашель наблюдается у 68 % пациентов, лихорадка — у 44 %, одышка — у 19 %, боль в горле — у 15 %, диарея — 3–3,8 %. Тяжелое течение наблюдается главным образом у пожилых людей и страдающих сопутствующей патологией – гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (Giwa A.L. et al., 2020). Помимо тяжелых форм, приводящих к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), характерно асимптоматическое течение у вирусоносителей COVID-19 (Lai C.C. et al., 2020). Кроме того, у больных после выздоровления обнаруживаются положительные результаты на SARS-CoV-2 через 7 и даже 14 дней не только в образцах из дыхательной системы, но и в фекалиях (Li Y. et al., 2020). Данное явление можно объяснить вероятными встройками в ДНК фрагментов генома вируса SARS-CoV-2 в геном человека. Это предположение основано на том, что обнаружение последовательностей неретровирусных РНК-вирусов у организмов, перенесших вирусную инфекцию, связано с интеграцией фрагментов патогена в геном хозяина (Hurwitz J.L. et al., 2017). О существовании независимого от репликации механизма рекомбинации РНК было сделано предположение еще в 2004 году Gallei A. с соавт. в эксперименте *in vivo* на клеточной культуре бычьей почки с субгеномными транскриптами плюс-нитевого вируса диареи крупного рогатого скота семейства *Flaviviridae* рода *Pestivirus*. Гомологичная и негомологичная рекомбинация происходила между двумя перекрывающимися транскриптами, в каждом из которых отсутствовали гены РНК-зависимой РНК-полимеразы (Gallei A. et al., 2017).

В настоящее время признано, что основная форма передачи от человека к человеку происходит воздушно-капельным путем от инфицированного человека; следовательно, кашель и чихание переносят SARS-CoV-2 в воздух, что ставит неинфицированных людей в риск заражения заболеванием (Carlos W.G. et al., 2020).

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева и высвобождение их геномов в клетки-мишени зависит от последовательности шагов. Вирус использует

белковый спайк, что важно для оценки тропизма и переносимость вируса. Кроме того, SARS-CoV-2 нацелен даже на клетки респираторного эпителия человека с рецепторами АПФ2, что указывает на то, что структура рецептор-связывающего домена аналогична SARS-CoV (Voto C. et al., 2020).

После проникновения вируса непокрытая геномная РНК транслируется в полипротеины (pp1a и pp1ab), а затем собираются в репликацию транскрипционные комплексы с индуцированными вирусом двухмембранными везикулами. Впоследствии этот комплекс реплицируется и синтезирует вложенный набор субгеномной РНК путем транскрипции генома, кодирующий структурные белки и некоторые вспомогательные белки. Новообразованные вирусные частицы собираются посредством эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи. Наконец, вирусные частицы отпочковываются и высвобождаются в компартмент внеклеточной среды. Таким образом, начинается как цикл репликации вируса, так и его прогрессирование (Ashour H.M. et al., 2020). Внутри клеток-хозяев выживание SARS-CoV поддерживается несколькими механизмами уклонения от иммунной системы хозяина, которые также могут распространяться и на SARS-CoV-2 (Domingo P. et al., 2020).

АПФ2 играет ключевую роль в качестве связывающего домена для шиповидного белка вируса и его входного рецептора. Это карбоксипептидаза, которая может регулировать ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Основная функция АПФ2 заключается в превращении ангиотензина 2 в ангиотензин 1–7, что приводит к вазодилатации. Белок АПФ2 экспрессируется в различных тканях, в том числе в пищеварительном тракте, почках, сердце, сосудах и глазах (Nikmet F. et al., 2020).

Отличительная особенность SARS-CoV-2 — высокая вовлеченность в патогенез системы иммунитета, с одной стороны, на ранних этапах осуществляющей контроль и элиминацию вируса, а с другой — на поздних стадиях способствующей развитию тяжелого воспалительного заболевания с обширными, зачастую фатальными нарушениями многочисленных систем и органов, в первую очередь дыхательной системы (Huang C. et al., 2020).

Установлено, что тяжелые формы COVID-19 связаны с выраженной полиорганной недостаточностью в результате развития цитокинового «шторма», системной воспалительной реакции вследствие неконтролируемой продукции эндогенных иммуномодуляторов (Смирнов В.С., Тотолян А.А., 2020; Даренская М.А. и др., 2020).

При тяжёлом течении COVID-19 и в тканях лёгких умерших больных определяется чрезмерно активированный иммунный ответ с патогенными Th1 лимфоцитами и моноцитами (Giwa A.L. et al., 2020). При этом наблюдается аномальная выработка интерферонов с высокими уровнями провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) -1, IL-6, IL-8 и CXCL-10, в легких (de Wilde A.H. et al., 2018).

При проникновении в организм хозяина вирус вначале распознается врожденной иммунной системой через специфические рецепторы PRRs (pattern recognition receptors), в том числе лектиноподобные рецепторы С-типа, toll-подобный (TLR3, TLR4), RIG-I-подобный (индуцируемый ретиноевой кислотой), MDA-5 (ассоциированный с дифференцировкой меланом белок 5) и NOD-подобный рецепторы. Активация сенсоров приводит к стимуляции регуляторных факторов интерферонов 3 и 7, а также транскрипционного фактора «каппа-бета» (NF-κB). Они стимулируют экспрессию и выработку интерферона 1 типа и провоспалительных цитокинов, которые активируют сигнальный каскад JAK-STAT, индуцирующий экспрессию множества противовирусных интерферон-стимулированных генов (Yi Y. et al., 2020).

Основными проявлениями активации врождённого иммунитета при COVID-19 считают увеличение общего числа нейтрофилов, повышение концентрации IL-6 и СРБ в сыворотке крови (Liu Y. et al., 2020). Вместе с тем следует учесть, что указанные признаки являются лишь проявлениями глубокого вовлечения клеточного и гуморального звеньев иммунитета в вирус-эукариотические взаимодействия в многоклеточном организме.

Макрофаги и дендритные клетки (ДК), а также нейтрофилы в качестве первой линии защиты запускают иммунную реакцию и определяют ее

интенсивность. Интра- и субэпителиальные ДК распознают вирусные антигены, представляют их CD4<sup>+</sup> Т-клеткам с помощью главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II и индуцируют дифференцировку этих Т-клеток в направлении Th1, Th17 и Т-фолликулярных хелперов, которые впоследствии способствуют дифференцировке В-клеток в плазмоциты и обеспечивают выработку антител — IgM, IgA и IgG. Кроме этого, ДК с помощью ГКГС I представляют вирусные антигены CD8<sup>+</sup> Т-клеткам. Распространение зараженных клеток способствует вовлечению в патологический процесс многих структур, включая эндотелий кровеносных сосудов, сердце, почки, мышцы, головной мозг и др. (Fenrich M. et al., 2020). Генерализация процесса вызывает дополнительную активацию гуморального иммунитета. Таким образом, инфицирование тканевых CD169<sup>+</sup> макрофагов и дальнейшая их диссеминация приводят к тому, что вирус напрямую нейтрализует значительную часть клеток периферических органов иммунной системы человека. Кроме этого, макрофаги, содержащие АПФ2 и SARS-CoV-2, продуцируют большое количество IL-6, что может приводить к развитию чрезмерной воспалительной реакции (Park M.D., 2020).

После инфицирования реплицирующийся вирус может вызвать лизис эпителия, т. е. осуществить прямое повреждение клеток организма. С помощью белков перфоринов и гранзимов CD8<sup>+</sup> Т-клетки и естественные киллеры (НК-клетки) реализуют цитотоксические реакции по отношению к инфицированным эпителиальным клеткам и вызывают их программируемую гибель. Выявлено значительное снижение количества НК-клеток и продукции ими рецептора NKG2A, блокирующего НК-клеточную цитотоксичность (Zheng M. et al., 2020). Была показана чрезмерная активация ими Т-клеток (CD38<sup>+</sup>). В НК-клетках выработка NKG2A приводила в этой ситуации к снижению продукции  $\gamma$ -интерферона, IL-2 и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), а также к снижению уровня гранзима В, следовательно, и к депривации их функциональной активности. Вирулентность и патогенность дополнительно связаны с вирусной активацией цитоплазматических инфламмасом, которая происходит в эпителиальных клетках, макрофагах, и, возможно, в эндотелии. При этом

высвобождаются провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$  и IL-18), интерлейкин IL-1 $\beta$  и IL-18, которые вносят вклад в индукцию воспаления, ответственного за тяжесть симптомов COVID-19. Кроме того, распознавание вирусной РНК с помощью Toll-подобных рецепторов 3, 7, 8 и 9 активирует NF- $\kappa$ B и большое количество провоспалительных цитокинов (Freeman T.L. et al., 2020).

При развитии инфекционного процесса повышаются уровни большого числа цитокинов и хемокинов, что происходит вследствие их каскадной активации из-за опознавания вирусных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов при помощи образ-распознающих рецепторов: IL-2, IL-6, IL-8, IP-10, MIP-1 $\alpha$  (макрофагальный белок воспаления), MIP-1 $\beta$ , TNF, VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), PDGFbb (тромбоцитарный фактор роста), которые синтезируются в основном моноцитами и макрофагами, IL-1 $\beta$ , FGFb (фактор роста фибробластов) — эндотелиальными и эпителиальными клетками, фибробластами; Г-КСФ — как эпителиальными, эндотелиальными клетками, так и макрофагами; ГМ-КСФ — Т-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами; IFN- $\gamma$  — активированными Т-лимфоцитами и натуральными киллерами. Вышеуказанный каскад активации цитокинов принято называть «цитокиновый шторм». Это состояние лежит в основе развития ОРДС и полиорганного поражения (Behrens E.M., Koretzky G.A., 2017). От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС при тяжелом течении болезни в среднем проходит 8 суток (Ruan Q. et al., 2020). В легких при этом проявляется многоочаговое диффузное экссудативное поражение альвеол со смешанной моноцитарно-лимфоцитарной инфильтрацией, диффузная интерстициальная пневмония и последующий фиброз легкого (Забозлаев Ф.Г. и др., 2020). Гиперактивация макрофагов способствует дополнительному повреждению и воспалению легких, что является значимым фактором прогрессии заболевания (McGonagle D. et al., 2020). Причем, судя по всему, ключевую роль в развитии гиперцитокинемии играет патологическое сопряжение посредством дистантных факторов регуляции клеток макрофагальной системы организма, эндотелия и «иммуноцитов». Предполагают, что риск летального исхода заболевания

ассоциирован с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови (Huang C. et al., 2020; Болдуева С.А. и др., 2021; Зырянов С.К., 2024).

Транзиторная лимфопения является общим признаком для респираторных вирусных инфекций, при которых в случаях неосложненного течения она продолжается от двух до пяти суток (McClain M. et al., 2013). Однако в случаях с COVID-19 лимфопения носит стойкий характер и является избирательной в отношении Т-клеток (Liao M. et al., 2020). Анализ клеток периферической крови показал, что лимфопения, обнаруживаемая на 10–12 день болезни, может быть связана с активацией в лимфоцитах апоптоза и сигнального пути p53 (Tan L. et al., 2020). В отношении гуморального иммунного ответа показано, что на начальном этапе инфекции SARS-CoV-2 В-клетки вызывают ранний ответ против вирусного белка N (белок нуклеокапсида), а после появляются антитела против вирусного белка S (шиповидный белок). При прогрессии COVID-19 наблюдается постепенное увеличение концентрации SARS-CoV-2-связывающих антител IgM и IgG класса в сыворотке крови. Нейтрализующие антитела IgM и IgA обнаруживаются через 5–7 дней после появления первых симптомов, исчезают в конце 3 месяца от начала заболевания. В дополнение к нейтрализующим антителам в системе иммунного ответа имеется множество не-нейтрализующих антител (Non-neutralizing antibodies), которые способствуют инфицированию иммунных клеток и антигенпрезентирующих клеток (Tan Y.J. et al., 2004).

Реактивность иммунной системы, выраженность иммунного ответа имеет основополагающее значение при развитии среднетяжелых и тяжелых форм болезни (Симбирцев А.С., 2020). Лимфоцитопения и патологическое сопряжение эндотелиально-макрофагального функционального гистиона, реализующееся в виде синдрома системного воспалительного ответа или по образному выражению — «цитокинового шторма» и ОРДС с постепенной атрофией лимфоидных органов, приводят не только к нарастанию дыхательной недостаточности, но и к совокупности проявлений, включающих ДВС-синдром и связанное с этим гипоксическое повреждение фактически всех органов и систем. Нарастающий при этом прямой и опосредованный гипоксическим повреждением иммунодефицит с

возможным развитием септического состояния, в связи с присоединением вторичной инфекции, вносит основной вклад в танатогенез. Указанные изменения укладываются в классические представления о патоморфогенезе SIRS, описанные ранее (Повзун С.А., 2009), пусковым механизмом для которого в современных условиях стал SARS-CoV-2.

## **1.2 Изменения в системе нейроэндокринной регуляции при острых респираторных вирусных инфекциях**

О тесной связи иммунной и нейроэндокринной систем свидетельствует множество фактов, которые участвуют в развитии и регуляции механизмов защиты от инфекции с восстановлением гомеостаза на всех уровнях. Такие системы как нервная, эндокринная и иммунная связаны между собой посредством нейромедиаторов, гормонов и цитокинов, образуя «сверхсистему адаптации», которая в последующем формирует реакцию организма на воздействие экзогенных факторов (Ланин Д.В. и др., 2011). Кортизол подавляет клеточный и гуморальный иммунные ответы, вызывает подавление антителообразования как при первичном, так и при вторичном иммунном ответах. Установлено, что тиреотропный гормон (ТТГ) восстанавливает супрессированную различными факторами пролиферацию клеток. Прولاктин же увеличивает дифференцировку Т-лимфоцитов и имеет способность тормозить иммуносупрессорный эффект кортикостероидов. Андрогены проявляют преимущественно иммуносупрессорные свойства, направленные на гуморальное звено иммунитета (Никитин Д.А. и др., 2000). Показано, что Т- и В-клетки экспрессируют рецепторы  $ER\alpha$  и  $ER\beta$ , что подтверждает модулирующий эффект эстрадиола на лимфоциты. Эстрадиол приводит к увеличению экспрессии антиапоптотической молекулы Bcl-2; активации В-клеток; продукции IgG; экспрессии индуцируемой активацией цитидиндезаминазы. Исследования *in vitro* также предполагают потенциальный сдвиг в сторону поляризации Th2, Th17 и Treg в культурах Т-клеток, обработанных эстрадиолом. Эстрогены и прогестерон также могут опосредованно влиять на Т- и В-клетки, влияя на функцию врожденных

иммунных клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги, которые влияют на дифференцировку Т- и В-клеток (Engelmann F. et al., 2016).

Влияние на иммунный ответ нейроэндокринная система оказывает главным образом через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось регуляции, которая на всех уровнях имеет рецепторы к цитокинам (Ланин Д.В. и др., 2011). Отдаленное взаимодействие с центральной нервной системой (ЦНС) через кровотоки дает возможность иммунной системе вовлекать весь организм в борьбу с патогенами, параллельно организуя контроль системного иммунного ответа со стороны ЦНС. В то же время тесное взаимодействие между иммунными клетками и окончаниями периферических нервов обеспечивает тонкую регуляцию местного иммунного ответа со стороны нервной системы. Сообщение между этими уровнями взаимодействия двух систем необходимо для скоординированного иммунного ответа (Dantzer R. 2018). Секретируемые *in situ* провоспалительные интерлейкины – TNF- $\alpha$ ,  $1\beta$  и IL 6, затем попадают в кровоток, достигая гипоталамуса и запуская центральную ГГН-ось регуляции с выработкой кортикотропин-рилизинг-гормона (кортиколиберина), который стимулирует в передней доле гипофиза выработку адренкортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего, в свою очередь, в коре надпочечников секрецию глюкокортикоидов (ГК), поступающих в кровеносную систему (Ланин Д.В. и др., 2011).

ГК оказывают эффект на все системы и органы, снижая образование провоспалительных цитокинов и хемокинов в иммунных клетках, несущих специфические рецепторы (ГКР), таким образом, интенсивность воспалительного ответа и миграция иммунных клеток в очаг инфекции снижаются. Например, в исследованиях на экспериментальной модели септического шока ГК подавляли выработку таких провоспалительных цитокинов как - IL-6, IL- $1\beta$ , TNF- $\alpha$  - моноцитами/макрофагами и синтез IL-12 дендритными клетками. Клетки врожденного иммунитета – естественные (нормальные) киллеры (НК) и другие «врожденные лимфоидные клетки», обладая ГКР, также могут попадать под иммуномодулирующее действие ГК. ГК снижают способность НК к продукции

цитокинов, не влияя на их цитотоксичность. На мышинной модели цитомегаловирусной инфекции показано, что эффекты ГК различны в разных органах и различных субпопуляциях ILC (Quatrini L. et al., 2018). ГК способны активировать врожденный иммунитет за счет повышения экспрессии рецепторов цитокинов на иммунных клетках, стимуляции фагоцитоза и пролиферативного ответа Т-лимфоцитов (Vila-Pérez D., Jordan-García I. 2015).

В адаптивном иммунном ответе ГК подавляют реакции Т-хелперов (Th1, Th17), сдвигая или даже усиливая эффекты Th2 и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) за счет активации синтеза противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-13 и IL-10 (Cain D.W., Cidlowski J.A. 2017). Увеличивается число исследований о различном действии ГК в разные фазы системного воспалительного ответа. В раннюю фазу провоспаления ГК активируют врожденный иммунитет за счет индукции Toll-like рецепторов и усиления синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, которые, в свою очередь, воздействуя на ГГН-ось и вызывают дополнительную секрецию ГК. ГК в синергизме с TNF- $\alpha$  активируют 210 генов, которые непосредственно участвуют в воспалительном процессе. В апогей воспаления ГК оказывают типичный противовоспалительный эффект, ингибируя сигнальные пути, участвующие в воспалении, и усиливая транскрипцию противовоспалительных генов. В фазу разрешения воспаления ГК способствуют этому процессу, изменяя хемокинез и фенотип макрофагов, стимулируя продукцию IL-10 и развитие адаптивного иммунитета (Meduri G.U., Chrousos G.P. 2020).

Известно, что одним из важных факторов, противостоящим противовоспалительному эффекту ГК, является провоспалительный цитокин MIF, который вырабатывают не только макрофаги и Т-лимфоциты, но и клетки передней доли гипофиза. В экспериментах *in vivo* показано, что в раннюю фазу стресс-реакции уровень в крови MIF значительно возрастает параллельно уровню ГК. В культуре MIF отменяет ингибицию кортикостероидами синтеза TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 моноцитами и восстанавливает пролиферацию Т-лимфоцитов с образованием ими IL-2 и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (Calandra T., Bucala R. 2017).

Существует еще одна ось регуляции иммунной защиты – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (ГГТ), с секрецией щитовидной железой тиреоидных гормонов под влиянием гормона передней доли гипофиза – ТТГ. Известно иммуномодулирующее (в основном стимулирующее) действие тиреоидных гормонов на клетки врожденного и приобретенного иммунитета, имеющие рецепторы к этим гормонам. Наиболее физиологически активный тиреоидный гормон Т3 модулирует дифференцировку макрофагов в провоспалительный фенотип М1, а также облегчает индукцию провоспалительных Т-клеточных ответов Th1- или Th17-типа дендритными клетками. С другой стороны, в условиях инфекционного процесса тиреоидные гормоны способны снижать воспалительный ответ, ингибируя активность IL-6 или MIF (Montesinos M.D.M., Pellizas C.G. 2019; Скрипченко Н.В. и др., 2022).

Считается, что пол влияет на иммунную систему. Более высокий риск развития у женщин именно аутоиммунных заболеваний предполагает, что они каким-то образом опосредованы половыми стероидами, причем эстрогены являются усилителями, по крайней мере, гуморального иммунитета, а андрогены и прогестерон - естественными иммунодепрессантами. У женщин в постменопаузе изменения иммунной системы объясняются снижением уровня эстрогенов. Наблюдается повышение уровня провоспалительных сывороточных маркеров, активация реакции клеток организма на цитокины, ингибирование CD4 Т и В-лимфоцитов, и цитотоксической активности НК-клеток. В целом IL-6 является основным фактором реабсорбции кости путем активации остеокластов, а также, по-видимому, связан с заболеваниями, которые чаще возникают в период менопаузы, такими как сахарный диабет 2 типа, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания (Gameiro С., Romao F. 2010). Эстрадиол имеет рецепторы на всех иммунных клетках и считается важным посредником в формировании иммунного ответа (Gersh F. et al., 2021; Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., 2023). Данный гормон является модулятором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, опосредует развитие воспалительной реакции и разрешение воспаления, играет важнейшую роль в регуляции

липидных медиаторов и белков (Lobo R.A., Pickar J.H., 2016; Huang B. et al., 2021). В дополнение к своим иммуномодулирующим эффектам эстрогены модулируют экспрессию клеток Т-хелперов 1 и 2, таким образом, тормозя избыточно активный выброс провоспалительных факторов, размыкают порочный круг, потенциально подавляя синдром цитокинового шторма у женщин (Росса W.A. et al., 2018; Марченкова Л.А., Макарова Е.В., 2022).

В исследовании Ding et al. говорится о позитивном воздействии не только уровня эстрадиола, но и АМГ на степень тяжести коронавирусной инфекции у женщин. Логистический регрессионный анализ показал, что уровни эстрадиола и АМГ в группе легкого течения COVID-19 были достоверно выше, чем в группе тяжелого течения, что предположительно играет важную роль в прогнозе COVID-19. Продемонстрирована статистически значимая отрицательная взаимосвязь уровней эстрадиола с компонентом системы комплимента С3 в фолликулярной фазе и с интерлейкинами IL-2, IL-6, IL-8 или TNF- $\alpha$  в лютеиновой фазе, ассоциирующимися с тяжестью и исходами COVID-19 (Ding T. et al., 2021).

Вирус COVID-19 может оказывать воздействие на функцию гипоталамо-гипофизарной системы. Известно, что клетки гипоталамуса и гипофиза экспрессируют АПФ2 и могут быть потенциальными мишенями SARS-CoV-2 напрямую либо через иммуноопосредованный механизм, как это уже было показано с другими коронавирусами (Pal R., Banerjee M., 2020). В пользу этого продемонстрировано поражение гипоталамо-гипофизарной системы при SARS (атипичной пневмонии), обнаруженное M. Leow и соавт. в 2005 г. в проспективном исследовании с участием 61 пациента, пережившего атипичную пневмонию (Климчук А.В. и др., 2022). При исследовании тканей аденогипофиза пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-1, было выявлено повышение интенсивности окрашивания на пролактин, ФСГ и лютеинизирующий гормон (ЛГ) в этих клетках и корреляцию с сывороточным уровнем данных гормонов (Wei L. et al., 2010; Hadisi N. et al., 2022). То, что SARS-CoV-2 действительно проникает в мозг и, предположительно, может поражать любую его часть, включая гипоталамус и гипофиз, подтверждено обнаружением его

генома в тканях мозга, даже на ранних стадиях инфекции. Кроме того, в одном случае обнаружена персистенция РНК SARS-CoV-2 по всему мозгу через 230 дней после появления симптомов (Stein S.R. et al., 2022).

Щитовидная железа также может быть органом-мишенью для SARS-CoV-2 с развитием ее дисфункции во время и после COVID-19 (Тимофеева Л.А. и др., 2021). Уровень экспрессии АПФ2 и TMPRSS2 достаточно высокий в тканях щитовидной железы и даже выше, чем в тканях легких. При исследовании влияния SARS-CoV на щитовидную железу было показано, что по сравнению с нормальной щитовидной железой в таковой пациентов, инфицированных SARS-CoV, наблюдалось тяжелое поражение фолликулярного аппарата с деструкцией фолликулярного эпителия, отслоением эпителиальных клеток, гиперемией капиллярной сети в соединительной ткани между фолликулами и последующим развитием фиброза в соединительной ткани. При этом воспалительной инфильтрации или некроза клеток не выявлялось, что подтверждает предположение о том, что массовый апоптоз приводит к повреждению щитовидной железы при SARS-CoV (Lazartigues E. et al., 2020). Среди различных клинических эффектов перенесенного COVID-19 поражение щитовидной железы считается наиболее частым проявлением со стороны эндокринной системы. Известно, что SARS-CoV-2 может воздействовать на всю ось гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, тем самым вызывая тиреотоксикоз, гипотиреоз и синдром нетиреоидных заболеваний (Климчук А.В. и др., 2022). Однако наиболее часто с SARS-CoV-2 ассоциируются деструктивные формы тиреотоксикоза, например, подострый тиреоидит, представляющий собой транзиторное воспалительное заболевание щитовидной железы. Точные причины и механизмы его развития остаются неизвестными, однако предполагается, что оно имеет вирусную этиологию: в большинстве случаев в анамнезе больных есть указание на перенесенную вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, грипп, эпидемический паротит, корь (Задумина Д.Н. и др., 2023).

### **1.3 Свободнорадикальный гомеостаз и эндотелиальная дисфункция при острых респираторных вирусных инфекциях**

С середины XX в. произошёл значительный прогресс исследований в области свободнорадикальной биологии и медицины, и, соответственно, существенно расширился спектр заболеваний и патологических состояний, которые стали связывать со свободными радикалами. В настоящее время проблема изучения молекулярно-клеточных механизмов развития окислительного стресса является чрезвычайно актуальной для медицинской науки, так как затрагивает значительное количество патологий, в том числе имеющих социальную значимость (Колесникова Л.И., 1993; Генич Е.В., 2021; Корнакова Н.В., 2008; Данусевич И.Н., 2014; Даренская М.А., 2014; Круско О.В., 2021; Колесникова Л.Р., 2019; Курашова Н.А., 2017; Мадаева И.М., 2009; Марьян А.Ю., 2016; Семёнова Н.В., 2018; Чугунова Е.В., 2022; Лесная А.С., 2022). Хорошо известно, что окислительный стресс является результатом дисбаланса между свободными радикалами и антиоксидантной активностью. Такое состояние опасно для клеток и может играть важную роль в воспалении и повреждении клеточных структур, включая липиды и мембраны, белки и нуклеиновые кислоты (Колесникова Л.И. и др., 2017).

Установлено, что вирусные респираторные инфекции связаны с воспалительным процессом, повышенной выработкой цитокинов и другими патофизиологическими явлениями, обусловленными по большей мере избыточной генерацией активных форм кислорода (АФК) и/или реактивных форм азота (Sánchez-Rodríguez R. et al., 2020). Поскольку основным генератором АФК являются митохондрии, многие исследования направлены на установление связующих механизмов между данными структурами и вирусным воздействием (Delgado-Roche L., Mesta F., 2020).

АФК, получаемые либо из экзогенных источников, либо в избыточном количестве вырабатываемые эндогенно, могут нарушать антиоксидантную защиту организма, что приводит к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза. Легкие очень восприимчивы к повреждениям, опосредованным АФК. Окислительный стресс, вызванный этим окислительно-восстановительным дисбалансом, приводит к патогенезу множества заболеваний легких, таких как

астма, хроническая обструктивная болезнь легких и ОРДС. Окислительный стресс вызывает повреждение клеточных компонентов с точки зрения перекисного окисления липидов, окисления белков и модификации гистонов ДНК. При этом воспаление дополнительно усиливает выработку АФК, вызывая изменения в транскрипционных факторах, которые опосредуют пути клеточной реакции на стресс. Это отклонение от нормальной функции клеток способствует возникновению вредных патологических характеристик, часто наблюдаемых при заболеваниях легких (Zuo L, Wijegunawardana D., 2020). Из-за способности АФК вступать в реакцию с любым видом молекул, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, их хроническое повышение обычно ассоциируется с нестабильностью генома, дисфункцией органелл и апоптозом (Van der Vliet A., Janssen-Heininger, 2014). Респираторные вирусы не только усиливают выработку АФК, но также влияют на клеточные защитные системы против АФК. Несмотря на важную роль физиологических уровней АФК в передаче сигналов, хронически повышенные уровни вызывают тяжелые окислительные повреждения (Lim J.Y. et al., 2014; Liu M. et al., 2017).

Антиоксидантная система защиты состоит из различных ферментов и факторов транскрипции, а также массива низкомолекулярных молекул. Эти соединения непосредственно поглощают АФК, участвуют в рециркуляции защитных ферментов, регулировании редокс-чувствительных факторов транскрипции. Ключевым транскрипционным фактором, контролирующим экспрессию массива защитных ферментов, является ядерный фактор 2 (Nrf2) (Nguyen, T. et al., 2009). Многие антиоксидантные защитные ферменты участвуют в биосинтезе природных антиоксидантов, таких как глутатион. К ним относятся глутатионсинтетаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза и другие (Khomich O.A. et al., 2018).

Антиоксидантными свойствами обладает и витамин D, который является иммуномодулирующим гормоном с доказанной эффективностью против различных инфекций верхних дыхательных путей. Это соединение может подавлять гипервоспалительные реакции и ускорять процесс заживления в

пораженных участках, особенно в легочной ткани. Более того, дефицит витамина Д связывают с тяжестью и смертностью случаев COVID-19, при этом высокая распространенность гиповитаминоза Д обнаруживалась у пациентов с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью. Если у пациента развивается тяжелая форма COVID-19, витамин Д, по-видимому, потенциально полезен, поскольку ослабляет цитокиновый шторм (Feentved Ødum SL, Kongsbak-Wismann M., 2023; Rybakovsky, E. et al., 2023; Daneshkhah A. et al., 2023). Стоит отметить неоднозначность результатов исследований по взаимосвязи уровня витамина Д и течения COVID-19 (Sartini M. et al., 2024).

Эндотелий играет ключевую роль в патогенезе нарушений свертываемости крови при инфекционных заболеваниях, хотя в некоторых случаях точные механизмы еще не ясны. Эндотелий участвует как в бактериальных, так и небактериальных инфекциях и важен для инициации и регуляции гемостаза (Georgieva, E. et al., 2023). Было показано, что при инфекции, вызванной вирусом гриппа, легочные эндотелиальные клетки играют центральную роль в регуляции, как набора врожденных иммунных клеток, так и врожденной продукции цитокинов и хемокинов (Fosse J.H. et al., 2021). У жертв пандемической инфекции гриппа А / H1N1 2009 года в тканях слизистой оболочки бронхов, легких, миокарда, икроножной мышцы и печени, которые были исследованы с помощью световой микроскопии и просвечивающей электронной микроскопии, вирусные частицы были обнаружены во всех образцах, часто локализованных в эндотелии, эпителии и мышечных клетках (Ru Y.X. et al., 2011).

Эндотелиальная дисфункция тесно коррелирует с окислительным стрессом, который представляет собой объединяющую концепцию лежащих в основе изменений проницаемости и их патофизиологии, характеризующихся легочной заболеваемостью и смертностью (Guazzi M. et al., 2015; Daiber A., Chlopicki S., 2020). Согласно проведенным исследованиям, основной причиной смертности от COVID-19 является дыхательная недостаточность, частично обусловленная эндотелиальными легочными осложнениями, включая отек. Последняя индуцируется потерей целостности альвеолярного эпителия и патологическими

изменениями в эндотелиальной сосудистой сети, которая регулирует кровоток, текучесть крови, обмен жидкостей, электролитов, различных макромолекул и ответы на сигналы, запускаемые насыщением кислородом, и контролирует распространение лейкоцитов иммунных клеток (Vlahopoulos S. et al., 2021).

#### **1.4 Постковидный период: клинические и метаболические особенности**

Затяжной COVID-19 (иногда называемый "постострыми последствиями COVID-19") представляет собой мультисистемное заболевание, часто сопровождающееся тяжелыми симптомами, которые следуют за инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. По меньшей мере 65 миллионов человек во всем мире имеют длительный COVID-19, исходя из консервативных оценок заболеваемости 10% инфицированных людей и более 651 миллиона задокументированных случаев COVID-19 во всем мире (Ballering A.V. et al., 2022). Вероятно, это число намного выше из-за множества недокументированных случаев. Заболеваемость оценивается в 10-30% случаев без госпитализации, 50-70% случаев госпитализации (Bull-Otterson L., 2022; Ayoubkhani D. et al., 2022). Длительный COVID-19 ассоциирован со всеми возрастными группами и тяжестью острой фазы заболевания, при этом самый высокий процент диагнозов приходится на возраст от 36 до 50 лет, и большинство затяжных случаев COVID-19 приходится на не госпитализированных пациентов с легким острым заболеванием (FAIR Health. 2022), поскольку на эту популяцию приходится большинство общих случаев COVID-19 (Davis H.E. et al., 2023). Зарегистрированы сотни медицинских историй болезни, при этом у многих пациентов наблюдаются десятки симптомов, затрагивающие все органы и системы (Davis H.E. et al., 2021). Проявления заболеваний часто накладываются друг на друга, что может усугубить проблемы ведения (рис. 1).

Постковидный синдром включает множественные неблагоприятных последствий с впервые возникшими состояниями (Зыков К.А. и др., 2022; Seban F. et al., 2022; Kedor S. et al., 2022), включая сердечно-сосудистые, тромботические и цереброваскулярные заболевания (Xie Y. et al., 2022), сахарный диабет 2 типа (Xie Y. et al., 2022), миалгический энцефаломиелит / синдром хронической усталости

(МЭ / СХУ) (Mancini D.M. et al., 2021) и дисавтономию, особенно синдром постуральной ортостатической тахикардии синдром (Larsen N.W. et al., 2022). Даже через 1 год после перенесенного в тяжелой форме COVID-19-ассоциированного поражения легких наблюдается снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода и наличие рестриктивных нарушений вентиляции легких (Черняк А.В. и др., 2023). Симптомы могут сохраняться в течение нескольких лет, и, особенно в случаях впервые выявленного МЭ / СХУ и дисавтономии, ожидается, что они будут длиться всю жизнь (Cairns R., Hotopf M., 2005).

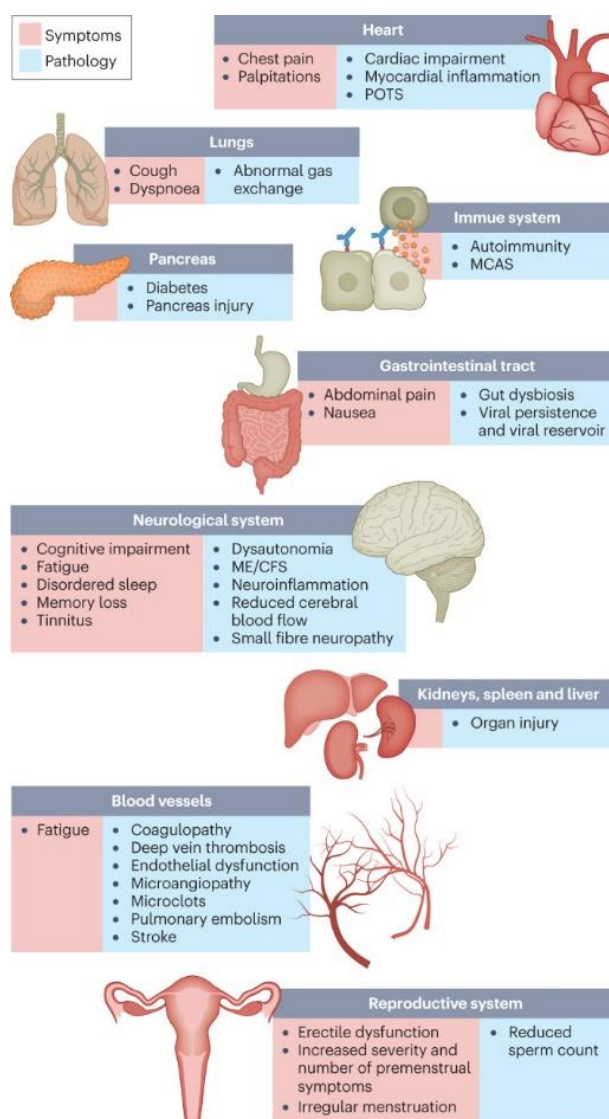


Рисунок 1 - Симптомы длительного COVID-19 и влияние на органы с различной патологией (Davis H.E. et al., 2023).

Через шесть месяцев после перенесенной инфекции наблюдался повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений свертываемости крови и гематологических заболеваний, смерти, переутомления, неврологических заболеваний и легочных заболеваний. Через год после первоначального заражения вирусом SARS-CoV-2 увеличивается риск остановки сердца, смерти, сахарного диабета, сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии и инсульта. (Davis H.E. et al., 2021). Несколько показателей качества жизни (физическое функционирование, ограничение роли из-за физического здоровья, ограничение роли из-за эмоциональных проблем и общее состояние здоровья), оцениваемых SF-36 в постковидном периоде, имели статистически значимую положительную связь с бессонницей от умеренной до тяжелой степени по шкале Insomnia Severity Index у трети от общего числа пациентов. Глобальная оценка Pittsburgh Sleep Quality Index состояний после COVID-19 также показала статистически значимую положительную корреляцию с различными областями шкалы качества жизни SF-36 (El Sayed S. et al., 2021).

Предположительно, существует несколько причин постковидного синдрома. Было предложено несколько гипотез, включая сохраняющиеся резервуары SARS-CoV-2 в тканях (Swank Z. et al., 2021), нарушение иммунной регуляции (Zubchenko S. et al., 2022) с реактивацией основных патогенов или без нее, включая вирусы герпеса, такие как вирус Эпштейна–Барр (EBV) и вирус герпеса человека 6 (HHV-6) среди прочих (Peluso M.J. et al., 2023); воздействие SARS-CoV-2 на микробиоту, включая виромы (Liu Q. et al., 2022); аутоиммунитет (Wallukat G. et al., 2021; Орлова Е.А. и др., 2022) и инициирование иммунной системы с помощью молекулярной мимикрии (Proal A.D., VanElzakker M.B., 2021); микрососудистое свертывание крови с эндотелиальной дисфункцией (Charfeddine S. et al., 2021) и дисфункциональная передача сигналов в стволе головного мозга и/или блуждающем нерве (Pretorius E. et al., 2022; Поляков В.М. и др., 2022; Флуд В.В. и др., 2022).

Таким образом, болезнь COVID-19 - это мультисистемное заболевание, частично обусловленное повреждением эндотелия сосудов. Длительные

последствия могут сохраняться после заражения и могут быть вызваны именно стойкой эндотелиальной дисфункцией (Charfeddine S. et al., 2021). Факторы риска длительного COVID-19 потенциально включают женский пол, сахарный диабет 2 типа, реактивацию EBV, наличие специфических аутоантител (Su Y. et al., 2022), заболевания соединительной ткани (Renz-Polster H. et al., 2022), синдром дефицита внимания и гиперактивности, хроническую крапивницу и аллергический ринит (Merzon E. et al., 2022), хотя у трети людей с затяжным COVID-19 нет выявленных ранее заболеваний. Сообщалось о более высокой распространенности длительного COVID-19 среди определенных этнических групп, включая людей с испаноязычным наследием. Социально-экономические факторы риска включают более низкий доход и невозможность адекватно отдыхать в первые недели после развития COVID-19 (Ziauddeen N. et al., 2022).

Несколько исследований показали, что низкая выработка антител к SARS-CoV-2 или их отсутствие, а также другие недостаточные иммунные реакции на острой стадии COVID-19 являются предикторами длительного COVID-19 через 6-7 месяцев у пациентов независимо от госпитализации. Эти недостаточные иммунные реакции включают низкий исходный уровень IgG, низкие уровни рецепторсвязывающего домена и спайк-специфичных В-клеток памяти, низкие уровни нуклеокапсидных IgG и низкие пики спайк-специфичных IgG (García-Abellán J. et al., 2021; Augustin M. et al., 2021). Результаты некоторых исследований указывают на возможную персистенцию вируса как причину длительных симптомов COVID-19; вирусные белки и / или РНК были обнаружены в репродуктивной системе, сердечно-сосудистой системе, головном мозге, мышцах, глазах, лимфатических узлах, аппендиксе, тканях молочной железы, печени, легких, плазме, кале и моче (Tejerina F. et al., 2022).

### **1.5 Метаболическая характеристика климактерического периода**

В жизни каждой женщины наступает переходный период – от репродуктивной фазы к фазе климактерия, в течение которого в организме доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся постепенным снижением и «выключением» функции

яичников, что проявляется прекращением фертильности и менструации (Сметник В.П., 2017).

Снижение количества яйцеклеток до критического уровня и прекращение активности фолликулов яичников приводит к ранним изменениям гормонов, и активируется механизм обратной связи между яичниками, гипофизом и гипоталамусом, вызывая изменения уровня гонадотропинов. Концентрация гормона ингибина В фолликулярной фазы падает, а уровень ФСГ повышается. Изменение гормонального фона связано с прогрессирующим ановуляторным менструальным циклом до наступления последней менструации. Повышение уровня гонадотропинов поддерживает нормальный уровень циркулирующего в сыворотке крови эстрадиола до конца менопаузального перехода. Такие гормональные изменения обычно вызывают нерегулярные менструальные циклы с сокращением продолжительности цикла на ранних стадиях, за которыми со временем следуют все более длительные промежутки между менструациями. Уровни циркулирующего тестостерона существенно не изменяются во время раннего перехода к менопаузе, и это изменяет соотношение между андрогенами и эстрогенами, приводя к симптомам избытка андрогенов у некоторых женщин (Talaulikar V., 2022).

Гормональные изменения являются одними из основных физиологических изменений, связанных с менопаузой. Эстрадиол почти всегда присутствует в организме женщин репродуктивного возраста, однако его концентрация в крови снижается до 10 пг / мл после менопаузы (Cervellati C., Bergamini C.M., 2016). Заметное снижение концентрации эстрогенов, сопровождающее относительную гиперандрогению, рассматривается как основной фактор, вызывающий увеличение веса и перераспределение жира в организме у женщин в постменопаузе (Stefanska A. et al., 2015; Spangenberg A. et al., 2016). Есть данные о том, что у женщин в постменопаузе общая жировая масса тела, процентное содержание жира и накопление центрального жира выше, чем у женщин в пременопаузе (Razmjou S., et al., 2018). Контролируемое лонгитюдное исследование показало, что у женщин в постменопаузе риск развития

абдоминального ожирения значительно выше (в 2,88 раза), чем у женщин в менопаузе (Kozakowski J. et al., 2006).

Необходимо отметить, что в течение переходного периода к менопаузе возникают различные нарушения липидного обмена, что может привести к развитию метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (Ko S.H., Kim H.S., 2020). Менопауза связана с изменениями уровней различных липидов, циркулирующих в крови, таких как липопротеины, аполипопротеины, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триацилглицерол (ТГ) (Семёнова Н.В. и др., 2018). Изменения в липидном обмене и избыточная жировая ткань играют ключевую роль в синтезе избыточных жирных кислот, адипоцитокинов, провоспалительных цитокинов и АФК, которые вызывают ПОЛ и приводят к развитию инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и дислипидемии. Эстрогены, особенно эстрадиол, играют защитную роль в сердечно-сосудистой системе и вырабатываются преимущественно в яичниках посредством процесса, в котором в качестве субстрата используется холестерол ЛПНП, однако во время менопаузы он не может быть использован для синтеза эстрогена, что приводит к снижению их выработки. Таким образом, менопауза связана с повышением уровня холестерина в ЛПНП в крови и повышенным риском ССЗ (Thaung Zaw J.J. et al., 2018).

Таким образом, отличительной чертой менопаузы является выраженная нехватка эстрогенов, которые в свою очередь инициируют адаптационные изменения метаболизма (Brichagina A.S et al. 2022). Что касается эффектов эстрогенов активно изучают влияние их нехватки на антиоксидантный гомеостаз, выражаемое через развитие окислительного стресса, который сопровождает не только патологические процессы, но и некоторых физиологических состояний, включающих менопаузальный период со снижением уровня эстрогенов (Семёнова Н.В., 2014; Arias-Loza P.A. et al., 2013).

Самые последние исследования показали, что эстрогены оказывают антиоксидантное действие не путем прямой химической нейтрализации

реагентов, как ожидалось до недавнего времени, а путем модуляции экспрессии антиоксидантных ферментов, которые контролируют уровни биологических восстановителей (Cervellati C., Bergamini C.M., 2016). Результаты проведенного исследования демонстрируют, что в зависимости от фазы менопаузы меняется и уровень антиоксидантной защиты (Kolesnikova L.I. et al., 2015). Кроме того, было показано, что у женщин с постменопаузальным статусом и избыточным весом происходит активация ферментативного звена глутатионовой системы, а именно повышение активности GST и GR (Семёнова Н.В. и др., 2021).

Именно возрастной дефицит половых гормонов является этиологическим фактором развития метаболических нарушений, в том числе окислительный стресс (Sánchez-Rodríguez M.A. et al., 2012). Избыток карбонильных производных формирует карбонильный стресс, являющийся одним из звеньев патогенеза различных заболеваний, в том числе затрагивающих репродуктивную систему женского организма (Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., 2021).

Старение репродуктивной системы сопровождается и изменениями выработки гормона мелатонина, который обладает выраженными антиоксидантными свойствами (Бурчаков Д.И., Успенская Ю.Б., 2017). Снижение его содержания может являться причиной развития инсомнических расстройств у женщин в климактерическом периоде (Мадаева И.М. и др., 2012). В свою очередь, инсомния ассоциирована с нарушениями свободнорадикального гомеостаза и увеличением в крови продукта окислительной модификации ДНК – 8-OHdG (Semenova N.V. et al., 2021).

Таким образом, климактерический период представляется критическим в жизни женщины. Отсутствие профилактических мероприятий в отношении метаболических нарушений способствует развитию различных патологических состояний, в том числе свободнорадикальных патологий, в данной когорте населения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая диссертационная работа выполнялась в период с 2020 по 2024 год в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) (директор – д.м.н., член-корр. РАН, Л.В. Рычкова) на базе лаборатории патофизиологии (руководитель – д.б.н. Гребенкина Л.А. (2015 – 2021 гг.) и д.б.н., профессор РАН Даренская М.А. (с 2022 г. по настоящее время). Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах» (руководитель темы – д.м.н., профессор, академик РАН Колесникова Л.И.), гранта Президента Российской Федерации № МД-3674.2022.1.4 «Окислительный стресс при COVID-19 как предиктор развития постковидного синдрома» (руководитель – д.б.н. Семёнова Н.В.). Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка № 3 от 19.06.2020 г.) и соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, последний пересмотр – Форталеза, Бразилия, Октябрь 2013). Каждой женщиной было подписано информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

### 2.1. Дизайн исследования

Структура настоящего исследования состояла из клинического и лабораторного этапов (рис.2). В исследовании участвовали 94 женщины в возрасте от 45 до 69 лет. Для отбора в основную группу были обследованы 64 женщины, госпитализированные в ОГБУЗ "Иркутская областная инфекционная клиническая больница" в период с июня 2020 г. по март 2021 г., с лабораторно подтвержденным ПЦР-тестом на наличие вируса SARS-CoV-2 и среднетяжёлым течением COVID-19, сопровождающимся пневмонией. Пациентки были отобраны из общей группы пациентов с COVID-19 (n=300), сформированной методом сплошной выборки в рамках исследования «Новая коронавирусная инфекция:

клинико-лабораторная характеристика». При поступлении пациенток в стационар проводили анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое обследование, компьютерную томографию (КТ). В ходе дальнейшего исследования одна женщина с уровнем АМГ 5,18 нг/мл была исключена из основной группы. На обследование через 12 месяцев из переболевших COVID-19 согласились 16 женщин, которые были вызваны для прохождения клинико-anamnestического обследования.

Для формирования контрольной группы обследовали 30 женщин, не сообщавших о наличии у них симптомов COVID-19 и не вакцинированных в течение последних 12 месяцев. У всех женщин проверяли наличие антител класса IgG к COVID-19 в крови, после чего были сформированы две группы: без IgG ( $n = 17$ ) и с IgG ( $n = 13$ ; 177,23 (60; 229) Ед/мл). Из группы без IgG была исключена одна женщина с уровнем АМГ 14,61 нг/мл; таким образом, 16 женщин составили контрольную группу. Еще 13 женщин с IgG в крови сформировали отдельную группу: с бессимптомным течением COVID-19. Для исключения на момент исследования наличия COVID-19 проводился соответствующий экспресс-тест («РАПИД БИО», Россия).

*Критерии включения для всех групп:* возраст от 45 до 69 лет; аменорея или нарушения менструального цикла, заключающиеся в стабильных колебаниях (от 7 дней и выше) по продолжительности последовательных циклов; АМГ < 1,2 нг/мл (Esteves S.C. et al., 2021).

*Критерии исключения для всех групп:* регулярный менструальный цикл, применение заместительной гормональной терапии и/или уровень АМГ > 1,2 нг/мл.

*Критерии исключения для контрольной группы:* обострение хронических заболеваний, наличие IgG к SARS-CoV-2, положительный результат на наличие SARS-CoV-2.

*Критерий исключения для основной группы:* отсутствие пневмонии.

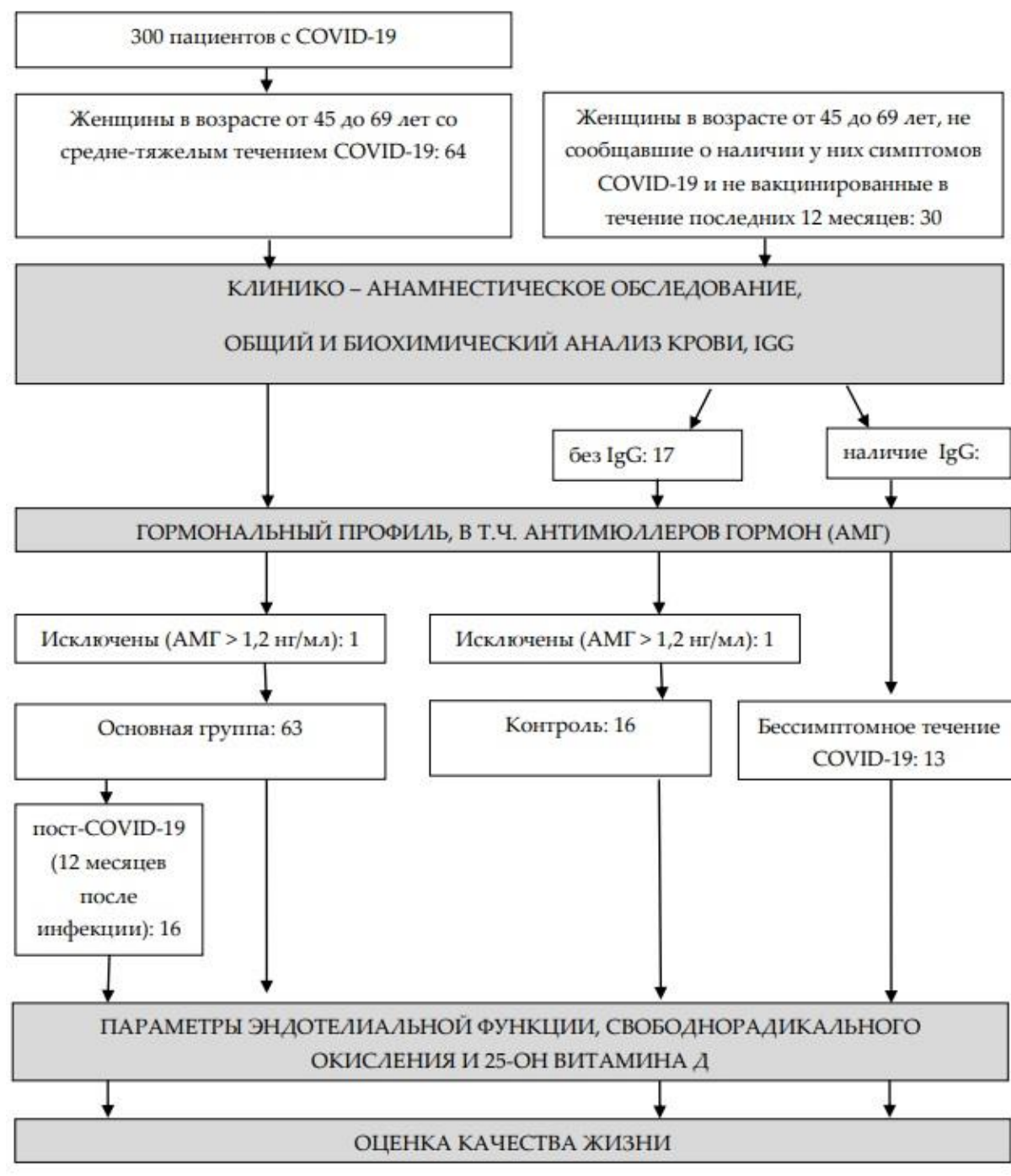


Рисунок 2 - Дизайн исследования.

## 2.2 Характеристика исследуемых групп

После отбора испытуемых по критериям исключения на заключительном этапе исследования приняли участие 92 женщины с климактерическим статусом. Показатели возраста, ИМТ, параметров общего анализа крови, СРБ, аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспартатаминотрансферазы (АсТ), наличия

сахарного диабета 2 типа (СД2) и артериальной гипертензии (АГ) представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика обследуемых групп.

Параметры	Контроль	COVID-19	Бессимптомное течение COVID-19	$P_{ANOVA}$	$P_{\chi^2}$
	N = 16	N = 63	N = 13		
Возраст, годы	57±6.24	58±6.4	54±7.75	0.175	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27.04±3.69	30.03±5.96	28.63±4.96	0.143	-
СД2, %	-	15.9	-	-	0.076
АГ, %	25	66.7	38.5	-	0.005
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4.4 (4.27; 4.58)	4.58 (4.2; 4.87)	4.73 (4.46; 4.81)	0.081	-
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5.62 (4.64; 6.58)	5.6 (4.3; 7.43)	5.39 (4.68; 5.66)	0.754	-
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	3.22 (2.41; 3.69)	40.32 (4.55; 70) *, ^	2.8 (2.65; 3.61)	0.000	-
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1.8 (1.39; 2.25)	10 (1.45; 22) *, ^	1.92 (1.43; 2.29)	0.010	-
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0.27 (0.23; 0.38)	2.4 (0.44; 8) *, ^	0.31 (0.28; 0.34)	0.000	-
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0.1 (0.08; 0.15)	0 (0; 0.1) *, ^	0.09 (0.06; 0.12)	0.001	-
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	251 (217; 280)	220 (171; 269) ^	278 (226.25; 316)	0.083	-
Гемоглобин, г/л	135 (128; 144)	134 (125; 143) ^	141.5 (138; 145.5)	0.045	-

СРБ, мг/л	4.25 (2.7; 8.8)	12 (6.8; 13.5) *, ^	2.2 (1; 6.3)	0.0006	-
АлТ, ед/л	23.2 (19.05; 29.4)	30 (20; 46.8)	21.35 (18; 29.5)	0.141	-
АсТ, ед/л	27.7 (27.4; 31.1)	36.1 (27; 46)	27.1 (24.3; 32.7)	0.104	-

\* -  $p(U) < 0.05$  по сравнению с контролем; ^ -  $p(U) < 0.05$  по сравнению с бессимптомными пациентами

У пациенток со среднетяжелым течением COVID-19 были выявлены более высокие уровни нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и СРБ и более низкие уровни или отсутствие эозинофилов по сравнению с контрольной группой и пациентами с бессимптомным течением COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Уровни тромбоцитов и гемоглобина были снижены у пациенток основной группы по сравнению с группой, не имеющей клинических симптомов COVID-19 ( $p < 0,05$ ). В таблице 2 представлены основные клинические симптомы, которые предъявляли пациентки основной группы. Наиболее частотными жалобами были лихорадка, кашель, слабость, одышка, головная боль. Более половины всех пациенток имели степень поражения легких менее 25%.

Таблица 2 - Частота встречаемости клинических симптомов в группе женщин с COVID-19.

Симптом	Частота встречаемости, n(%)
Лихорадка ( $>38^{\circ}$ )	60 (95,2)
Кашель	60 (95,2)
Слабость	53 (84,1)
Одышка	39 (61,9)
Головная боль	26 (41,3)
Боль в горле	17 (27)
Миалгия	15 (23,8)

Аносмия	12 (19)
Насморк	8 (12,7)
Диарея	7 (11,1)
Тошнота	5 (7,9)
Боль в животе	3 (4,8)
Рвота	2 (3,2)
Степень поражения легких:	
КТ-0	0
КТ-1	34 (54)
КТ-2	21 (33,3)
КТ-3	7 (11,1)
КТ-4	1 (1,6)

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Анкетирование

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36 (The Short Form-36) (Ware J.E., Sherbourne C.D., 1992). Опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Значения показателей каждой шкалы варьируют от 0 до 100.

Оценка сосудистого возраста проводилась с использованием шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), где учитывались такие показатели как: пол, возраст, уровень систолического АД, уровень общего холестерина (ОХС) (Piepoli M.F. et al., 2016).

### 2.3.2 Инструментальные методы исследования

Всем пациенткам было проведено аускультативное исследование, измерение АД и частоты сердечных сокращений, измерение веса и роста с последующим расчетом ИМТ, объёма талии, электрокардиограмма в 12 отведениях. Полученные

фактические материалы в виде количественных и качественных клинических и параклинических признаков регистрировались в компьютерной базе данных.

### **2.3.3 Лабораторные методы исследования**

Для проведения лабораторных исследований была использована венозная кровь, забор которой проводили с 8.00 до 9.00 ч. натощак в соответствии с общепринятыми требованиями в пробирки с ЭДТА-К3 (ОАК, продукты окисления белков (АОРР), эндотелины) и цитратом натрия (гемостаз) для получения плазмы и лизата эритроцитов; активатором свертывания - для получения сыворотки. Цельную венозную кровь немедленно использовали для проведения общего анализа крови. Затем образцы центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об./мин., сыворотку крови немедленно использовали для определения параметров биохимического анализа крови. Оставшуюся сыворотку крови собирали в пробирку Эппендорфа и замораживали. Эритроциты промывали три раза 0,9% NaCl и центрифугировали в течение 5 минут при 1500 g после каждой промывки. Затем эритроциты ресуспендировали в бидистиллированной воде в соотношении 1:2, инкубировали в течение 10 мин при температуре от 2 до 8 °С, а затем центрифугировали при 1500 g в течение 5 мин; строму удаляли, а конечный лизат объемом 100 мкл смешивали с 1,9 мл 0,9% NaCl и замораживали. Сыворотку использовали для оценки содержания гормонов, 25-ОН витамина Д, IgG, СРБ, GSTpi, 8-OHdG, AGEs, ТБК-АП, а также уровня общей АОА и активности GR. Плазму использовали для оценки концентраций АОРР и эндотелинов. Гемолизат использовали для определения уровней GSH и GSSG, а также активности GPx и СОД. Образцы хранили при температуре -40 °С до проведения анализов.

#### *Общий и биохимический анализ крови*

Общий анализ крови определяли на анализаторе Mindray BC-5300 (КНР) с использованием реагентов фирмы «Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd» (КНР). Биохимический анализ крови проводили на анализаторе BTS-330 (BioSystems, Испания) с использованием реагентов «Витал» (Россия) для определения щелочной фосфатазы (ЩФ, Ед/л), гамма-глутамилтрансферазы

( $\gamma$ ГГТ, Ед/л), мочевины (мм/л), мочевой кислоты (мкМ/л), общего белка (г/л), альбумина (г/л)), общего билирубина (мкМ/л), АлТ (Ед/л), АсТ (Ед/л); «Cormay» (Польша) – для определения креатинина (мкМ/л); «BioSystems» (Испания) – для определения параметров липидного профиля (ОХС (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), ХСЛПВП (ммоль/л), ХСЛПНП (ммоль/л), холестерол липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) (ммоль/л)) и соответствующим расчётом, согласно рекомендациям В.С. Камышникова (2009).

### *Гемостаз*

Исследование системы гемостаза (протромбиновое время (ПТ, сек.), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ, сек.), тромбиновое время (ТВ, сек.), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген (г/л), Д-димер (нг/мл)) проводили на анализаторах Duo Plus, Junior (HumaClot, Германия) с использованием реагентов МБООИ «Общество больных гемофилией» (Россия), ООО ФИРМА «Технология стандарт» (Россия) и «HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH» (Германия).

### *Иммуноглобулин G и СРБ*

Уровень IgG (нг/мл) и СРБ (пг/мл) определяли на анализаторе Multiscan Go Thermo Scientific (Финляндия) коммерческими наборами «Вектор-Бест» (Россия).

### *Гормональные показатели*

На иммуноферментном анализаторе MultiSkan ELx808, BioTek (США) методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа проводили определение концентраций пролактина (мЕД/л), ЛГ (мМЕ/мл), ФСГ (мМЕ/мл), эстрадиола (пг/мл), кортизола (нмоль/л), тестостерона (нмоль/л), 17-ОН-прогестерона (нмоль/л), Т4св. (пМ/л), ТТГ (мМ/л) с использованием тест-систем "Алкор-Био" (Россия), АМГ (нг/мл) – с использованием тест-системы «Хема» (Россия). Уровень ДГЭА-С (мкмоль/л) определяли с использованием набора реагентов на иммунохимическом анализаторе Siemens Immulite 1000 (США).

### *Параметры эндотелиальной функции*

Концентрации эндотелина-1, -2 и -3 определяли с использованием коммерческих наборов «Cloud-Clone Corporation» (США) на микропланшетном

ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при  $\lambda = 450$  нм. Концентрации эндотелинов выражали в пг/мл.

#### *Параметры окисления биосубстратов*

Для определения уровня ТБК-АП использовали коммерческие наборы «Агат» (Россия). Измерения проводили с помощью спектрофлуорофотометра Shimadzu RF-1501 (Япония) и выражали в мкмоль/л.

Уровень AGEs определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Cloud-Clone Corporation» (США) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при  $\lambda = 450$  нм. Концентрации AGEs выражали в нг/мл.

Концентрации 8-OHdG определяли иммуноферментным методом с помощью набора «ELISA, Enzo LifeSciences Inc.» (США) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при  $\lambda = 450$  нм. Концентрацию 8-OHdG выражали в нг/мл.

Уровни AOPP определяли с помощью спектрофотометрического анализа реагентами «Immundiagnostik» (Германия) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при  $\lambda = 340$  нм. Концентрации AOPP выражали в нмоль/л.

#### *Параметры системы АОЗ*

Уровни GSH и GSSG определяли методом Hisin P.J., Hilf R. (1976) с помощью спектрофлуорофотометра Fluorate 02-ABFF-T, Bioanalytics (Россия), при этом тесты проводились при  $\lambda = 350$  нм (возбуждение) и  $\lambda = 420$  нм (поглощение). Концентрации выражали в ммоль/л.

Активность GR и GP анализировали с использованием коммерческих наборов «Randox Laboratories Ltd.» (Великобритания) на автоматическом фотометре BTS-330 (BioSystems, Испания). Измерения проводили при  $\lambda = 340$  нм для GR с интервалом в 1 мин в течение 5 мин и для GP с интервалом в 1 мин в течение 3 мин. Активность ферментов выражали в единицах на 1 л сыворотки (для GR) или гемолизата (для GPx) (Ед/л).

Концентрации GSTp1 (нг/мл) определяли с помощью иммуноферментного

анализа реагентами «Cloud-Clone Corporation» (США) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при  $\lambda = 450$  нм.

Активность СОД и уровень общей АОА определяли с использованием коммерческих наборов «Randox Laboratories Ltd.» (Великобритания) на спектрофлуорофотометре BTS-350 (BioSystems, Испания) в соответствии с инструкциями производителя и выражали в Ед/л. Активность СОД измеряли при  $\lambda = 320$  нм, а АОА - при  $\lambda = 600$  нм.

#### *25-ОН витамин Д*

Концентрации 25-ОН витамина Д (нг/мл) определяли с помощью иммуноферментного анализа реагентами «DRG Instruments GmbH» (Германия) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при  $\lambda = 450$  нм.

### **2.3.4 Методы статистической обработки данных**

Предварительный расчет размера выборки не производился. Полученные данные обрабатывали в программе STATISTICA 10. Близость к нормальному закону распределения количественных признаков оценивалась визуально-графическим методом, а также критериями Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка.

Данные по возрасту и ИМТ представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  стандартное отклонение ( $m \pm \sigma$ ), для лабораторных показателей - медианы и интерквартильного размаха ( $Me [Q1; Q3]$ ).

Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) и медианного теста (Median test) с последующими апостериорными сравнениями с использованием критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test). Внутригрупповые различия определялись с помощью W-критерия Вилкоксона. Качественные признаки представлялись в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия  $\chi^2$  (для двух независимых переменных). Диагностическая ценность и оптимальные пороговые уровни изучаемых параметров определялись на основе ROC-анализа с

использованием пакета программ MedCalc. Корреляции оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента корреляции (r). Все различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Особенности изменений параметров системы нейроэндокринной регуляции у женщин с различной степенью тяжести COVID-19

Был проведен межгрупповой сравнительный анализ уровней исследуемых гормонов, результаты которого представлены в таблице 3. Согласно полученным результатам в группе женщин с COVID-19 по сравнению с контролем повышен уровень пролактина ( $p < 0,001$ ). В то же время отмечается значимое снижение уровней эстрадиола ( $p = 0,032$ ), тестостерона ( $p = 0,006$ ), кортизола ( $p = 0,004$ ), 17-ОН-прогестерона ( $p = 0,017$ ) и ДГЭА-С ( $p = 0,003$ ).

Выявленное повышение уровня пролактина в острой фазе заболевания в данном исследовании согласуется с результатами N. Nadisi с соавт. (2022), которые обследовали пациентов репродуктивного возраста, заболевших в период ноябрь-декабрь 2020 года (Nadisi N. et al. 2022), и свидетельствуют о поражении вирусом гипофиза. Гистологическое исследование клеток аденогипофиза 5 пациентов с атипичной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-1, показало, что по сравнению с контрольными случаями, как количество положительных клеток, так и интенсивность окрашивания иммунореактивности для пролактина, ФСГ и ЛГ в этих клетках были значительно повышены во всех изученных случаях, соответствуя сывороточным уровням данных гормонов (Wei L. et al., 2010). В настоящем исследовании не обнаружено достоверной разницы в уровнях ЛГ и ФСГ между контролем и острой фазой заболевания, что, вероятно, связано с возрастом участниц, поскольку все они имели возраст-ассоциированные нарушения менструального цикла или его полное отсутствие, когда возрастной эстрогендефицит приводит к стремительному повышению уровней данных гормонов. Однако стоит отметить более низкий уровень эстрогена в группе женщин с COVID-19, что свидетельствует о его влиянии на проникновение вируса SARS-CoV-2. Так, было показано, что у женщин в возрасте  $\geq 60$  лет, получающих заместительную гормональную терапию, вероятность положительного теста на SARS-CoV-2 ниже на 46% (Prinelli F. et al. 2022).

Таблица 3 - Показатели нейроэндокринной системы в исследуемых группах.

Показатель	Контроль, n=16	COVID-19, n=63	Бессимптомное течение COVID-19, n=13	$P_{(ANOVA)}$
	Me (Q1; Q3)			
ЛГ, мМЕ/мл	26,85 (17,5;33,35)	26,35 (14,55;36,9)	36,5 (21,3; 45,5)	<0,001
ФСГ, мМЕ/мл	61,75 (43,45;76,25)	30,05 (17,85;65,75) ^	80,7 (62,8; 94)	0,221
Эстрадиол, пг/мл	10,4 (5,6;42,5)	17,3 (14,35;25,55) *, ^	11,7 (8,1; 15,2)	0,003
Пролактин, мЕД/л	279,5 (176,5;323)	432 (305;598,5) *, ^	249 (212; 317)	<0,001
Тестостерон, нмоль/л	0,85 (0,6;1,2)	0,5 (0,4;0,8)*	0,4 (0,3; 0,9)	0,030
Кортизол, нмоль/л	396,5 (334;742,5)	157,5 (73;435) *, ^	391 (286; 43)	0,005
17-ОН- прогестерон, нмоль/л	1,4 (0,85;1,7)	0,55 (0,3;1,35) *, ^	1,1 (0,7; 2,3)	0,011
ДГЭА-С, мкмоль/л	2,05 (1,6;3,75)	1 (0,4;2,4) *, ^	3,3 (1,9; 4,4)	< 0,001
АМГ, нг/мл	0,01 (0,01; 0,17)	0,02 (0,01; 0,07) ^	0,01 (0,01; 0,01)	0,082

\*,  $p(U) < 0,05$  по сравнению с контролем; ^,  $p(U) < 0,05$  по сравнению с бессимптомным течением COVID-19

Наравне с повышенным уровнем пролактина отмечено снижение уровней тестостерона, кортизола, 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-С в острой фазе

заболевания. Результаты исследования Т. Тап с соавт. (2020) с участием пациентов (средний возраст 66,3 года), госпитализированных в период март-май 2020 года, без разделения по полу, имеющих тяжелую степень заболевания с последующей высокой смертностью показали высокий уровень кортизола в течение 48 часов после госпитализации у больных COVID-19, отражая реакцию организма на стресс (Тап Т. et al. 2020). Исследование Томо S. с соавт. (2022) с участием пациентов, заболевших в период с апрель-декабрь 2020 года, показало значимое снижение соотношения ДГЭА-С/кортизол, а также повышение уровня кортизола в острой фазе заболевания независимо от пола, однако снижение уровня ДГЭА-С отмечалось только у мужчин. Стоит отметить, что возраст пациентов с COVID-19 варьировал от 31 до 61,5 года, а в контрольной группе – от 34 до 46 лет, что не может быть сопоставимо (Томо S. et al. 2022). Кроме того, секреция кортизола имеет циркадные ритмы, а в данном исследовании авторы не унифицировали время отбора проб. В другом исследовании была изучена суточная (8.00ч; 12.00ч; 18.00ч; 22.00ч) секреция кортизола и ДГЭА в слюне пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, заболевших в период апрель-июнь 2021 года и не разделенных по половому признаку. Исследователями выявлен более высокий уровень кортизола в дневное, вечернее и ночное время у пациентов по сравнению с контролем без каких-либо различий по уровням ДГЭА (Yavropoulou M.P. et al. 2022).

В настоящем исследовании наблюдаются более низкие уровни тестостерона и кортизола, а также их предшественников – 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-С, вырабатываемые корой надпочечников. Полученные данные можно объяснить инволюцией эндокринной системы, учитывая возраст и гормональный статус исследуемых пациенток.

Отдельного внимания заслуживает выявленный факт более низкого уровня кортизола, что не согласуется с результатами других исследователей (Тап Т. et al. 2020; Томо S. et al. 2022; Yavropoulou M.P. et al. 2022). Это может быть связано с тем, что участницами настоящего исследования была группа женщин климактерического периода, который является критическим для женского

организма вследствие возрастных гормональных изменений. В данном периоде женщина находится в состоянии физиологического стресса, сопровождающемся повышением уровня кортизола по сравнению с репродуктивным периодом, поскольку данный гормон выступает в роли регулятора энергетического обеспечения нервной системы (Mezzulo M. et al. 2021). Согласно теории Г. Селье организм в этот период проходит от реакции тревоги к стадии резистентности, когда расходование адаптационных резервов организма сбалансировано. Однако при комбинации двух стрессорных факторов – инволюции эндокринной системы и вирусной инфекции, обладающей высокой тропностью к железистым тканям и сопровождающейся развитием пневмонии, организм находится в состоянии патологического стресса и может переходить в стадию истощения с последующими структурными изменениями. Именно в этой стадии адаптивные возможности организма уже исчерпаны, а действие стрессорного фактора не закончено, у пациента наблюдается снижение уровня кортизола. В данном исследовании у 45,3% женщин в острой фазе COVID-19 уровень кортизола ниже референса.

Помимо этого, гистологическими исследованиями к настоящему времени показано, что у некоторых пациентов отмечается наличие очагового некроза, васкулита мелких вен, микроинфаркта и других поражений надпочечников при COVID-19 (Frankel M. et al. 2020; Freire Santana M. et al. 2020; Hanley B. et al. 2020; Hashim M. et al., 2021; Sharrack N. et al., 2020), что может быть следствием эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, регистрируемых при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 (Gadotti A.C. et al. 2021; Martín-Fernández M. et al. 2021; Rychkova L.V. et al. 2022). Учитывая данные факты, равнонаправленные изменения представленных гормонов могут быть следствием поражения надпочечников в данной когорте пациенток. С другой стороны, снижение уровня 17-ОН-прогестерона может быть обусловлено проникновением вируса SARS-CoV-2 в яичники, обуславливая значимые нарушения их функционирования, поскольку показана экспрессия в них мРНК АПФЕ2 и TMPRSS2 (Lazartigues E. et al., 2020). Кроме того, некоторыми исследованиями

показана обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ДГЭА-С и IL-6 (Auci D. et al. 2007; Marx C. et al. 2003), значение которого при COVID-19 повышено (Насонов Е.Л., 2020).

Далее было проанализировано распределение пациенток с COVID-19 в зависимости от нормативных интервалов Т4св. и ТТГ. В большинстве случаев у пациенток был отмечен эутиреоз, а в 14,28 % случаев зарегистрирован субклинический гипертиреоз (табл.4). Межгрупповой сравнительный анализ показал повышение уровня Т4св. в группе женщин с COVID-19 по сравнению с контролем и группой, переболевших COVID-19 бессимптомно ( $p=0,001$  и  $p=0,036$  соответственно). Не выявлено статистически значимой разницы по уровню ТТГ между исследуемыми группами (табл. 5).

В проведенных ранее исследованиях у пациентов с COVID-19 была выявлена взаимосвязь низких концентраций Т3св., Т4св. и ТТГ с тяжестью COVID-19 и смертностью (Gong J. et al., 2021; Chen Y. et al., 2022; Lui D.T.W. et al., 2021). Однако результаты Chen M. с соавт. (2021) не продемонстрировали каких-либо изменений в содержании Т4св. при сниженных уровнях Т3св. и ТТГ, при этом уровни тиреоидных гормонов у пациентов сразу после выздоровления соответствовали контрольным значениям (Chen M. et al., 2021). Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о повышении Т4св. в острой фазе заболевания, что не согласуется с данными немногочисленных исследований, представленными выше. Известно, что основной функцией Т4св. является активация процессов метаболизма, что сопровождается повышением потребления клетками кислорода (Колесникова Л.И. с соавт., 2015). Это может быть взаимосвязано с изменением свободно-радикального гомеостаза в острой фазе COVID-19 (Gadotti A.C. et al., 2021; Pincemail J. et al., 2021; Martín-Fernández M. et al., 2021; Rychkova L.V. et al., 2022), показанного в ряде работ, и связанного, в том числе, с изменениями в работе щитовидной железы.

Широкий возрастной диапазон выборки пациентов в проведенных ранее исследованиях может быть одной из причин их несоответствия результатам настоящего исследования уровня тиреоидных гормонов при COVID-19. В то же

Таблица 4 - Распределение пациенток с COVID-19 и женщин контрольной группы в зависимости от тиреоидного статуса.

Т4св.	ТТГ	Контроль	Пациенты с COVID-19
10,0 – 23,2 пМ/л	0,23 – 3,4 мМ/л		
↔	↔	14 (87,5%)	45 (71,43%)
↔	↑	0	5 (7,94%)
↔	↓	1 (6,25%)	9 (14,28%)
↑	↔	0	2 (3,17%)
↓	↔	0	1 (1,59%)
↓	↑	1 (6,25%)	1 (1,59%)
df=5; $\chi^2=4,22$ ; p>0,05			

Примечание: ↔ - в пределах референсных значений; ↓ - ниже референсных значений; ↑ - выше референсных значений

Таблица 5 - Показатели тиреоидного статуса в исследуемых группах.

Показатель	Контроль, n=16	COVID-19, n=63	Бессимптомное течение COVID-19, n=13	P(ANOVA)
	Me (Q1; Q3)			
Т4 св., пМ/л	13,65 (12,4; 15,1)	17,35 (14,15; 19) *, ^	14,3 (12,7; 17,1)	0,002
ТТГ, мМ/л	1,35 (0,95; 2,35)	1 (0,37; 1,7)	0,9 (0,6; 1,6)	0,291

\*, p(U) < 0,05 по сравнению с контролем; ^, p(U) < 0,05 по сравнению с бессимптомным течением COVID-19

время, появляется все больше данных, свидетельствующих о повышении референтного диапазона ТТГ с возрастом, что может быть связано с нарушением обратной связи гипофиза с органом-мишенью у пожилых людей (Jasim S., Gharib H., 2018). Результаты исследования Milinković N. с соавт. (2014), в котором были проанализированы 22860 образцов сывороток с возрастной дифференцировкой, показали повышение уровня ТТГ у мужчин в возрастной группе старше 70 лет, а у женщин не выявлено различий между возрастными группами. Кроме того, были выявлены половые различия по уровню Т4св. в возрастных группах 31-40 и 41-50 лет с более низкими значениями у женщин (Milinković N. et al., 2014). Таким образом, представляется существенным учет возрастного и гендерного аспектов при оценке состояния щитовидной железы.

### **3.2 Особенности изменений параметров окислительной модификации биосубстратов, системы антиоксидантной защиты и 25-ОН витамина Д у женщин с различной степенью тяжести COVID-19**

В таблице 6 представлены результаты исследования параметров окисления липидов, белков и ДНК у женщин с разным течением COVID-19 и контрольной группы. Согласно полученным данным у пациенток со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с контролем и группой бессимптомного течения отмечался более низкий уровень AGEs ( $p=0,040$  и  $p=0,007$  соответственно) при более высоком содержании ТБК-АП ( $p=0,010$  и  $p=0,034$  соответственно). Уровень 8-OHdG был статистически ниже в группе с бессимптомным течением COVID-19 по сравнению с контролем ( $p=0,024$ ).

Параметры системы АОЗ и 25-ОН витамина Д3 представлены в таблице 7. У пациенток со среднетяжелым течением COVID-19 наблюдались более низкие активности GPx ( $p=0,021$ ) и СОД ( $p=0,002$ ) при более высокой активности GR ( $p<0,001$ ) и GSTpi ( $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Уровни GSSG ( $p=0,041$ ), а также общей АОА ( $p=0,049$ ) были ниже, в то время как уровень GSH ( $p=0,049$ ) и соотношение GSH/GSSG ( $p=0,001$ ) были выше в группе с бессимптомным течением COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Кроме того, были различия между пациентами основной группы и группой с

бессимптомным течением COVID-19. У пациентов с симптоматическим COVID-19 наблюдалась значительно более низкая активность GPx ( $p=0,001$ ) и СОД ( $p=0,003$ ), более высокий уровень общей АОА ( $p=0,017$ ) и большая активность GR ( $p<0,001$ ), а также концентрации GSTpi ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой без клинических симптомов. Содержание 25-ОН витамина Д было ниже в основной группе по сравнению с контролем ( $p = 0,002$ ) и группой пациенток с бессимптомным течением заболевания ( $p < 0,001$ ). Более того, пациентки, перенесшие COVID-19 без клинических симптомов, имели более высокий уровень 25-ОН витамина Д по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,049$ ).

Таблица 6 - Показатели окислительной модификации биосубстратов в исследуемых группах.

Показатель	Контроль	COVID-19	Бессимптомное течение COVID-19	$P_{(ANOVA)}$
	N=16	N=63	N=13	
ТБК-АП, мкмоль/л	0.65 (0.35; 1.17)	1.28 (0.82; 1.8) *. <sup>^</sup>	0.47 (0.27; 1.33)	0.175
АОРР, нмоль/л	3.62 (3.27; 4.15)	3.76 (2.38; 4.62)	3.76 (3.48; 4.15)	0.61
AGEs, нг/мл	3813.52 (2633.73; 4588.35)	2755.78 (2318.88; 3990.91) *. <sup>^</sup>	4691.18 (2932; 6072.88)	0.287
8-ОНдG, нг/мл	1.40 (0.62; 1.74)	0.92 (0.54; 1.68)	0.55 (0.46; 1.06)*	0.09

\*,  $p(U) < 0,05$  по сравнению с контролем; <sup>^</sup>,  $p(U) < 0,05$  по сравнению с бессимптомным течением COVID-19

Таблица 7 - Показатели системы АОЗ в исследуемых группах.

Показатель	Контроль	COVID-19	Бессимптомное течение COVID-19	$P_{(ANOVA)}$
	N=16	N=63	N=13	
Общая АОА, Ед/л	1.48 (1.29; 1.55)	1.45 (1.34; 1.6) ^	1.27 (1.11; 1.44)*	0.007
СОД, Ед/л	1.58 (1.55; 1.58)	1.24 (0.92; 1.59) *, ^	1.59 (1.57; 1.62)	0.001
GSH, ммоль/л	2.02 (1.7; 2.52)	2.35 (2.07; 2.73)	2.45 (2.26; 3.08)*	0.046
GSSG, ммоль/л	2.1 (1.82; 2.37)	1.87 (1.62; 2.34)	1.84 (1.62; 1.95)*	0.072
GSH/GSSG	0.93 (0.85; 1.22)	1.26 (0.89; 1.51)	1.44 (1.16; 1.78)*	0.016
GPx, Ед/л	2126 (1820.5; 2412.5)	1804 (1321; 2162)*, ^	2377 (2056; 2558)	0.002
GSTpi, нг/мл	5.01 (3.67; 10.59)	14.15(11.52; 18.2)*, ^	6.02 (4.94; 7.85)	< 0.001
GR, Ед/л	79.3 (70.75; 86.65)	101.4 (86.1; 115.4)*, ^	73.3 (63.3; 79.6)	< 0.001
25-ОН витамина Д, нг/мл	19,63 (15,38; 31,43)	13,47 (11,04; 19,09)*, ^	26,97 (25,85; 36,28)*	< 0,001

\*,  $p(U) < 0,05$  по сравнению с контролем; ^,  $p(U) < 0,05$  по сравнению с бессимптомным течением COVID-19

Известно, что менопауза является фактором риска развития оксидативного и карбонильного стресса (Sanchez-Rodriguez M.A. et al., 2012; Brichagina A.S. et al., 2022). Изменения антиоксидантного статуса сыворотки крови и клеток различных органов отмечаются не только при возрастном дефиците эстрогенов (Kolesnikova L.I. et al., 2015; Semenova N.V. et al., 2022; Baeza I. et al., 2010; Jin

L.Y. et al., 2018), но и респираторных вирусных инфекциях (Lim J.Y. et al., 2014; Liu M. et al., 2017). В данном исследовании обнаружено снижение активности СОД у женщин со среднетяжелым течением COVID-19. Другие исследования показали неоднозначные изменения активности СОД у пациентов с COVID-19, при этом наблюдалось как снижение (Liao F.L. et al., 2021), так и повышение (Martin-Fernandez M. et al., 2021) значений. Снижение активности СОД наблюдалось в тяжелых и критических случаях COVID-19 по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания (Liao F.L. et al., 2021). Кроме того, повышение активности фермента независимо от тяжести заболевания было выявлено в исследовании, проведенном на пожилых пациентах (Martin-Fernandez M. et al., 2021). Однако результаты исследования групп пациентов, учитывающих пол и возраст, показали, что у женщин с COVID-19 в возрасте старше 36 лет активность СОД ниже, чем у женщин в возрасте 18–35 лет (Semenova N.V. et al., 2022). Это, вероятно, связано с тем, что в женском организме наблюдается возрастное снижение уровня эстрогенов, что может изменять ферментативную активность системы АОЗ и СОД. Так, снижение экспрессии мРНК СОД и одновременное снижение уровня эстрогенов были выявлены у женщин с хирургической менопаузой; однако после заместительной гормональной терапии эти показатели увеличились (Bellanti F., 2013).

Производство GSH также может снижаться в ответ на инфекцию COVID-19. Это может быть связано с повышением уровня ИЛ-6 и TGF- $\beta$ , внутриклеточной генерацией свободных радикалов и ингибированием BRCA1 (Yegiazaryn A. et al., 2022). Результаты исследования глутатионового статуса показали более низкие уровни GSH у пациентов с COVID-19 по сравнению с референтными значениями (Pincemail J. et al., 2021) и контрольной группой (Lage S.L. et al., 2022); уровни не различались между группами пациентов в отделениях неинтенсивной и интенсивной терапии (Karkhaneh B. et al., 2021). Не было обнаружено различий в уровнях GSH и GSSG, а также различий в их соотношении или активности GST между группами со средней и тяжелой степенью заболевания (Gadotti A.C. et al., 2021). Однако некоторые исследования продемонстрировали различия в уровне

GSH у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания (Kryukov E.V. et al., 2021; 2021). В настоящем исследовании показано, что ферменты системы глутатиона активируются у пациентов со средней степенью COVID-19. У этих пациентов наблюдается более низкая активность GPx и одновременно более высокая активность GR и уровни GSTpi. Вероятно, это является ответом на избыточное образование высокотоксичных продуктов ПОЛ, которые образуются из-за гипоксии при пневмонии. Аналогичные результаты, демонстрирующие высокий уровень ТБК-АП в крови пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, были выявлены у беременных женщин (Ишутина Н.А. и др., 2024). Ранее было показано, что уровень глутатиона изменяется при воспалении легких (Rahman I. et al., 2005). Учитывая, что кинетика GPx зависит от уровня GSH (Lankin V.Z. et al., 2017), это снижение активности фермента, скорее всего, обусловлено снижением уровня GSH по принципу прямой обратной связи. Al-Nakeim H. K. с соавт. (2023) показали, что снижение уровня SpO<sub>2</sub> во время острой фазы COVID-19 значительно предсказывает снижение активности GPx в случаях длительного COVID (Al-Nakeim H. K. et al., 2023).

Кроме того, известно, что активность GPx может активироваться гормоном мелатонином (Sharafati-Chaleshtori R. et al., 2017), уровень которого в сыворотке снижается у пациентов с COVID-19 из-за нарушения пути его синтеза SARS-CoV-2 (Camp O.G. et al., 2021; Sen A., 2021). Это также может быть причиной снижения активности GPx, обнаруженного у пациентов с COVID-19 в данном исследовании. Более высокие уровни GSTpi у пациенток со среднетяжелой формой заболевания необходимы для своевременных процессов детоксикации, так как они катализируют реакции конъюгации GSH с реактивным кислородом и продуктами свободнорадикального окисления. Учитывая возможность повышенного потребления GSH, необходимо своевременное восстановление GSSG. Это происходит при повышении активности GR, что отмечается в настоящем исследовании. Принимая во внимание контрольные уровни как GSH, так и GSSG у женщин основной группы, можно предположить, что активность этих ферментов достаточна для поддержания тиол-дисульфидного равновесия. Однако

повышенный уровень ТБК-АП в этой группе пациенток может указывать на недостаточную активность системы глутатиона.

При этом обращает на себя внимание сниженный уровень AGEs у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Причин этого может быть несколько. Во-первых, на фоне синдрома интоксикации у пациентов с пневмонией может быть снижено поступление белков с пищей, что соответственно снижает у них уровень продуктов гликирования. Во-вторых, повышенный уровень провоспалительных цитокинов может способствовать более активному процессу протеолиза (Jarczak D. et al., 2022). В результате может снижаться уровень белка в организме, а также могут повреждаться рецепторы RAGE как белковые молекулы. Именно RAGE распознает и связывает AGEs в качестве одного из своих лигандов. Результатом этого взаимодействия является транслокация NF-κB в ядро клетки и инициация транскрипции различных генов белков, в том числе RAGE (Bronowicka-Szydelko A. et al., 2024). Таким образом, работает принцип положительной обратной связи, то есть снижение содержания RAGE приводит к снижению уровня AGEs. Напротив, возможно, происходит более активное связывание RAGE с AGE, поскольку известно, что RAGE активирует белок CD147, который может быть прямым рецептором для SARS-CoV-2 (Ulrich H., Pillat M.M., 2020). В этом случае комплекс RAGE–AGE приводит к развитию воспаления в альвеолярных эпителиальных клетках легочной системы с развитием пневмонии (Salehi M. et al., 2023; Waraich R.S. et al., 2023). Кроме того, показано, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать эпигенетические изменения во внутренних органах (Li S. et al., 2021), что может приводить к изменению экспрессии различных белков, в том числе RAGE.

Интересно отметить, что у пациентов с бессимптомным течением COVID-19 были более высокие уровни GSH и GSH/GSSG, чем у контрольной группы без каких-либо изменений в ферментативной активности. Возможно, что уровень глутатиона был связан с лучшей устойчивостью в ответ на инфицирование вирусом SARS-CoV-2, что предотвращало ухудшение функционирования органов и систем и проявление клинических симптомов. Полученные результаты

подтверждают гипотезу Polonikov A. (2020), который предположил, что более высокий начальный уровень GSH связан с более легкими симптомами COVID-19 (Polonikov A., 2020). Более того, GSH оказывает ингибирующее действие на активность АПФ-2 и обладает способностью снижать продукцию активных форм кислорода посредством ингибирования АПФ-2, что приводит к снижению сигнализации NF-κB и обеспечивает путь для снижения воспаления в клетках, инфицированных SARS-CoV-2 (Basi Z., Turkoglu V., 2019). По этой причине не происходит накопления продуктов свободнорадикального окисления, которые могут реагировать с основаниями гуанозина и тем самым повышать уровень 8-OHdG. Более того, содержание продуктов окислительной модификации ДНК ниже, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать об эффективном функционировании системы репарации ДНК у пациентов с бессимптомным течением COVID-19. Все эти факторы могли быть причинами отсутствия клинических симптомов у пациентов с более высоким уровнем GSH.

Наравне с этим, выявлен более низкий уровень общей АОА в этой группе по сравнению как с контролем, так и с основной группой. Согласно проведенным исследованиям, четкого консенсуса по этому параметру нет. Так, Esmaili-Nadimi et al. (2023) не обнаружили значимых различий между группами с легким, средним и тяжелым течением заболевания (Esmaili-Nadimi A. et al., 2023), а также не обнаружено различий по сравнению с контролем (Аукас К. et al., 2021). Между тем, результаты другого исследования указывают на снижение АОА у пациентов в отделениях интенсивной терапии (Cakirka G. et al., 2022). В настоящем исследовании не выявлено различий по данному показателю между пациентами со среднетяжелым течением COVID-19 и контрольной группой. Тот факт, что показатель был ниже в группе с бессимптомным течением заболевания, может быть связан с тем, что у этих пациентов функционирование системы АОЗ происходит на достаточном уровне и ее активация не требуется.

### **3.3 Особенности изменений параметров эндотелиальной функции у женщин с различной степенью тяжести COVID-19**

При исследовании уровня разных изоформ эндотелина были выявлены более высокие показатели эндотелина-1 ( $p = 0,005$ ) и эндотелина-2 ( $p = 0,00001$ ) в группе пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с контрольной группой (табл. 8).

Таблица 8 - Параметры эндотелиальной функции в исследуемых группах.

Показатель	Контроль	COVID-19	Бессимптомное течение COVID-19	$P_{(ANOVA)}$
	N=16	N=63	N=13	
эндотелин-1, пг/мл	408.89 (377.68; 431.55)	449.62 (414.53; 496.45)*	445.57 (406.77; 455.88)	0.047
эндотелин-2, пг/мл	479.67 (423.99; 520.80)	673.69 (536.16; 843.8)*	557.22 (463.85; 711.01)	0.001
эндотелин-3, пг/мл	434.79 (380.13; 470.31)	443.46 (406.66; 489.59)	440.61 (422.26; 449.12)	0.33

\*,  $p(U) < 0,05$  по сравнению с контролем

Во время COVID-19 гипоксия в результате пневмонии усиливает процессы ПОЛ, что приводит к развитию окислительного стресса и повреждению эндотелия. Впоследствии высвобождаются вазоконстрикторные соединения эндотелин-1 и эндотелин-2. Повреждение эндотелиальных клеток также связано с повреждением различных органов. Так, Varga Z. и соавт. (2020) обнаружили фрагменты вируса в эндотелии микроциркуляторного русла легких, сердца, почек, печени и тонкого кишечника, что объясняет повышение не только уровня эндотелина-1, но и эндотелина-2 (Varga Z. et al., 2020). Дальнейшее исследование показало, что у 12,5% женщин, согласившихся пройти обследование в период после COVID-19, впервые было зарегистрировано повышение АД, которое самостоятельно не стабилизировалось после заболевания. У 31,25% женщин с АГ

и у 56,25% пациенток без АГ существенных изменений уровня АД через 12 месяцев после заболевания не выявлено. Стоит отметить, что как в острой фазе, так и в постковидный период пациенткам с АГ требовалось введение дополнительных лекарственных средств для коррекции АД.

### **3.4 Функциональные взаимосвязи между параметрами системы нейроэндокринной регуляции, окислительного/карбонильного стрессов, эндотелиальной функции и 25-ОН витамина Д у женщин с различной степенью тяжести COVID-19**

Корреляции между параметрами эндотелиальной функции, окислительного/карбонильного стресса и системы АОЗ у женщин в климактерии с COVID-19 и контрольной группой представлены в таблице 9. В контрольной группе корреляции были обнаружены между параметрами системы глутатиона и эндотелином-2, -3, а также продуктами окислительного повреждения белков, ДНК и кортизолом, что свидетельствует о взаимодействии тиол-дисульфидной системы с процессами окислительной модификации биосубстратов, продукцией вазоконстрикторов и функционированием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, ответственной за поддержание гомеостаза организма, адаптацию к факторам внешней среды и выживание во время стресса. Положительная взаимосвязь 25-ОН витамина Д с AGEs, который в свою очередь коррелирует с АОПР, эндотелином-2, кортизолом и эстрадиолом свидетельствует об его участии в процессах гликирования липидов и белков, что взаимосвязано с продукцией эндотелина-2 и функциональным состоянием нейроэндокринной системы. Кроме того, положительная корреляция между эндотелином-2 и эстрадиолом свидетельствует о возможных общих механизмах их продукции. Ранее в эксперименте на крысах было показано, что уровень эндотелина-2 повышается во время овуляции, когда регистрируется и более высокий уровень эстрадиола (Ко С., 2006). Взаимосвязь прямой направленности между общей АОА сыворотки крови и ФСГ может свидетельствовать о развитии адаптационных механизмов у женщин, состояние которых не отягчено тяжелыми патологическими состояниями в климактерическом периоде, когда происходят

инволютивные процессы репродуктивной системы, организм находится в состоянии стресса и нуждается в адекватной работе системы АОЗ.

В группе с COVID-19 все корреляции были слабыми. Выявлены различные корреляции между параметрами системы глутатиона, активностью СОД с продуктами окисления белков, липидов, ДНК и эндотелинами, что может свидетельствовать о вовлечении всех представленных звеньев системы АОЗ в ответ на изменения в процессах окисления биосубстратов. Особо следует отметить изменение направленности взаимосвязи GSH и AGEs при COVID-19 по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о нарушении механизмов взаимодействия компонентов системы АОЗ и процессов свободнорадикального окисления. Кроме того, положительные корреляции эндотелина-1 и эндотелина-3 с 8-OHdG указывает на взаимосвязь окислительной модификации ДНК и выработки вазоконстрикторов. В то же время, отмечена положительная взаимосвязь 8-OHdG с уровнем ФСГ, и отрицательная корреляция с кортизолом и 17-ОН-прогестероном. Это подтверждает взаимосвязь угнетения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и процессов окислительной модификации ДНК в острой фазе среднетяжелого течения COVID-19. В данной группе пациенток также отмечены функциональные взаимосвязи 25-ОН витамина Д с активностью СОД, уровнем AGEs и эндотелином-1, что свидетельствует об его участии в свободнорадикальном гомеостазе и функционировании эндотелия.

В группе с бессимптомным течением заболевания отрицательные корреляции наблюдались между GSH, GSH/GSSG с продуктами липопероксидации, эндотелином-2, а также пролактином, ДГЭА-С и эстрадиолом. Кроме того, прямая связь эндотелина-2 с GSTpi, который в свою очередь положительно коррелирует с ФСГ и кортизолом, может указывать на своевременную активацию фермента в ответ на стресс и увеличение продукции вазоконстриктора. Интересно отметить положительные взаимосвязи между уровнями различных изоформ эндотелина и продуктами окисления биосубстратов у этой группы пациентов. Таким образом, уровни как эндотелина-1, так и

эндотелина-2 взаимосвязаны с продуктами реакций окисленных углеводов с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, а эндотелин-2 также взаимосвязан с конечными продуктами перекисного окисления липидов. В то же время уровень эндотелина-3 коррелирует только с продуктами окислительной модификации белков и имеет связь с эндотелином-1. Это может указывать на разные механизмы связи между продукцией изоформ эндотелина и процессами свободнорадикального окисления. Положительные корреляции эндотелина-3 с ЛГ и ФСГ могут подтверждать продукцию данной изоформы эндотелина нервной тканью, поскольку увеличение гонадотропных гормонов происходит вследствие изменений функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Выявленная прямая корреляция между АОА и 8-OHdG в этой группе подтверждает гипотезу о более эффективном функционировании системы репарации ДНК у этих пациентов, что не требует повышения уровня АОА крови. Функциональные взаимосвязи 25-ОН витамина Д с ферментами тиол-дисульфидной системы, коррелирующие также с эстрадиолом и ДГЭА-С, свидетельствуют об его участии в работе системы АОЗ. В данной группе выявлены корреляции общей АОА, СОД и AGEs с гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой, а именно Т4 св., основной функцией которого является активация процессов метаболизма и данные взаимосвязи это подтверждают.

Таблица 9 - Корреляции между исследуемыми параметрами у женщин в менопаузе с COVID-19 и в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Корреляция	Контроль		COVID-19		Бессимптомное течение COVID-19	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
GSH / GSH/GSSG	0,82	0,000	0,61	< 0,001	0,64	0,019
GSSG / GPx	0,66	0,005				
GSH / AGEs	0,61	0,013	-0,38	0,002		
GSH / эндотелин-2	-0,58	0,018			-0,68	0,011

GSSG / GSH/GSSG	-0,57	0,022	-0,73	< 0,001		
GSSG / 8-OHdG	0,56	0,045				
GSH/GSSG / AGEs	0,63	0,009	-0,37	0,003		
GPx / эндотелин-3	0,52	0,040	0,35	0,006		
GSTpi / AOPP	-0,68	0,003				
AGEs / AOPP	0,58	0,018				
AGEs / эндотелин-2	-0,60	0,013			0,74	0,004
эндотелин-1 / эндотелин-3	0,68	0,004	0,67	< 0,001	0,55	0,049
ЛГ / ФСГ	0,71	0,002	0,64	< 0,001	0,68	0,010
ЛГ / ДГЭА-С	-0,56	0,025				
ФСГ / Тс	-0,61	0,013				
ФСГ / 17-ОН- прогестерон	-0,52	0,037				
ФСГ / Э2	-0,54	0,029				
Тс / Э2	0,54	0,030				
17-ОН-прогестерон / Э2	0,55	0,026				
ДГЭА-С / АМГ	0,60	0,014				
GSH / кортизол	-0,61	0,012	0,25	0,049		
GSH/GSSG / кортизол	-0,60	0,018			-0,56	0,044
GPx / кортизол	-0,56	0,023				
GPx / АМГ	0,55	0,028				
АОА / ФСГ	0,56	0,024				
AGEs / кортизол	-0,52	0,039				
AGEs / Э2	-0,50	0,049				
AGEs / 25-ОН витамина Д	0,56	0,025	0,36	0,004		

Эндотелин-2 / Э2	0,53	0,033				
GSH / ТБК-АП					-0,59	0,032
GSH/GSSG / эндотелин-2					-0,64	0,017
GSTpi / эндотелин- 2					0,63	0,021
СОД / АОРР					0,64	0,019
АОА / 8-OHdG					0,63	0,020
ТБК-АП / эндотелин-2					0,60	0,029
AGEs / эндотелин-1					0,65	0,016
АОРР / эндотелин-3					0,63	0,021
Т4св. / 17-ОН- прогестерон					0,59	0,035
ЛГ / АМГ					-0,56	0,047
Тс / 17-ОН- прогестерон			0,33	0,009	0,67	0,012
Тс / ДГЭА-С					0,70	0,007
ДГЭА-С / 25-ОН витамина Д					0,62	0,024
GSH / пролактин					-0,67	0,012
GSH / ДГЭА-С					-0,62	0,025
GSH/GSSG / Э2					-0,58	0,038
GPx / Э2					-0,58	0,038
GPx / 25-ОН витамина Д			-0,29	0,023	-0,66	0,014
GSTpi / ФСГ					0,65	0,016
GSTpi / кортизол					0,56	0,043
СОД / Т4св.					0,66	0,015

АОА / Т4св.					-0,58	0,037
GR / ДГЭА-С					-0,63	0,019
GR / 25-ОН витамина Д					-0,63	0,020
8-ОНdG / АМГ					0,68	0,010
AGEs / Т4св.					0,73	0,004
АОРР / Э2					-0,66	0,014
АОРР / АМГ					-0,56	0,047
Эндотелин-1 / 25- ОН витамина Д			-0,30	0,018	0,66	0,014
Эндотелин-3 / ЛГ					0,69	0,009
Эндотелин-3 / ФСГ					0,76	0,002
GSSG / эндотелин-2			0,30	0,023		
GSH/GSSG / эндотелин-3			0,31	0,017		
GPx / 8-ОНdG			0,32	0,009		
GPx / эндотелин-1			0,42	< 0,001		
GSTpi / 8-ОНdG			-0,31	0,015		
8-ОНdG / эндотелин-1			0,38	0,002		
8-ОНdG / эндотелин-3			0,32	0,014		
AGEs / эндотелин-3			-0,30	0,022		
GPx / СОД			0,33	0,010		
СОД / 8-ОНdG			0,36	0,005		
СОД / AGEs			-0,32	0,013		
СОД / эндотелин-1			0,35	0,006		
СОД / эндотелин-3			0,30	0,024		
АОА / АОРР			0,36	0,003		

Т4св. / Э2			0,31	0,014		
ФСГ / АМГ			-0,39	0,002		
Тс / кортизол			0,46	< 0,001		
Кортизол / 17-ОН- прогестерон			0,77	< 0,001		
Кортизол / ДГЭА-С			0,54	< 0,001		
17-ОН-прогестерон / ДГЭА-С			0,52	< 0,001		
GSSG / 25-ОН витамина Д			0,34	0,006		
GSH/GSSG / АМГ			-0,34	0,007		
СОД / ТТГ			0,37	0,005		
СОД / АМГ			-0,33	0,014		
СОД / 25-ОН витамина Д			-0,35	0,009		
8-ОНdG / ФСГ			0,42	0,001		
8-ОНdG / кортизол			-0,28	0,029		
8-ОНdG / 17-ОН- прогестерон			-0,28	0,029		
AGEs / ТТГ			-0,30	0,022		
AGEs / ПРЛ			-0,26	0,048		
AGEs / ФСГ			-0,32	0,014		

### **3.5 Наиболее информативные параметры системы нейроэндокринной регуляции, окислительного/карбонильного стрессов и эндотелиальной функции в диагностике пациенток с бессимптомным и среднетяжелым течением COVID-19**

На следующем этапе был проведен ROC-анализ для определения дискриминационных возможностей эндотелиальной функции, окислительного

стресса и параметров антиоксидантной системы в диагностике пациентов с бессимптомной и среднетяжелой формой COVID-19. Для ROC-анализа были изучены все показатели с целью выбора наиболее значимых из них. Информативность изучаемых биомаркеров при бессимптомном COVID-19 по сравнению с контрольной группой и у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами с бессимптомным COVID-19 представлена в таблице 10 и таблице 11 соответственно.

ROC-анализ показал диагностическую значимость 8-OHdG ( $p=0,006$ ), АОА ( $p=0,043$ ), GSH ( $p=0,027$ ), GSSG ( $p=0,029$ ), GSH/GSSG ( $p<0,001$ ) и 25-ОН витамина Д ( $p=0,029$ ) для группы с бессимптомным течением COVID-19 по сравнению с контролем (табл. 10; рис. 3).

При сравнении групп со среднетяжелым течением COVID-19 и бессимптомной формой заболевания значимость параметров была выявлена для ТБК-АП ( $p=0,051$ ), AGEs ( $p<0,001$ ), 8-OHdG ( $p=0,045$ ), АОА ( $p=0,017$ ), СОД ( $p<0,001$ ), GSH/GSSG ( $p=0,035$ ), GPx ( $p<0,001$ ), GSTpi ( $p<0,001$ ), GR ( $p<0,001$ ), ФСГ ( $p<0,001$ ), эстрадиола ( $p=0,002$ ), пролактина ( $p=0,002$ ), кортизола ( $p=0,002$ ), 17-ОН-прогестерона ( $p=0,004$ ), ДГЭА-С ( $p<0,001$ ), Т4св. ( $p=0,021$ ), АМГ ( $p=0,005$ ) и 25-ОН витамина Д ( $p<0,001$ ) (табл. 11, рис. 4).

Обращает на себя внимание выявленная информативность 8-OHdG, несмотря на отсутствие статистически значимых различий при межгрупповом анализе. Это свидетельствует об окислительном повреждении ДНК у пациентов с клиническим заболеванием, а также возможных дефектах в системе репарации клеточной ДНК. В свою очередь, окисленный гуанин может играть регуляторную роль в экспрессии различных генов (Wang R. et al., 2018) и принимать участие в продукции эндотелинов, на что указывают положительные корреляции между 8-OHdG и эндотелином-1,-2 у женщин с COVID-19.

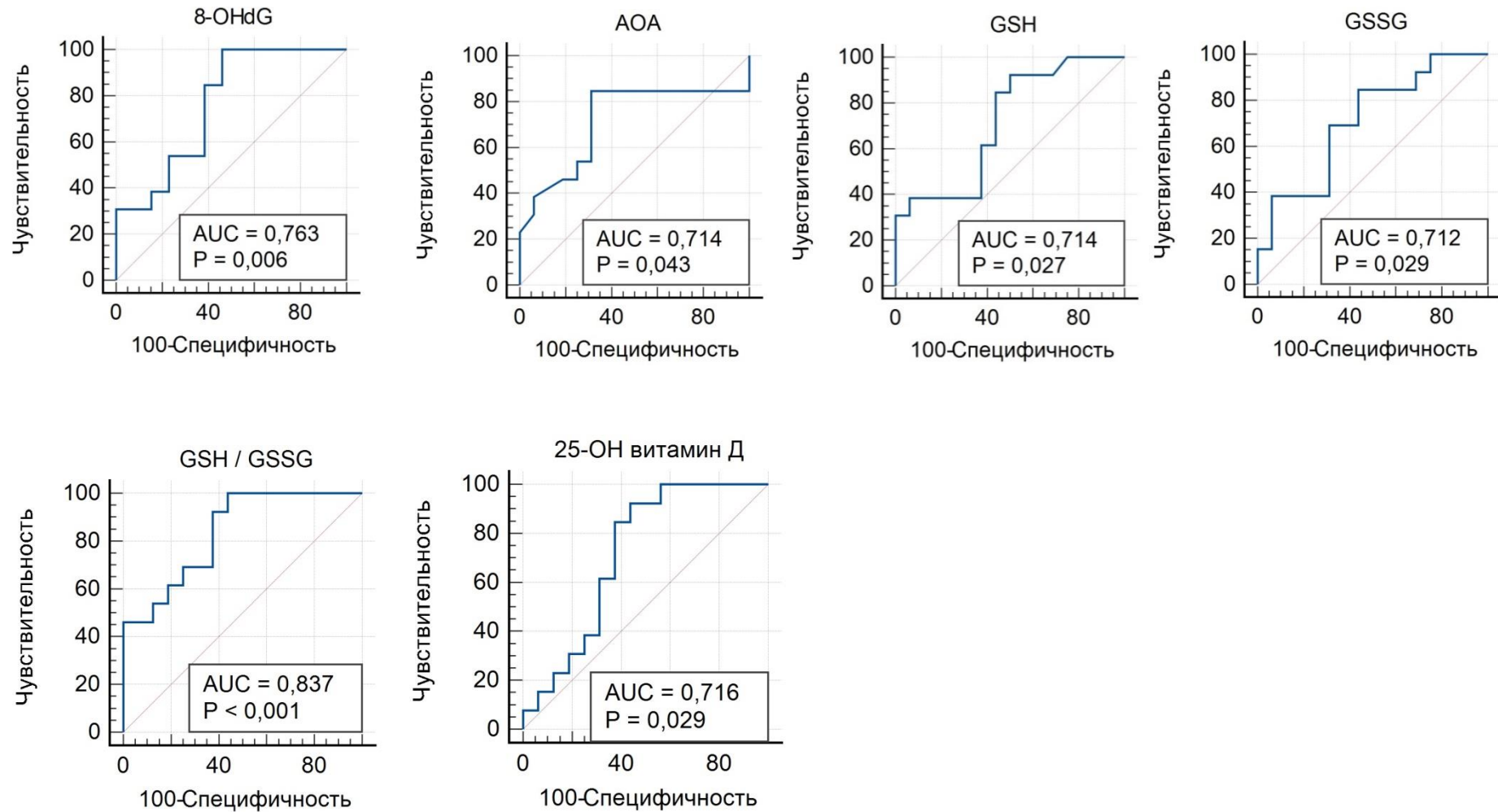


Рисунок 3 - ROC-кривые исследуемых биомаркеров у женщин с бессимптомным течением COVID-19 по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Таблица 10 - ROC-анализ исследуемых параметров между группой с бессимптомным течением COVID-19 и контролем.

Показатель	AUC	<i>p</i> -value	Cut-off point	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
Эндотелин-1	0,659	0,137	>434,53	0,460-0,823	53,85	81,25
Эндотелин-2	0,688	0,084	>549,54	0,489-0,846	53,85	87,5
Эндотелин-3	0,519	0,871	>392,21	0,397-0,707	100	37,5
ТБК-АП	0,528	0,813	≤0,553	0,332-0,718	61,54	66,67
АОРР	0,582	0,461	>3,307	0,385-0,761	92,31	31,25
AGEs	0,630	0,234	>2784,63	0,432-0,800	92,31	37,5
<b>8-OHdG</b>	<b>0,763</b>	<b>0,006</b>	<b>≤1,203</b>	<b>0,557-0,906</b>	<b>100</b>	<b>53,85</b>
<b>Общая АОА</b>	<b>0,714</b>	<b>0,043</b>	<b>≤1,46</b>	<b>0,517-0,865</b>	<b>84,62</b>	<b>68,75</b>
СОД	0,625	0,258	>1,58	0,427-0,797	53,85	75,0
<b>GSH</b>	<b>0,714</b>	<b>0,027</b>	<b>&gt;1,89</b>	<b>0,517-0,865</b>	<b>92,31</b>	<b>50,0</b>
<b>GSSG</b>	<b>0,712</b>	<b>0,029</b>	<b>≤2,08</b>	<b>0,514-0,863</b>	<b>84,62</b>	<b>56,25</b>
<b>GSH/GSSG</b>	<b>0,837</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&gt;0,947</b>	<b>0,653-0,947</b>	<b>100</b>	<b>56,25</b>
GPx	0,620	0,266	>2288	0,422-0,793	53,85	75,0
GSTpi	0,567	0,550	>3,939	0,371-0,749	100	31,25
GR	0,630	0,227	≤79,6	0,432-0,800	76,92	50,0
ЛГ	0,625	0,255	> 33,9	0,427-0,797	53,8	81,2
ФСГ	0,685	0,070	>72,6	0,487-0,844	69,2	75,0
Эстрадиол	0,514	0,895	≤88,3	0,323-0,703	100	18,8
Пролактин	0,558	0,599	>162	0,362-0,741	100	25,0
Тестостерон	0,644	0,201	≤ 0,5	0,446-0,812	61,5	81,2
Кортизол	0,587	0,427	≤ 571	0,390-0,765	100	31,2
17-ОН-прогестерон	0,519	0,866	≤ 1,1	0,327-0,707	53,85	68,75
ДГЭА-С	0,587	0,432	>2,2	0,390-0,765	69,2	62,5
Т4св.	0,558	0,609	>16,8	0,362-0,741	30,8	93,7

ТТГ	0,613	0,306	$\leq 0,9$	0,415-0,787	53,8	75,0
АМГ	0,642	0,100	$\leq 0,04$	0,443-0,810	100	31,2
<b>25-ОН витамин Д</b>	<b>0,716</b>	<b>0,029</b>	<b>&gt;19,92</b>	<b>0,519-0,867</b>	<b>92,3</b>	<b>56,2</b>

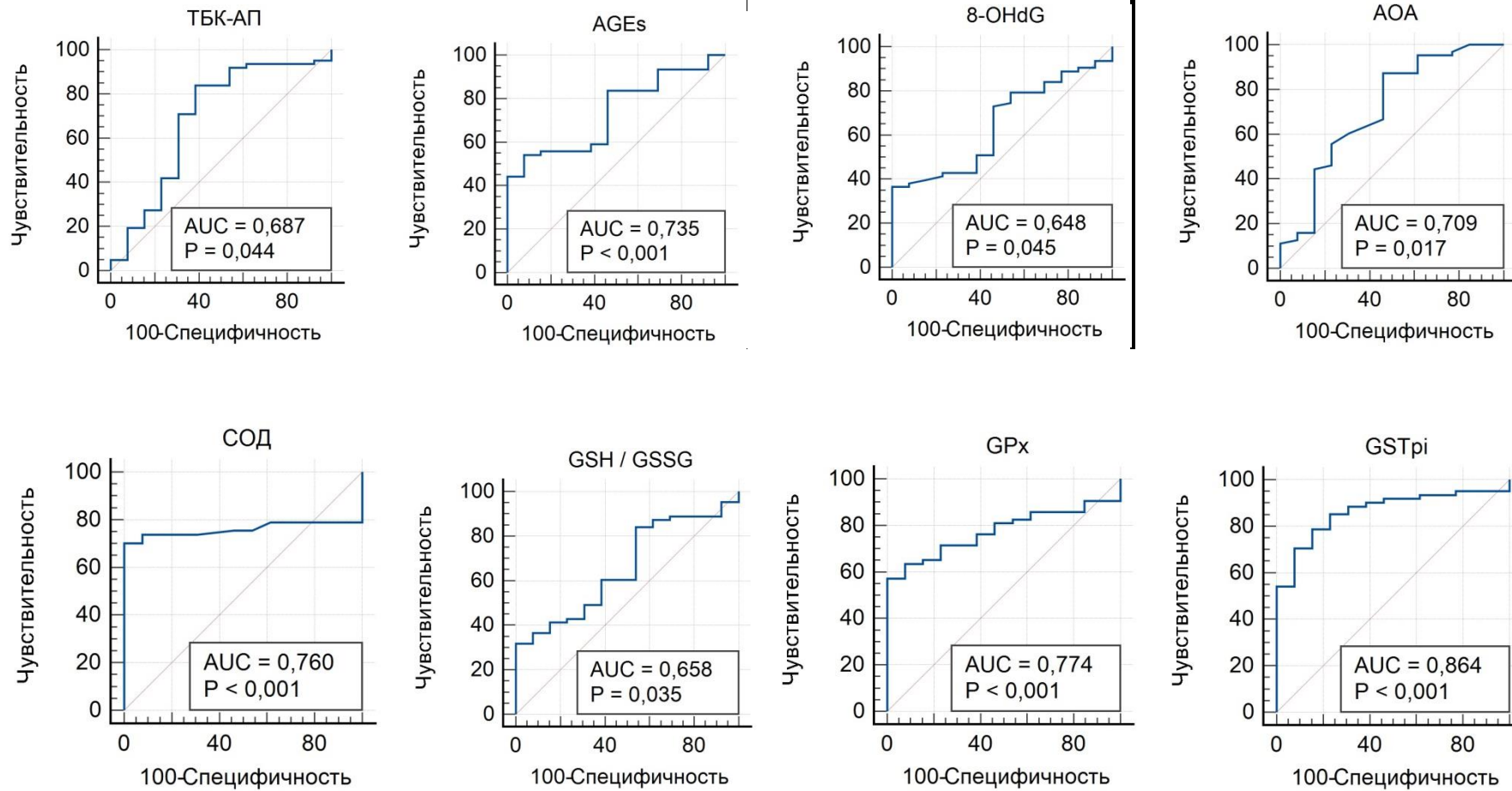


Рисунок 4 - ROC-кривые исследуемых биомаркеров у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с бессимптомным течением заболевания ( $p < 0,05$ ).

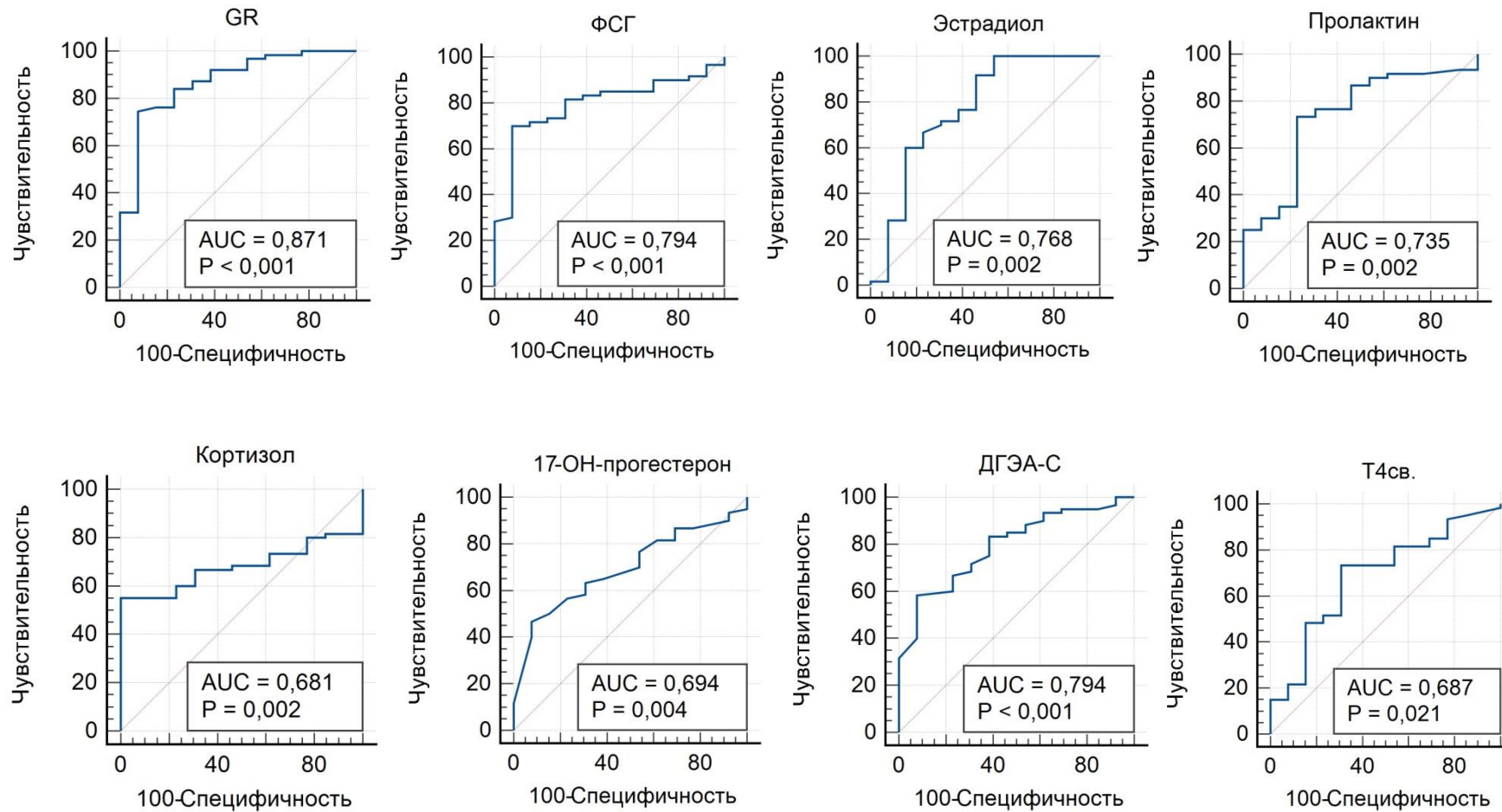


Рисунок 4 (продолжение) - ROC-кривые исследуемых биомаркеров у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с бессимптомным течением заболевания ( $p < 0,05$ ).

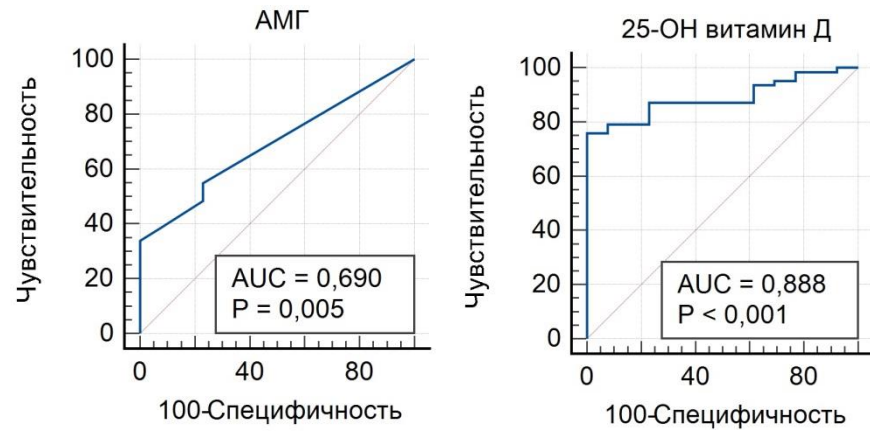


Рисунок 4 (продолжение) - ROC-кривые исследуемых биомаркеров у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с бессимптомным течением заболевания ( $p < 0,05$ ).

Таблица 11- ROC-анализ исследуемых параметров между группами с разным течением COVID-19.

Показатель	AUC	<i>p</i> -value	Cut-off point	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
Эндотелин-1	0,603	0,171	>485,77	0,482–0,715	32,79	100
Эндотелин-2	0,609	0,290	>557,22	0,486–0,722	74,14	53,85
Эндотелин-3	0,568	0,320	>458,71	0,446–0,685	35,59	100
<b>ТБК-АП</b>	<b>0,687</b>	<b>0,044</b>	<b>&gt;0,553</b>	<b>0,570–0,789</b>	<b>83,87</b>	<b>61,54</b>
АОРР	0,534	0,610	≤3,237	0,416–0,649	39,68	92,31
<b>AGEs</b>	<b>0,735</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>≤2799,07</b>	<b>0,620–0,831</b>	<b>54,1</b>	<b>92,31</b>
<b>8-OHdG</b>	<b>0,648</b>	<b>0,045</b>	<b>&gt;1,203</b>	<b>0,530–0,754</b>	<b>36,51</b>	<b>100</b>
<b>Общая АОА</b>	<b>0,709</b>	<b>0,017</b>	<b>&gt;1,27</b>	<b>0,593–0,807</b>	<b>87,3</b>	<b>53,85</b>
<b>СОД</b>	<b>0,760</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>≤1,48</b>	<b>0,643–0,854</b>	<b>70,18</b>	<b>100</b>
GSH	0,618	0,169	≤2,19	0,500–0,728	39,68	84,62
GSSG	0,567	0,377	>2,16	0,448–0,680	31,75	92,31
<b>GSH/GSSG</b>	<b>0,658</b>	<b>0,035</b>	<b>≤0,941</b>	<b>0,540–0,763</b>	<b>31,75</b>	<b>100</b>
<b>GPx</b>	<b>0,774</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>≤1833</b>	<b>0,664–0,862</b>	<b>57,14</b>	<b>100</b>
<b>GSTpi</b>	<b>0,864</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&gt;10,37</b>	<b>0,764–0,932</b>	<b>78,69</b>	<b>84,62</b>
<b>GR</b>	<b>0,871</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&gt;86,1</b>	<b>0,775–0,937</b>	<b>74,6</b>	<b>92,31</b>
ЛГ	0,658	0,074	≤ 43,9	0,537-0,765	90,0	46,2
<b>ФСГ</b>	<b>0,794</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>≤ 53,4</b>	<b>0,684-0,880</b>	<b>70,0</b>	<b>92,3</b>
<b>Эстрадиол</b>	<b>0,768</b>	<b>0,002</b>	<b>&gt;9,4</b>	<b>0,654-0,859</b>	<b>100</b>	<b>46,2</b>
<b>Пролактин</b>	<b>0,735</b>	<b>0,002</b>	<b>&gt;317</b>	<b>0,618-0,831</b>	<b>73,3</b>	<b>76,9</b>
Тестостерон	0,521	0,835	≤ 1,5	0,400-0,639	98,3	23,1
<b>Кортизол</b>	<b>0,681</b>	<b>0,002</b>	<b>≤ 229</b>	<b>0,561-0,785</b>	<b>55,0</b>	<b>100</b>
<b>17-ОН-прогестерон</b>	<b>0,694</b>	<b>0,004</b>	<b>≤ 0,4</b>	<b>0,575-0,797</b>	<b>46,7</b>	<b>92,3</b>
<b>ДГЭА-С</b>	<b>0,794</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>≤ 1,2</b>	<b>0,683-0,879</b>	<b>58,3</b>	<b>92,3</b>
<b>Т4св.</b>	<b>0,687</b>	<b>0,021</b>	<b>&gt;14,4</b>	<b>0,567-0,790</b>	<b>73,3</b>	<b>69,2</b>

ТТГ	0,549	0,512	$\leq 0,47$	0,428-0,666	31,7	92,3
АМГ	<b>0,690</b>	<b>0,005</b>	<b>&gt;0,04</b>	<b>0,573-0,792</b>	<b>33,9</b>	<b>100</b>
<b>25-ОН витамин Д</b>	<b>0,888</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b><math>\leq 19,09</math></b>	<b>0,794-0,949</b>	<b>75,8</b>	<b>100</b>

### **3.6 Динамическое наблюдение параметров нейроэндокринных изменений, свободнорадикального окисления, эндотелиальной функции и 25-ОН витамина Д у женщин со среднетяжелым течением COVID-19**

На следующем этапе у группы женщин в острой фазе COVID-19 и этих же женщин через 12 месяцев после выздоровления был проведен сравнительный анализ тех показателей нейроэндокринной системы, по которым были выявлены значимые различия между контролем и группой женщин со среднетяжелым течением COVID-19. Результаты представлены в таблице 12.

Внутригрупповое сравнение гормонов показало снижение уровня пролактина ( $p=0,041$ ) и повышение уровней 17-ОН-прогестерона ( $p=0,011$ ) и ДГЭА-С ( $p<0,001$ ) через 12 месяцев после заболевания. При персонализированном рассмотрении данной группы у 73,3% пациенток через год отмечается снижение уровня пролактина, однако у одной пациентки выявлено повышение уровня гормона, выходящее за пределы верхнего референсного значения (референсные значения 67-726 мЕД/л). Уровень тестостерона повышается у 46,7% женщин, однако у 26,7% пациенток отмечено его снижение, соответствующее или ниже референса (референсные значения  $<0,5-4,3$ ). Кортизол через год снижается в 26,7% случаев (у 1 женщины ниже референса (150-660 нмоль/л)), а в 73,3% женщин отмечается его повышение (у 2 пациенток отмечено выше верхнего референсного значения). У 80% женщин через год после заболевания повышается уровень 17-ОН-прогестерона и в 100% случаев – уровень ДГЭА-С. По уровню эстрадиола в 66,7% случаев отмечено его снижение, однако у 33,3% пациенток выявлено повышение показателя. Снижение уровня Т4св. отмечалось у 60% женщин (у 1 пациентки ниже референсных значений), а в 40% случаев было зарегистрировано повышение его уровня (у 1 пациентки выше референсов).

При сравнении данных гормональных показателей между группой пациенток, переболевших COVID-19 12 месяцев назад, и контролем не обнаружено статистически значимых различий.

Таблица 12 - Уровни пролактина, тестостерона, кортизола, 17-ОН-прогестерона, ДГЭА-С, эстрадиола у женщин климактерического периода в группах с COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания.

Пациент	COVID-19	Через 12 месяцев	COVID-19	Через 12 месяцев	COVID-19	Через 12 месяцев
	Пролактин, мЕД/л		Тестостерон, нмоль/л		Кортизол, нмоль/л	
№1	717	168	0,2	0,3	266	137
№2	889	367	0,8	0,5	1027	407
№3	681	191	0,5	0,3	136	436
№4	620	381	1,3	0,3	435	457
№5	386	189	0,5	0,5	155	395
№6	969	188	0,9	0,1	427	245
№7	373	300	0,3	1	38,5	406
№8	746	267	0,2	1,2	94,7	343
№9	151	210	0,4	0,4	79,5	376
№10	358	436	0,2	1,8	24,7	400
№11	549	278	0,7	2,1	325	1035
№12	335	355	0,8	2,2	58,6	491
№13	305	1089	0,6	1,9	457	1128
№14	240	213	0,9	0,9	137	241
№15	572	206	1,4	1,6	1344	411
Me [ДИ]	549 [391,44–660,69]	267 [196,27–448,79]	0,6 [0,44–0,85]	0,9 [0,60–1,42]	155 [122,79–544,54]	406 [311,52–609,54]
P <sub>(w)</sub>	<b>0,041</b>		0,126		0,140	

Пациент	17-ОН-прогестерон, нмоль/л		ДГЭА-С, мкмоль/л		Эстрадиол, пг/мл	
	№1	0,4	0,6	1,7	3,2	22
№2	2,5	4,4	0,7	1,2	96,1	111,7
№3	0,3	0,5	0,2	0,6	13,2	6,2
№4	1,1	0,2	0,3	0,7	21,6	9,1
№5	0,3	0,5	3	5	10,1	9,4
№6	2,7	3,3	0,4	1,1	13,4	7,8
№7	0,3	1,4	0,2	2,2	41	13,5
№8	0,3	1	0,2	1	27,1	1,6
№9	0,4	1,3	0,7	1,1	14,4	8,1
№10	0,15	2,4	0,14	0,9	12	20,4
№11	1,3	2,3	0,7	1,7	14,5	19,6
№12	0,3	1,5	1	4,6	15,1	18,4
№13	1,5	6,4	4,8	5,8	10,4	60,5
№14	0,5	0,5	2,1	2,5	16,7	2,7
№15	2,1	1,6	2,5	3,5	12,8	3,6
Ме [ДИ]	0,4 [0,46–1,43]	1,4 [0,91–2,81]	0,7 [0,50–1,99]	1,7 [1,40–3,28]	14,5 [10,6–34,78]	9,1 [3,75–36,05]
P <sub>(w)</sub>	<b>0,011</b>		<b>&lt; 0,001</b>		0,211	
Пациент	Т4св., пМ/л					
№1	12,4	7,5				
№2	8,8	10,7				
№3	17,6	15,7				

№4	15,8	13,3	
№5	18,5	16,7	
№6	14,9	12,7	
№7	15,4	19,3	
№8	17,9	18,4	
№9	21,7	24,1	
№10	15,8	14,4	
№11	17,8	18,8	
№12	20,2	18,2	
№13	14,7	15,1	
№14	14,2	10,6	
№15	14,1	11,5	
Me [ДИ]	15,8 [14,23-17,74]	15,1 [12,77-17,5]	
$P_{(w)}$	0,173		

Через 12 месяцев после заболевания отмечена положительная динамика у большинства переболевших женщин, однако встречаются пациентки, у которых пролактин и кортизол превышают референсные значения, хотя в острой фазе COVID-19 значения этих показателей соответствовали референсам. Результаты свидетельствуют о необходимости учета применения дополнительных исследований и индивидуального подхода при ведении пациенток старше 45 лет в долгосрочном постковидном периоде, в т.ч. не имеющих отклонений по гормональным показателям в острой фазе заболевания, с целью профилактики ускоренного старения женского организма и снижения качества жизни.

Через 12 месяцев после заражения COVID-19 концентрации эндотелина-1 ( $p=0,002$ ), эндотелина-2 ( $p=0,012$ ), эндотелина-3 ( $p=0,029$ ), GSTpi ( $p=0,008$ ) и активность GR ( $p=0,043$ ) у пациентов снизились по сравнению с уровнями, наблюдаемыми у них во время острой фазы заболевания, а уровень 25-ОН витамина Д, наоборот, стал выше ( $p=0,005$ ) (рис. 5-8).

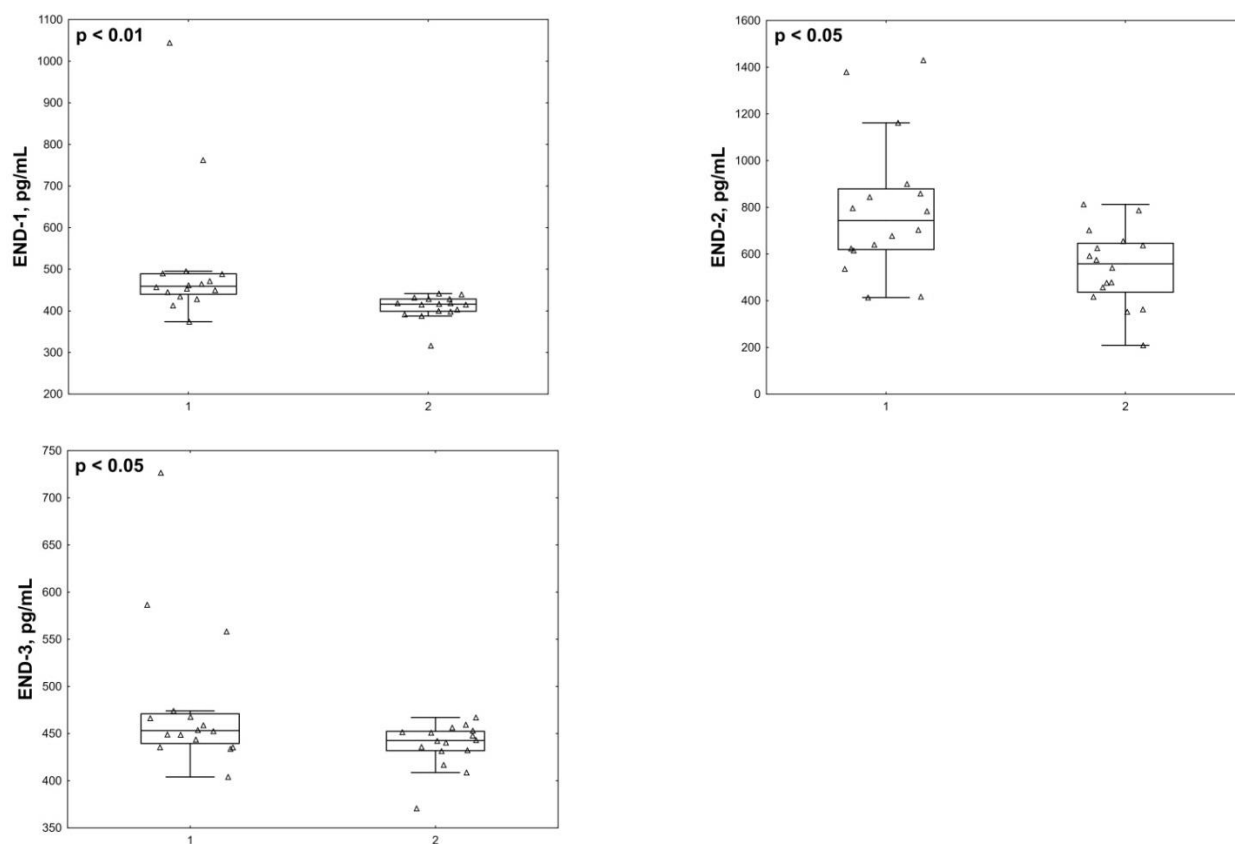


Рисунок 5 - Параметры эндотелиальной функции у женщин в менопаузе с COVID-19 (группа 1, n=16) и через 12 месяцев после COVID-19 (группа 2, n=16).

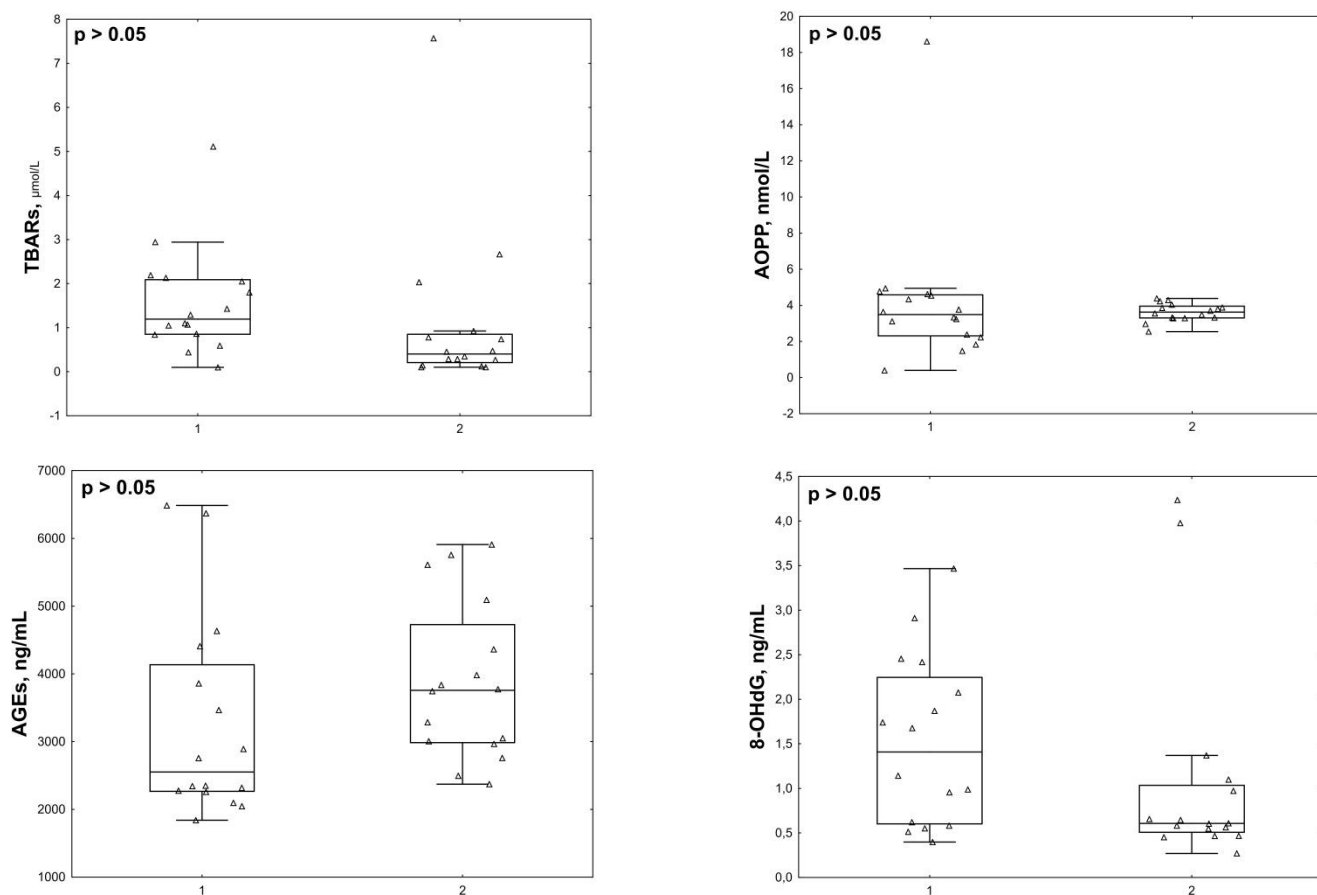


Рисунок 6 - Параметры окислительной модификации биосубстратов у женщин в менопаузе с COVID-19 (группа 1, n=16) и через 12 месяцев после COVID-19 (группа 2, n=16).

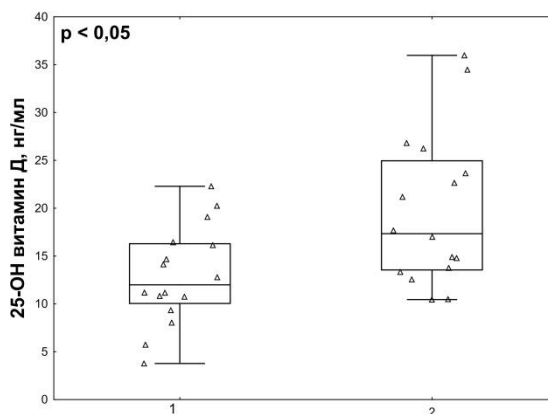


Рисунок 7 – Уровень 25-ОН витамина Д у женщин в менопаузе с COVID-19 (группа 1, n=16) и через 12 месяцев после COVID-19 (группа 2, n=16).

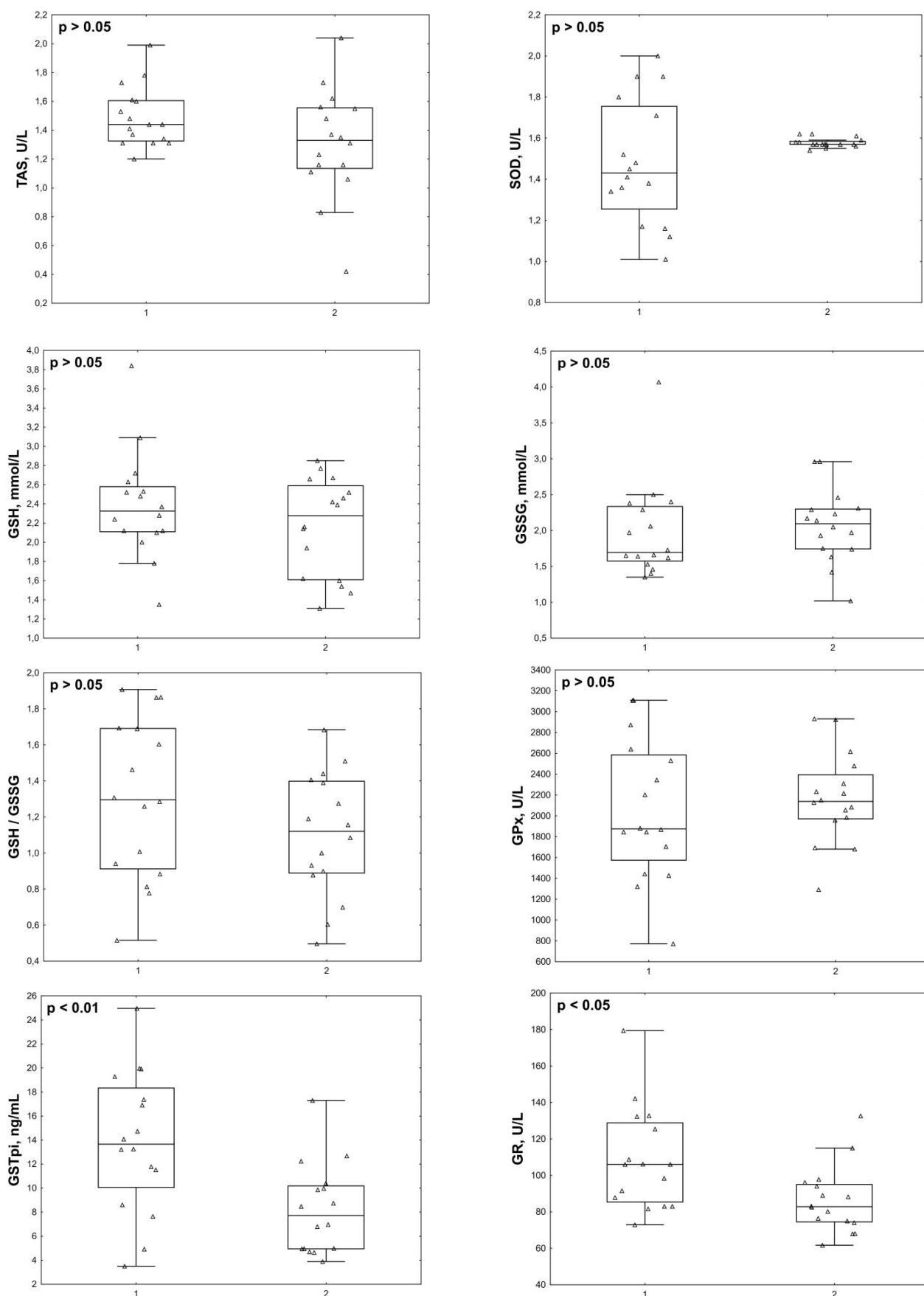


Рисунок 8 - Параметры система АОЗ у женщин в менопаузе с COVID-19 (группа 1, n=16) и через 12 месяцев после COVID-19 (группа 2, n=16).

Не обнаружено различий между уровнями продуктов окислительного повреждения биосубстратов во время острой фазы COVID-19 по сравнению с 12 месяцами после заболевания. Интересно отметить снижение не только эндотелина-1 и эндотелина-2, но и эндотелина-3, хотя его концентрация во время острой фазы заболевания не отличалась от контрольных значений. Учитывая, что эндотелин-3 обнаруживается в высоких концентрациях в нервной ткани, эти результаты могут быть дополнительным доказательством нарушения работы нервной системы во время заражения вирусом SARS-CoV-2.

Выявленные изменения могут быть связаны с тем, что уровни АФК и продуктов свободнорадикального окисления снижаются. Фактически, Hofmann H. с соавт. (2023) измерили уровни супероксид-аниона в крови после COVID-19 у сотрудников больницы, которые страдали от симптомов, похожих на усталость. Они сравнили группы в среднем через три месяца после выздоровления от COVID-19 и через восемь недель после этого. Было показано, что снижение супероксид-аниона и разрывов ДНК, вызванных окислительным стрессом, совпало с ослаблением симптомов усталости (Hofmann H. et al., 2023). Исследование, проведенное Stufano A. с соавт. (2023), показало, что у негоспитализированных пациентов через четыре месяца после отрицательного результата теста на COVID-19 уровни малонового диальдегида были выше, чем в контрольной группе, но уровни перекиси водорода не различались между группами (Stufano A. et al., 2023). Известно, что гипоксия и острый стресс являются индукторами продукции эндотелина, во время которых происходит повышение уровня АФК. В свою очередь, активируя путь NF-κB, АФК способствуют повышению провоспалительных цитокинов, а макрофаги, нейтрофилы и эндотелиальные клетки активируются НАДФН-оксидазой, что способствует образованию и высвобождению эндотелинов (Georgieva E. et al., 2023; Incalza M.A. et al., 2018). С другой стороны, повышенные уровни эндотелинов могут приводить к повышению уровня перекиси водорода и снижению экспрессии белка eNOS (Wedgwood S., Black S.M., 2005). Таким образом, принимая во внимание результаты других исследований (Hofmann H. et

al., 2023; Stufano A. et al., 2023), можно предположить, что снижение уровня эндотелинов у пациенток в период после COVID-19 связано со снижением уровня АФК в долгосрочном периоде, и наоборот.

### **3.7 Оценка общего состояния и качества жизни пациенток в отдаленном постковидном периоде**

На следующем этапе было оценено общее состояние, лабораторные показатели и качество жизни женщин через 12 месяцев после среднетяжёлого течения заболевания.

В результате проведённого исследования не установлено каких-либо различий по параметрам общего и биохимического анализа крови между контролем и группой женщин, перенесших COVID-19 12 месяцев назад (табл. 13). При сравнительной оценке системы гемостаза выявлено повышение ТВ в группе женщин отдаленного постковидного периода. Необходимо учитывать, что уровень фибриногена в пределах нормы; антикоагулянты на момент исследования пациенты не принимали, так как с профилактической целью после выписки препараты назначали на 3 месяца, других показаний (фибриляция и трепетание предсердий, тромбоэмболия лёгочной артерии) для приёма антикоагулянтов не было, в связи с чем, можно предположить, что в отдаленном постковидном периоде имеет место предрасположенность к нарушению свёртывающей системы крови, а именно скорость превращения фибриногена в фибрин, которая является и защитной функцией организма при повреждении сосудистой стенки.

При расчёте сосудистого возраста не выявлено статистически значимых различий между группами, однако установлена тенденция к его повышению в группе отдаленного постковидного периода по сравнению с контролем ( $57 \pm 7,27$  и  $55,13 \pm 7,45$  лет соответственно). Высокий сердечно-сосудистый риск выявлен только в группе переболевших среднетяжёлым течением COVID-19 в 5,3 % случаев.

Таблица 13 - Параметры общего и биохимического анализа крови, системы гемостаза, липидного профиля в исследуемых группах

Показатель	Контроль, n=16	Пост-COVID-19, n=16	Уровень значимости (pU)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,62 (4,64; 6,58)	6,21 (4,92; 7,72)	0,299
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,22 (2,41; 3,69)	3,24 (2,72; 4,72)	0,379
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8 (1,39; 2,25)	2,1 (1,73; 2,25)	0,324
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,27 (0,23; 0,38)	0,31 (0,27; 0,36)	0,358
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,1 (0,08; 0,15)	0,15 (0,11; 0,22)	0,188
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,4 (4,27; 4,58)	4,5 (4,39; 4,86)	0,151
Гемоглобин, г/л	135 (128; 144)	136 (129,5; 140,5)	0,740
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	251 (217; 280)	255,5 (212; 304,5)	0,682
СОЭ, мм/ч	14 (11; 23)	16 (9; 19)	0,759
ЩФ, Е/л	86,1 (80,2; 95,1)	81,9 (72,95; 100,7)	0,625
АлТ, Е/л	23,2 (19,05; 29,4)	19,4 (17,6; 26)	0,216
АсТ, Е/л	27,7 (27,4; 31,1)	31,35 (26,2; 33,75)	0,770
$\gamma$ ГТТ, Е/л	16 (14; 26)	19,05 (17; 28)	0,318
Общий билирубин, мкМ/л	16,25 (12; 18)	12,62 (10,75; 15,37)	0,119
Креатинин, мкМ/л	87,8 (79,9; 91,7)	86,8 (79,9; 95,95)	0,984
Мочевина, мм/л	3,7 (2,8; 4,7)	3,3 (2,85; 4,5)	0,571
Мочевая кислота, мкМ/л	207,5 (183,9; 256,3)	194,15 (168,7; 232,35)	0,423
Общий белок, г/л	69,2 (66,7; 73,1)	69,2 (66,3; 75,75)	0,922
Альбумин, г/л	37,2 (35,8; 42,8)	38,7 (35,9; 40,9)	0,682

Ферритин, мкг/л	128,8 (36,4; 162)	76,7 (39,55; 113,75)	0,358
СРБ, мг/л	4,25 (2,7; 8,8)	11 (5,9; 13,4)	0,033
ПТ, сек	16,2 (15,2; 17)	15,65 (14,6; 16,9)	0,188
ПТ, % по Квику	84,2 (77,7; 93,1)	89,05 (78,5; 98,45)	0,188
МНО	1,14 (1,06; 1,21)	1,09 (1,01; 1,2)	0,188
АПТВ, сек	29,1 (27,1; 30,4)	26,95 (25,65; 29,95)	0,247
Фибриноген, г/л	4,01 (3,62; 4,42)	4,01 (3,59; 4,43)	0,953
ТВ, сек	16,9 (15,7; 18)	19 (16,8; 20,1)	0,015
Д-димер, нг/мл	70 (53; 122)	95,5 (53; 130,5)	0,358
ОХС, ммоль/л	4,49 (3,78; 5,56)	4,95 (4,63; 5,53)	0,401
ТГ, ммоль/л	0,85 (0,51; 1,25)	1,23 (0,84; 1,49)	0,101
ХСЛПВП, ммоль/л	0,88 (0,81; 1,04)	0,84 (0,74; 0,99)	0,446
ХСЛПНП, ммоль/л	3,07 (2,6; 3,8)	3,64 (2,8; 4,14)	0,477
Глюкоза, мм/л	5,08 (4,22; 5,46)	5,39 (4,95; 6,11)	0,078

Результаты анализа опросника качества жизни в исследуемых группах представлены в таблице 14. В группе женщин, перенёвших COVID-19 12 месяцев назад по сравнению с контролем выявлены более низкие показатели общего состояния здоровья ( $p=0,009$ ), жизненной активности, которая подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным ( $p=0,011$ ), общему физическому благополучию ( $p=0,021$ ) и физическому функционированию, обусловленному физическим состоянием, что говорит о степени ограничения в выполнении физической нагрузки (самообслуживание, ходьба, подъём по лестнице, переноска тяжестей и т. п.) ( $p=0,015$ ).

Проведенное ранее другими исследователями ретроспективное наблюдательное исследование по оценке качества жизни с использованием опросника SF-36 на когорте пациентов со средним возрастом 61 год выявило низкие показатели общего состояния здоровья, жизненной активности и

психического здоровья через 1 год после заболевания, а факторами, связанными с худшими исходами, явились женский пол, фибромиалгия / хроническая усталость и ожирение (Pérez Catalán I. et al., 2023). Еще одно аналогичное исследование показало низкие баллы по всем показателям качества жизни за исключением психического здоровья у пациентов со средним возрастом 56 лет (Rodríguez-Galán I. et al., 2022).

Таблица 14 - Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в исследуемых группах.

Показатель, баллы	Контроль, n=16	Пост-COVID-19, n=16	Уровень значимости (p <sub>U</sub> )
Физическое функционирование	85 (75; 95)	70 (45; 82,5)	0,015
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием	75 (75; 100)	75 (37,5; 100)	0,470
Интенсивность боли	74 (52; 84)	62 (51; 62)	0,078
Общее состояние здоровья	67 (60; 77)	53,5 (47,5; 60)	0,009
Жизненная активность	65 (65; 80)	52,5 (47,5; 67,5)	0,011
Социальное функционирование	62,5 (62,5; 100)	75 (56,25; 87,5)	0,860
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	100 (33,33; 100)	78,33 (33,33; 100)	0,653
Психическое здоровье	76 (68; 80)	76 (62; 80)	0,545
Общее физическое	50,25	43,63	0,021

благополучие	(43,53; 55,56)	(32,65; 48,02)	
Общее психическое благополучие	48,99	49,18	1,000
	(44,97; 54,16)	(46,25; 52,78)	

Далее были проанализированы корреляционные взаимосвязи между показателями качества жизни и лабораторными параметрами у женщин в постковидном периоде. Были выявлены ассоциации отрицательной направленности между уровнем эндотелина-1 и баллами, определяющими физическое функционирование ( $r=-0,62$ ,  $p=0,01$ ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $r=-0,58$ ,  $p=0,017$ ), жизненную активность ( $r=-0,52$ ,  $p=0,039$ ), общее физическое благополучие ( $r=-0,71$ ,  $p=0,002$ ). Данные ассоциации могут свидетельствовать о сохранении нарушений эндотелиальной функции, несмотря на снижение уровня эндотелина через 12 мес. после заболевания.

Таким образом, результаты проведённого исследования демонстрируют выраженные ухудшения, как в физическом, так и в эмоциональном здоровье у женщин с климактерическим статусом после перенесённого в среднетяжёлой форме COVID-19. Данное исследование характеризует среднесрочные последствия COVID-19, которые отмечаются спустя 12 месяцев после перенесённой инфекции. Полученные результаты предполагают потенциальную связь между COVID-19 и будущим риском снижения когнитивных функций, стойким ухудшением здоровья и качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно одной из возрастных периодизаций биологический возраст делится на несколько составляющих, среди которых, вследствие гормональных сдвигов в организме, выделяют несколько критических периодов, в том числе, второй период зрелого возраста, переходящего в пожилой (Маркосян А.А., 1974). Именно в данном периоде у женщин имеет место начало возрастных нейроэндокринных изменений, сопровождающееся дефицитом эстрогенов, что рассматривается в качестве причины более высокой уязвимости к среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19 и последующим осложнениям (Prinelli F. et al., 2022).

Учитывая полиорганное поражение при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, исследование различных функциональных систем организма представляется актуальным вопросом. В этой связи анализ свободнорадикального гомеостаза, а также изменений со стороны нейроэндокринной системы позволяет понять патогенетические механизмы перестройки функционирования организма на клеточном уровне. Данное понимание способствует разработке эффективных методов профилактики и коррекции метаболических нарушений, в том числе антиоксидантной терапии, назначение которой в постковидном периоде показывает положительные результаты (Курашова Н.А. и др., 2022).

Актуальность проблематики позволили сформулировать цель и определить задачи настоящего исследования. Для этого были обследованы 94 женщины в возрасте от 45 до 69 лет с климактерическим статусом, которые были разделены на две группы: основную (средне-тяжелое течение COVID-19) и без клинических симптомов COVID-19 в течение последних 12 месяцев, а также не вакцинированных против коронавирусной инфекции. Всем участницам исследования было проведено клиничко-anamнестическое обследование, общий и биохимических анализ крови, оценка гормонального статуса, исследование параметров эндотелиальной функции, свободнорадикального гомеостаза. Определение IgG позволило выявить истинно контрольную группу, а женщины с

наличием антител к вирусу SARS-CoV-2, но не имеющих каких-либо клинических симптомов COVID-19 составили группу с бессимптомным течением заболевания.

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о наличии более развитой антиоксидантной системы, лучшем функционировании органов и систем и более высоком уровне адаптации иммунной системы к COVID-19 у пациентов с бессимптомным течением заболевания за счет более высокого содержания глутатиона и 25-ОН витамина Д. Известно, что во время инфекций «обнажаются» скрытые регуляторные и повреждающие механизмы, определяющие устойчивость организма к действию чрезвычайного фактора. Это может объяснить, почему не у всех людей, инфицированных COVID-19, проявляются клинические симптомы. Были выявлены более низкие уровни эстрадиола в группе женщин с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить, влияние гормона на проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки. Другими исследованиями было показано, что женщины в возрасте 60 лет и старше, получающие заместительную гормональную терапию, на 46% реже получают положительный результат теста на SARS-CoV-2 (Prinelli F. et al., 2022). Таким образом, дефицит эстрогена может нарушать гомеостаз свободных радикалов во время инфекции SARS-CoV-2. Однако в группе пациенток с бессимптомным течением заболевания уровень эстрогенов оказался ниже по сравнению с основной группой, что позволяет предполагать вероятность большего влияния на свободнорадикальный гомеостаз тиол-дисульфидной системы по сравнению с эстрадиолом.

Кроме того, среднетяжелое течение COVID-19 сопровождается сниженной активностью первичного звена системы АОЗ и недостаточной активацией ферментативного звена тиол-дисульфидной системы, что приводит к гиперпродукции АФК и, как следствие, избыточному образованию вазоконстрикторов у пациентов. Кроме того, высокое содержание продуктов липопероксидации через 12 месяцев после заболевания, несмотря на снижение концентрации параметров эндотелиальной функции и активности ферментов,

катализирующих конъюгацию глутатиона с неполярными субстратами и ее дальнейшее восстановление, свидетельствует о долгосрочных изменениях гомеостаза свободных радикалов. Полученные результаты не исключают возможности эндотелиальной дисфункции в отдаленном периоде после COVID-19, поскольку в настоящем исследовании был определен уровень только некоторых маркеров эндотелиальной функции. Однако динамический мониторинг АД в период после COVID-19 показал, что у 12,5% женщин впервые было зарегистрировано его повышение, которое самостоятельно не стабилизировалось после заболевания. При этом пациенткам, имеющим в анамнезе АГ, как в острой фазе, так и в постковидный период требовалось введение дополнительных лекарственных средств для коррекции АД. Это может рассматриваться как дополнительное подтверждение сохранения эндотелиальной дисфункции в отдаленном постковидном периоде.

Применение ROC-анализа позволило определить наиболее информативные исследуемые показатели для пациентов с различной степенью тяжести COVID-19. Так, для разделения групп с бессимптомным течением COVID-19 и контроля наиболее информативными показателями были 8-OHdG, общая АОА, GSH, GSSG, GSH/GSSG и 25-OH витамин Д; для групп со среднетяжелым течением COVID-19 и бессимптомной формой заболевания – ФСГ, эстрадиол, пролактин, кортизол, 17-OH-прогестерон, ДГЭА-С, тироксин, АМГ, ТБК-АП, AGEs, 8-OHdG, общая АОА, активность СОД, GPx, GR, GSH/GSSG, GSTpi и 25-OH витамин Д. Полученные результаты могут быть использованы в диагностических, коррекционных и профилактических целях.

Несмотря на выздоровление, у многих пациентов после COVID-19 отмечаются отсроченные последствия действия вируса, что требует более пристального внимания к пациентам в долгосрочном периоде. Ранее предполагалось, что постковидный синдром длится до 6 месяцев, значимо снижая качество жизни, в связи с чем, большинство исследований ограничивалось данным временным промежутком. Однако необходимо учитывать возрастные гормонально-метаболические изменения, которые могут влиять на длительность

восстановительного периода после перенесенного COVID-19. В отношении функционального состояния нейро-эндокринной системы отмечается положительная динамика у большинства переболевших женщин, однако встречаются пациентки, у которых пролактин, кортизол и тироксин превышают референсные значения, хотя в острой фазе COVID-19 значения этих показателей соответствовали референсам. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода при ведении пациенток старше 45 лет в долгосрочном постковидном периоде, в том числе не имеющих отклонений по показателям нейроэндокринной системы в острой фазе заболевания, с целью профилактики ускоренного старения женского организма и снижения качества жизни.

Согласно результатам опросника SF-36, показано, что у женщин с климактерическим статусом через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 в среднетяжелой форме отмечаются выраженные ухудшения физического и эмоционального здоровья, а именно установлены более низкие баллы по показателям общего состояния здоровья, жизненной активности, общего физического благополучия и физического функционирования, обусловленного физическим состоянием. Для понимания взаимосвязи выявленных нарушений с лабораторными параметрами был проведен корреляционный анализ, который позволил определить функциональные взаимосвязи отрицательной направленности между уровнем эндотелина-1 и баллами, определяющими физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, жизненную активность и общее физическое благополучие. Таким образом, в целях профилактики ухудшения качества жизни женщин с климактерическим статусом в отдаленном постковидном периоде необходимы меры для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции, в т.ч. с использованием препаратов антиоксидантного ряда (рис. 9).

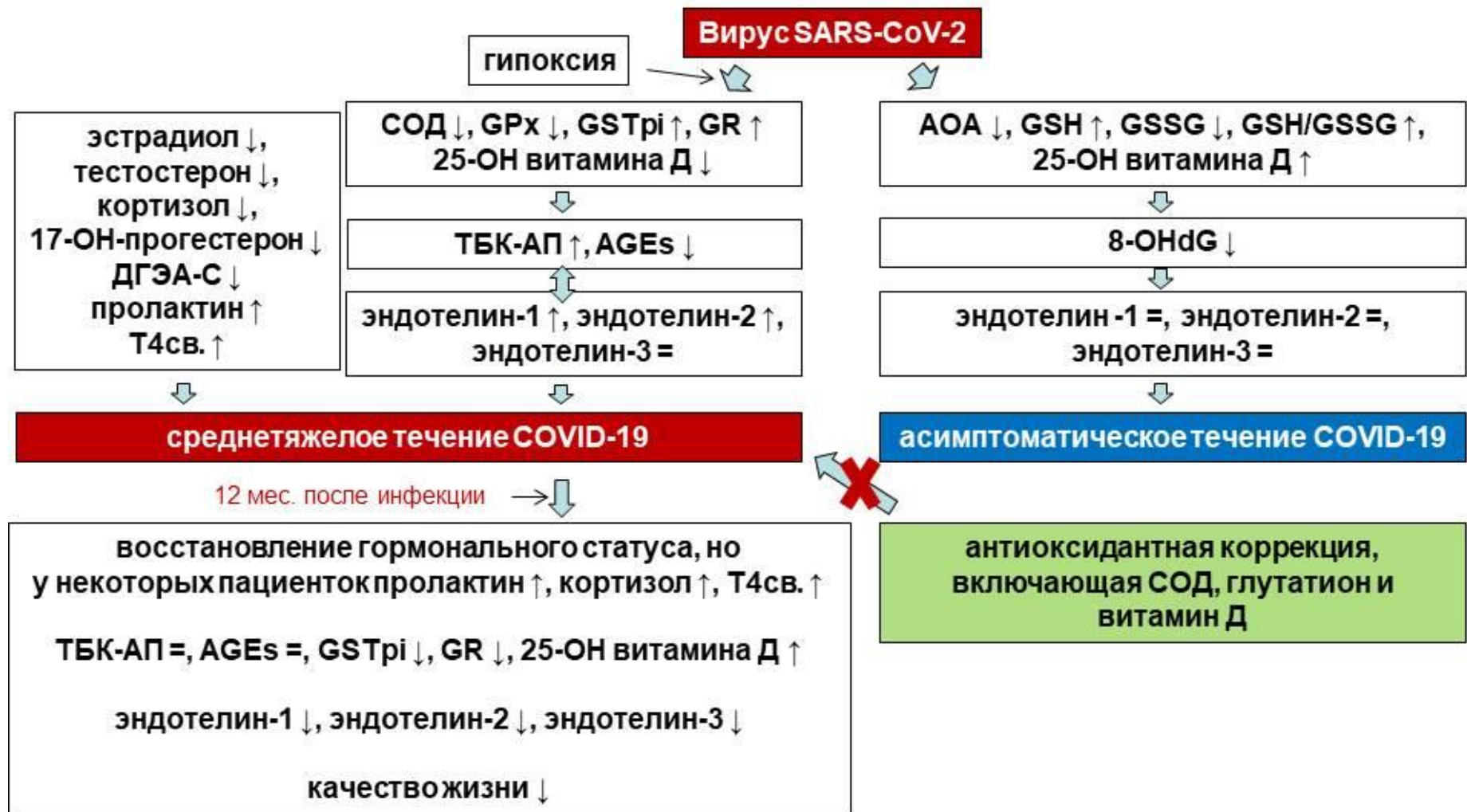


Рисунок 9 - Концептуальная схема изменения показателей системы нейроэндокринной регуляции, свободнорадикального гомеостаза и эндотелиальной функции у женщин климактерического периода в зависимости от течения COVID-19

## ВЫВОДЫ

1. В группе женщин с COVID-19 средней степени тяжести по сравнению с контролем повышен уровень пролактина ( $p < 0,001$ ) и тироксина ( $p = 0,001$ ) при снижении уровней эстрадиола ( $p = 0,032$ ), тестостерона ( $p = 0,006$ ), кортизола ( $p = 0,004$ ), 17-ОН-прогестерона ( $p = 0,017$ ) и ДГЭА-С ( $p = 0,003$ ).
2. У женщин с бессимптомным течением COVID-19 зарегистрированы более высокие уровни ФСГ ( $p < 0,001$ ), кортизола ( $p = 0,042$ ), 17-ОН-прогестерона ( $p = 0,028$ ), ДГЭА-С ( $p < 0,001$ ) и более низкие уровни эстрадиола ( $p = 0,002$ ), пролактина ( $p = 0,008$ ) и АМГ ( $p = 0,021$ ) по сравнению с пациентками, имеющими среднетяжелое течение заболевания.
3. У пациенток со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с контролем отмечен более высокий уровень эндотелина-1 ( $p = 0,005$ ), эндотелина-2 ( $p = 0,00001$ ), ТБК-АП ( $p = 0,010$ ), активность GSTp1 ( $p < 0,001$ ) и GR ( $p < 0,001$ ) при более низких уровнях AGEs ( $p = 0,040$ ), 25-ОН витамина Д ( $p = 0,002$ ), активности СОД ( $p = 0,002$ ) и GPx ( $p = 0,021$ ).
4. В группе женщин с бессимптомным течением COVID-19 по сравнению с контролем ниже уровни 8-ОНдГ ( $p = 0,024$ ), АОА ( $p = 0,049$ ), GSSG ( $p = 0,041$ ) и выше уровни GSH ( $p = 0,049$ ), GSH/GSSG ( $p = 0,001$ ), 25-ОН витамина Д ( $p = 0,049$ ).
5. Функциональные взаимосвязи в группе женщин с бессимптомным течением COVID-19 свидетельствуют об активации тиол-дисульфидной системы в ответ на увеличение уровня конечных продуктов липопероксидации и эндотелина, разных механизмах взаимосвязи между продукцией изоформ эндотелина и процессами свободнорадикального окисления, более эффективном функционировании системы репарации ДНК, участии 25-ОН витамина Д в работе системы АОЗ.
6. Функциональные взаимосвязи в группе женщин со среднетяжелым течением COVID-19 свидетельствуют о нарушении механизмов взаимодействия компонентов системы АОЗ и процессов свободнорадикального окисления, взаимосвязи окислительной модификации ДНК с продукцией эндотелинов,

участи 25-ОН витамина Д в свободнорадикальном гомеостазе и функционировании эндотелия.

7. Через 12 месяцев после среднетяжелого COVID-19 снижаются уровни пролактина ( $p=0,041$ ) у 73,3% пациенток; повышаются уровни 17-ОН-прогестерона ( $p=0,011$ ) и ДГЭА-С ( $p<0,001$ ) (в 80% и 100% случаев соответственно).

8. У пациенток через 12 месяцев после COVID-19 среднетяжелого течения уровни эндотелина-1 ( $p=0,002$ ), эндотелина-2 ( $p=0,012$ ), эндотелина-3 ( $p=0,029$ ), GSTpi ( $p=0,008$ ) и активность GR ( $p=0,043$ ) снижаются по сравнению с уровнями, наблюдаемыми во время острой фазы заболевания, а содержание 25-ОН витамина Д становится выше ( $p=0,005$ ).

9. У пациенток через 12 месяцев после COVID-19 среднетяжелого течения, по сравнению с контролем выявлены более низкие показатели общего состояния здоровья ( $p=0,009$ ), жизненной активности ( $p=0,011$ ), общего физического благополучия ( $p=0,021$ ) и физического функционирования, обусловленного физическим состоянием ( $p=0,015$ ).

10. В постковидном периоде выявлены отрицательные корреляции между уровнем эндотелина-1 и баллами, определяющими физическое функционирование ( $p=0,01$ ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p=0,017$ ), жизненную активность ( $p=0,039$ ), общее физическое благополучие ( $p=0,002$ ).

11. Наиболее информативными показателями для пациентов группы с бессимптомным течением COVID-19 по сравнению с контролем явились 8-ОНdG, АОА, GSH, GSSG, GSH/GSSG и 25-ОН витамин Д; для пациентов группы со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с бессимптомной формой заболевания – ФСГ, эстрадиол, пролактин, кортизол, 17-ОН-прогестерон, ДГЭА-С, тироксин, АМГ, ТБК-АП, AGEs, 8-ОНdG, АОА, СОД, GSH/GSSG, GPx, GSTpi, GR и 25-ОН витамин Д.

12. Патогенетически обоснованным в коррекции и профилактике окислительного/карбонильного стрессов у пациенток с COVID-19 является

применение комплекса антиоксидантов, включающего СОД, глутатион и витамин Д.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение динамического исследования гормонального статуса в долгосрочном постковидном периоде рекомендовано всем женщинам старше 45 лет, переболевшим COVID-19 средней степени тяжести, в том числе не имеющим отклонений по показателям нейроэндокринной системы в острой фазе заболевания.
2. Для профилактики выраженности клинических симптомов у женщин в климактерическом периоде при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 необходимо применение препаратов глутатиона и витамина Д.
3. С целью предупреждения ухудшения качества жизни женщин с климактерическим статусом в отдаленном постковидном периоде необходимы меры для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции, в т.ч. с использованием антиоксидантов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АМГ	антимюллеров гормон
АОА	антиокислительная активность
АОЗ	антиоксидантная защита
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АФК	активные формы кислорода
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГГН	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГГТ	гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось
ГК	глюкокортикоиды
ГКГС	главный комплекс гистосовместимости
ГКР	рецепторы к глюкокортикоидам
ДГЭА-С	дигидроэпиандростерон-сульфат
ДК	дендритные клетки
ИМТ	индекс массы тела
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МНО	международное нормализованное отношение
МЭ	миалгический энцефаломиелит
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОХС	общий холестерол
ПТ	протромбиновое время

РАС	ренин-ангеотензиновая система
РНК	рибонуклеиновая кислота
СОД	супероксиддисмутаза
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СХУ	синдром хронической усталости
ТБК-АП	активные продукты тиобарбитуровой кислоты
ТВ	тромбиновое время
ТГ	триацилглицеролы
ТТГ	тиреотропный гормон
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЦНС	центральная нервная система
ЩФ	щелочная фосфатаза
γГТТ	гамма-глутамилтрансфераза
8-OHdG	8-OH-2'-деоксигуанозин
AGEs	конечные продукты гликирования
АОРР	конечные продукты окисления белков
CoV	коронавирус
GPx	глутатионпероксидаза
GR	глутатионредуктаза
GSH	восстановленный глутатион
GSSG	окисленный глутатион
GST	глутатион S-трансфераза
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
MERS	Ближневосточный респираторный синдром
NF-κB	ядерный фактор «каппа-бета»
NK	естественные киллеры
SARS	тяжелый острый респираторный синдром

TMPRSS	трансмембранная сериновая протеаза
--------	------------------------------------

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Болдуева, С.А. Новые предикторы летального исхода у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 / С.А. Болдуева, Д.С. Евдокимов, Л.С. Евдокимова, А.В. Шахбазян, И.Г. Бакулин // Профилактическая медицина. – 2021. – № 9. – С. 79-84.
2. Бурчаков, Д.И., Успенская, Ю.Б. Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований / Д.И. Бурчаков, Ю.Б. Успенская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т.117, №4-2. – С.67-73.
3. Генич, Е.В. Закономерности изменений в системах липопероксидации и нейроэндокринной регуляции у ВИЧ-инфицированных женщин с наличием репродуктивных нарушений: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Генич Елена Валентиновна. – Иркутск, 2021. – 136 с.
4. Данусевич, И.Н. Основные маркеры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.03.00 / Данусевич Ирина Николаевна. – Иркутск, 2014. - 38 с.
5. Даренская, М.А. Адаптивные и дизадаптивные реакции организма при дизрегуляторных состояниях у представительниц различных этнических групп Восточной Сибири : автореф. дис. ... д-ра. биол. наук: 14.03.03 / Даренская Марина Александровна. – Иркутск, 2014. – 47 с.
6. Даренская, М.А. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии / М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников // Вестник РАМН. – 2020. – № 4. – С. 318–325.
7. Драпкина, О.М. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции

(COVID-19)». Версия 2 / О.М. Драпкина, И.В. Маев, И.Г. Бакулин [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – № 5-2. – С. 4-41.

8. Забозлаев, Ф.Г. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский // Клиническая практика. – 2020. – № 2. – С. 21–37.

9. Задумина, Д.Н. Влияние новой коронавирусной инфекции на эндокринную систему / Д.Н. Задумина, В.В. Скворцов, Д.А. Штонда // Лечащий Врач. – 2023. – Т. 3, № 26. – С. 7-13.

10. Зыков, К.А. Респираторные симптомы, кожные поражения и психические нарушения в постковид. Главные тезисы конференции РАН / К.А. Зыков, Н.Н. Потеев, Б.Д. Цыганков // Заместитель главного врача. – 2022. – № 3. – С. 12-17.

11. Зырянов, С.К. Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19 / С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, А.А. Абрамова // Качественная клиническая практика. – 2024. – №1. – С.4-16.

12. Ильина, И.Ю. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т.2. – С.150–156.

13. Ишутина, Н.А. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19 / Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская, Н.А. Кривошекова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – № 91. – С. 84-89.

14. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 144 с.

15. Карчевская, Н.А. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 / Н. А. Карчевская, И. М. Скоробогач, А. В. Черняк [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, № 3. – С. 378-388.

16. Климчук, А.В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме / А.В. Климчук, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Я.В. Дворянчико // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т.19, №2. – С. 206-212.
17. Колесникова, Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.01 / Колесникова Любовь Ильинична. – Иркутск, 1993. - 39 с.
18. Колесникова, Л.И. Тиреоидный статус и витамины-антиоксиданты у девушек различных этносов /Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.П. Гребенкина [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – №2. – С.214-221.
19. Колесникова, Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 4. – С.16–29.
20. Колесникова, Л.И., Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях /Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, Е.В. Осипова, М.А. Даренская // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 3. – С. 248-254.
21. Колесникова, Л.Р. Формирование коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.08 / Колесникова Лариса Романовна. – Иркутск, 2019. – 272 с.
22. Корнакова, Н.В. Функциональное состояние системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.00 / Корнакова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2008. – 21 с.
23. Круско, О. В. Закономерности изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста: дис. ... канд. биол. наук : 14. 03. 03 / Круско Ольга Владимировна. - Иркутск, 2021. – 118 с.

24. Курашова, Н.А. Изменения сперматогенеза и процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у мужчин с патозооспермией, перенёсших COVID-19. Эффективность коррекции перспективным антиоксидантным комплексом /Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев, С.И. Колесников [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 5. – С. 572-577.

25. Курашова, Н.А. Закономерности изменения компонентов системы глутатиона, ассоциированных с полиморфизмами генов биотрансформации, при окислительном стрессе у мужчин разных этнических групп с бесплодием : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 14.03.03 / Курашова Надежда Александровна. – Иркутск, 2017. – с.

26. Ланин, Д.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 122-134.

27. Лесная А.С. Окислительная модификация биомолекул и изменения параметров тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде: дис. ... канд. биол. наук : 14.03.03 / Лесная Анастасия Сергеевна. – Иркутск, 2022. – 130 с.

28. Львов, Д.К. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавируса (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus) / Д.К. Львов, С.В. Альховский // Вопросы вирусологии. – 2020. – № 2. – С. 62-70.

29. Мадаева, И.М. Климактерический синдром и нарушения сна / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова, Е.И. Солодова [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 2-2 (84). – С. 173-177.

30. Мадаева, И.М. Формирование адаптивных и дизадаптивных реакций метаболической системы при обструктивных нарушениях дыхания во время сна : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Мадаева Ирина Михайловна. – Иркутск, 2009. – 42 с.

31. Маркосян, А.А. Вопросы возрастной физиологии / А.А. Маркосян. – М.: Просвещение, 1974. – 223 с.
32. Марченкова, Л.А. Особенности течения COVID-19 у женщин в пери- и постменопаузе. Роль менопаузальной гормональной терапии / Л.А. Марченкова, Е.В. Макарова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 85–90.
33. Марянян, А.Ю. Патологическое воздействие различных доз слабоалкогольных напитков на систему мать - внезародышевые органы - плод и здоровье новорожденных и детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 /Марянян Анаит Юрьевна. – Иркутск, 2016. – 47 с.
34. Насонов, Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т.58, №3. – С.245-261.
35. Никитин, Д.А. Особенности фоновой секреции кортизола у больных атопическим дерматитом / Д.А. Никитин, К.Н. Монахов, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – №1. – С. 22-24.
36. Орлова, Е.А. Механизмы аутоиммунной патологии постковидного синдрома / Е.А. Орлова, И.Г. Кондратов, О.Б. Огарков, Л.И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т.7, №5-1. – С.62-76.
37. Повзун, С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия / С.А. Повзун. – СПб: КОСТА, 2009. – 478с.
38. Поляков, В.М. Когнитивные и эмоциональные нарушения, ассоциированные с COVID-19 (обзор литературы) / В.М. Поляков, И.А. Черевикова, Н.А. Мясищев [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т.7, №6. – С.71-81.
39. Семёнова, Н.В. Активность системы глутатиона в крови женщин с избыточной массой тела в постменопаузе / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 10. – С. 581-585.

40. Семёнова, Н.В. Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп: дис. ... д-ра. биол. наук : 14.03.03 / Семёнова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2018. – 259 с.
41. Семёнова, Н.В. Липидный профиль у женщин двух этнических групп в климактерическом периоде / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, М.А. Даренская, О.А. Гаврилова, Р.М. Жамбалова, Л.И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 93-98.
42. Семёнова, Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) / Н.В. Семёнова // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – № 2 (96). – С. 120-125.
43. Симбирцев, А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции. / А.С. Симбирцев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – № 4. – С. 7-22.
44. Скрипченко, Н.В. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей / Н.В. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Л.А. Алексеева, Е.В. Макаренкова, Т.В. Бессонова // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 107–119.
45. Сметник, В.П. Гинекология. Национальное руководство; 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1046 с.
46. Смирнов, В.С. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции / В.С. Смирнов, А.А. Тотолян // Инфекция иммунитет. — 2020. – Т. 10, № 3. – С. 446-458.
47. Стародубов, В.И. COVID-19 в России: Эволюция взглядов на пандемию (часть 1) / В.И. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 199-207.
48. Стародубов, В.И. COVID-19 в России: Эволюция взглядов на пандемию (часть 2) / В.И. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин [и др.] //

Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 291-306.

49. Тимофеева, Л.А. Подострый тиреоидит, ассоциированный с COVID-19 / Л.А. Тимофеева, Ю.К. Александров, Т.Н. Алешина, М.А. Юсов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т.11, №3. – С.15-24.

50. Флуд, В.В. Неврологические осложнения и последствия новой коронавирусной инфекции Covid-19 у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы) / В.В. Флуд, Ю.А. Щербук, А.Ю. Щербук [и др.] // Успехи геронтологии. – Т.35, №2. – С.231-242.

51. Черняк, А.В. Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара / А.В. Черняк, М.Х. Мустафина, Ж.К. Науменко [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 611-622.

52. Чугунова, Е.В. Параметры окислительного, карбонильного стрессов и их взаимосвязь с ранними маркерами повреждения почек у мужчин с сахарным диабетом 1 типа : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Чугунова Елена Владимировна. – Иркутск, 2022. – 125 с.

53. Шкурников, М.Ю. Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19 : дис. ...докт. мед. наук : 14.03.03 / Шкурников Максим Юрьевич. – Иркутск, 2024. – 216 с.

54. Abraham, G.R. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19 / G.R. Abraham, R.E. Kuc, M. Althage P.J [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2022. – Vol. 167. – P. 92-96.

55. Al-Hakeim, H.K. Long-COVID post-viral chronic fatigue and affective symptoms are associated with oxidative damage, lowered antioxidant defenses and inflammation: a proof of concept and mechanism study / H.K. Al-Hakeim, H.T. Al-Rubaye, D.S. Al-Hadrawi, A.F. Almulla, M. Maes // Mol. Psychiatry. – 2023. – Vol. 28, №2. – P. 564-578.

56. Al-Kuraishy, H.M. Al-Gareeb, A.I.; Al-Niemi, M.S.; Aljowaie, R.M.; Almutairi, S.M., The prospective effect of allopurinol on the oxidative stress index and endothelial dysfunction in Covid-19 / H.M. Al-Kuraishy, A. Alexiou, G.E. Batiha // *Inflammation*. – 2022. – Vol. 45, № 4. – P. 1651-1667.
57. Arias-Loza, P.A. Estrogen and estrogen receptors in cardiovascular oxidative stress // P.A. Arias-Loza, M. Muehlfelder, T. Pelzer // *Pflugers Arch*. – 2013. Vol. 465, № 5. – P. 739–746.
58. Ashour, H.M. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks // H.M. Ashour, W.F. Elkhatib, M. Rahman, H.A. Elshabrawy // *Pathogens*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – Vol. 186.
59. Auci, D. A new orally bioavailable synthetic androstene inhibits collagen-induced arthritis in the mouse: androstene hormones as regulators of regulatory T cells / D. Auci, L. Kaler, S. Subramanian // *Ann. Ny Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1110. – P. 630-640.
60. Augustin, M. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study / M. Augustin, P. Schommers, M. Stecher [et al.] // *Lancet Reg. Health Eur*. – 2021. – Vol. 6. – P.100122.
61. Aykac, K. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19 / K. Aykac, Y. Ozsurekci, B.C.C. [et al.] // *Pediatr. Pulmonol*. – 2021. – Vol. 56, № 9. – P. 2803-2810.
62. Ayoubkhani, D. Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study / D. Ayoubkhani, M.L. Bosworth, S. King [et al.] // *Open Forum Infect. Dis*. – 2022. – Vol. 9, № 9. – P. 464.
63. Baeza, I. Effects of growth hormone, melatonin, oestrogens and phytoestrogens on the oxidized glutathione (GSSG)/reduced glutathione (GSH) ratio and lipid peroxidation in aged ovariectomized rats / I. Baeza, J. Fdez-Tresguerres, C. Ariznavarreta, M. De la Fuente // *Biogerontology*. – 2010. – Vol. 11, № 6. – P. 687-701.
64. Ballering, A.V. Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study

/ A.V. Ballering, S.K.R. van Zon, T.C. Olde Hartman, J.G.M. Rosmalen // *Lancet*. – 2022. – Vol. 400, № 10350. – P.452-461.

65. Basi, Z. In vitro effect of oxidized and reduced glutathione peptides on angiotensin converting enzyme purified from human plasma / Z. Basi, V. Turkoglu // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2019. – Vol. 1104. – P. 190–195.

66. Behrens, E.M. Review: cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era / E.M. Behrens, G.A. Koretzky // *Arthritis Rheumatology*. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1135–43.47.

67. Bellanti, F. Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: impact of estrogen therapy / F. Bellanti, M. Matteo, T. Rollo [et al.] // *Redox Biol.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 340-346.

68. Brichagina, A.S. Age-related menopause and carbonyl stress / A.S. Brichagina, N.V. Semenova, L.I. Kolesnikova // *Adv. Gerontol.* – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 456-462.

69. Bronowicka-Szydełko, A. Effect of advanced glycation end-products in a wide range of medical problems including COVID-19 / A. Bronowicka-Szydełko, K. Gostomska-Pampuch, A. Kuzan, J. Pietkiewicz, M. Krzystek-Korpacka, A. Gamian // *Adv. Med. Sci.* – 2024. – Vol. 69, №1. – P. 36-50.

70. Bull-Otterson, L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and  $\geq 65$  years — United States, March 2020–November 2021 / L. Bull-Otterson, S. Baca, S. Saydah [et al.] // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2022. – Vol. 71, № 21. – P. 713-717.

71. Cain, D.W. Immune regulation by glucocorticoids / D.W. Cain, J.A. Cidlowski // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 233-247.

72. Çakırca, G. Thiol level and total oxidant/antioxidant status in patients with COVID-19 infection / G. Çakırca, T. Damar Çakırca, M. Üstünel, A. Torun, İ. Koyuncu // *Ir. J. Med. Sci.* – 2022. – Vol. 191, № 4. – P. 1925-1930.

73. Calandra, T. A Glucocorticoid Counter-Regulator within the Immune System Bucala R. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF): A Glucocorticoid

Counter-Regulator within the Immune System / T. Calandra, R. Bucala // *Crit. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 37, № 2-6. – P. 359-370.

74. Camp, O.G. Melatonin interferes with COVID-19 at several distinct ROS-related steps / O.G. Camp, D. Bai, D.C. Gonullu, N. Nayak, H.M. Abu-Soud // *J. Inorg. Biochem.* – 2021. – Vol. 223. – P. 111546.

75. Carlos, W.G. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus / W.G. Carlos, C. S. Dela Cruz, B. Cao, S. Pasnick, S. Jamil // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201, № 7–8.

76. Ceban, F. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, L.M.W. Lui [et al.] // *Brain Behav. Immun.* 2022. – Vol. 101. – P. 93-135.

77. Cervellati, C. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases / C. Cervellati, C.M. Bergamini // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 739-53.

78. Charfeddine, S. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study / S. Charfeddine, H. Ibn Hadj Amor, J. Jdidi [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 30, № 8. – P. 745758.

79. Chen, Y. The association between COVID-19 and thyroxine levels: a meta-analysis / Y. Chen, X. Li, Y. Dai, J. Zhang // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 12. – P. 779692.

80. Clarke, S.A. Impact of COVID-19 on the endocrine system: a mini-review / S.A. Clarke, A. Abbara, W.S. Dhillo // *Endocrinology.* – 2022. – Vol.163, № 1. – P. bqab203.

81. Daiber, A. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies / A. Daiber, S. Chlopicki // *Free Radic. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 157. – P.15-37.

82. Daneshkhah, A. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients / A. Daneshkhah,

V. Agrawal, A. Eshein, H. Subramanian, H.K. Roy, V. Backman // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2023. – Vol. 35, № 12. – P. 3263.

83. Dantzer, R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa / R. Dantzer // *Physiological reviews.* – 2018. – Vol. 98, № 1. – P.477-504.

84. Davis, H.E. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H.E. Davis, G.S. Assaf, L. McCorkell [et al.] // *E. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 38. – P. 101019.

85. Davis, H.E. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel, E.J. Topol // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2023. – Vol. 21, № 3. – P.133-146.

86. Delgado-Roche, L. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) infection / L. Delgado-Roche, F. Mesta // *Arch. Med. Res. Forthcoming.* – 2020. – Vol. 51, № 5. – P. 384-387.

87. de Wilde, A.H. Host factors in coronavirus replication / A.H. de Wilde, E.J. Snijder, M. Kikkert, M.J. van Hemert // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2018. – Vol. 419. – P. 1– 42.

88. Ding, T. Potential influence of menstrual status and sex hormones on female SARS-CoV-2 infection: a crosssectional study from multicentre in Wuhan, China / T. Ding, Z. Zhang, T. Wang [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* – 2021. – Vol. 72, № 9. – P. 240-248.

89. Domingo, P. The four horsemen of a viral apocalypse: the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) / P. Domingo, I. Mur, V. Pomar [et al.] // *E Bio Med.* – 2020. – Vol. 58. – P. 102887.

90. Dovzhikova, I.V. COVID-19 and the role of estrogen in the immune response / I.V. Dovzhikova, I.A. Andrievskaya // *Russ. Open Med. J.* – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 207.

91. El Sayed, S. Sleep in post-COVID-19 recovery period and its impact on different domains of quality of life / S. El Sayed, S. Gomaa, D. Shokry [et al.] // *Egypt J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* – 2021. – Vol. 57. – P.172.
92. Engelmann, F. Impact of Estrogen Therapy on Lymphocyte Homeostasis and the Response to Seasonal Influenza Vaccine in Post-Menopausal Women / F. Engelmann, A. Rivera, B. Park, M. Messerle-Forbes, J.T. Jensen, I. Messaoudi // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. e0149045.
93. Esmaeili-Nadimi, A. Total antioxidant capacity and total oxidant status and disease severity in a cohort study of COVID-19 patients / A. Esmaeili-Nadimi, F. Imanparast, S. Alizadeh, [et al.] // *Clin. Lab.* – 2023. – Vol. 69, № 2. – P. 10.7754.
94. Esteves, S.C. Low Prognosis by the POSEIDON Criteria in Women Undergoing Assisted Reproductive Technology: A Multicenter and Multinational Prevalence Study of Over 13,000 Patients / S.C. Esteves, H. Yarali, L.N. Vuong [et al.] // *Front. Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P. 630550.
95. FAIR Health. Patients Diagnosed with Post-COVID Conditions: An Analysis of Private Healthcare Claims Using the Official ICD-10 Diagnostic Code: A FAIR Health White Paper. – New York, 2022. – 30 p.
96. Feentved Ødum, S.L. Vitamin D and SARS-CoV-2 / S.L. Feentved Ødum, M. Kongsbak-Wismann // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2023. – Vol. 133, № 1. – P. 6-15.
97. Fenrich, M. SARS-CoV-2 Dissemination through Peripheral Nerves Explains Multiple Organ Injury / M. Fenrich, S. Mrdenovic, M. Balog [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 229.
98. Fosse, J.H. Endothelial Cells in Emerging Viral Infections / J.H. Fosse, G. Haraldsen, K. Falk, R. Edelmann // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 619690.
99. Frankel, M. Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: a case report / M. Frankel, I. Feldman, M. Levine [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105, № 12. – P.3745-3749.

100. Freeman, T.L. Targeting the NLRP3 inflammasome in severe COVID-19 / T.L. Freeman, T.H. Swartz // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1518.
101. Freire Santana, M. Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study / M. Freire Santana, M.G.S. Borba, D.C. Baía-da-Silva [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – Vol.103, № 4. – P. 1604-1607.
102. Fu, Z.D. Effects of aging on mRNA profiles for drug-metabolizing enzymes and transporters in livers of male and female mice / Z.D. Fu, I.L. Csanaky, C.D. Klaassen // *Drug Metab. Dispos.* – 2021. – Vol. 40, № 6. – P. 1216–1225.
103. Gadotti, A.C. Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease / A.C. Gadotti, A.L. Lipinski, F.T. Vasconcellos [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2021. – Vol. 165. – P. 184-190.
104. Gaebler, C. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 / C. Gaebler, Z. Wang, J.C.C. Lorenzi [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol. 591, № 7851. – P. 639-644.
105. Gallei, A. RNA recombination in vivo in the absence of viral replication / A. Gallei, A. Pankraz, H.J. Thiel, P. Becher // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 12. P. 6271-81.
106. Gameiro, C. Changes in the immune system during menopause and aging / C. Gameiro, F. Romao // *Front. Biosci (Elite edition).* – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 1299-1303.
107. García-Abellán, J. Antibody Response to SARS-CoV-2 is associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study / J. García-Abellán, S. Padilla, M. Fernández-González [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 41, № 7. – P.1490-1501.
108. Georgieva, E. COVID-19 Complications: oxidative stress, inflammation, and mitochondrial and endothelial dysfunction / E. Georgieva, J. Ananiev, Y. Yovchev [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 14876.
109. Gersh, F. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America / F. Gersh, C.J. Lavie, J.H. O'Keefe ///

Menopause Status and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. 2825-2826.

110. Giwa, A.L. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): an overview for emergency clinicians / A.L. Giwa, A. Desai, A. Duca // *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* – 2020. Vol. 7, № 5. – P. 1–24.

111. Gong, J. Prognostic significance of low TSH concentration in patients with COVID-19 presenting with non-thyroidal illness syndrome // J. Gong, D.K. Wang, H. Dong [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 111.

112. Guazzi, M. Impact of pharmacologic interventions--treating endothelial dysfunction and group 2 pulmonary hypertension / M. Guazzi, M. Gomberg-Maitland, R. Naeije // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 57, № 5. – P. 473-479.

113. Hadisi, N. COVID-19 and endocrine system: a cross-sectional study on 60 patients with endocrine abnormality / N. Hadisi, H.Abedi, M. Shokoohi [et al.] // *Cell J.* – 2022. – Vol. 24, № 4. – P. 182-187.

114. Hanley, B. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study / B. Hanley, K.N.Naresh, C. Roufosse [et al.] // *Lancet Microbe.* – 2020. – Vol.1, № 6. – P.e245-e253.

115. Hashim, M. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19 / M. Hashim, S. Athar, W.H. Gaba // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol.14, № 1. – P.e237690.

116. Hikmet, F. The Protein Expression Profile of ACE2 in Human Tissues / F. Hikmet, L. Méar, Å. Edvinsson [et al.] // *Mol. Syst. Biol.* – 2020. – Vol. 16. – P. e9610.

117. Hisin, P.J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J. Hisin, R. Hilf // *Anal. Biochem.* – 1976. – Vol. 74, № 1. – P. 214–226.

118. Hofmann, H. Markers of oxidative stress during post-COVID-19 fatigue: a hypothesis-generating, exploratory pilot study on hospital employees / H. Hofmann, A. Önder, J. Becker [et al.] // *Front. Med. (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1305009.

119. Horváth-Szalai, Z. Serum total antioxidant capacity (TAC) and TAC/Lymphocyte ratio as promising predictive markers in COVID-19 / Z. Horváth-

Szalai, R. Jakabfi-Csepregi, B. Szirmay, Ragán [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 12935.

120. Huang, B. Sex-based clinical and immunological differences in COVID-19 / B. Huang, Y. Cai, Li N. [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 647.

121. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P.497–506.

122. Hurwitz, J.L. Hypothesis: RNA and DNA viral sequence integration into the mammalian host genome supports long-term B cell and T cell adaptive immunity / J.L. Hurwitz, B.G. Jones, E. Charpentier, D.L. Woodland // *Viral. Immunol.* – 2017. – Vol. 30, № 9. – P. 628-632.

123. Incalza, M.A. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M.A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 1-19.

124. Jarczak, D. Cytokine storm-definition, causes, and implications / D. Jarczak, A. Nierhaus // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 19. – P. 11740.

125. Jasim, S. Thyroid and aging / S. Jasim, H. Gharib // *Endocr. Pract.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P.369-374.

126. Jin, L.Y. Estradiol alleviates intervertebral disc degeneration through modulating the antioxidant enzymes and inhibiting autophagy in the model of menopause rats / L.Y. Jin, Z.D. Lv, K. Wang [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 7890291.

127. Karkhanei, B. Evaluation of oxidative stress level: total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19 / B. Karkhanei, E. Talebi Ghane, F. Mehri // *New Microbes New Infect.* – 2021. – Vol. 42. – P. 100897.

128. Kedor, C. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers

associated with symptom severity / C. Kedor, H. Freitag, L. Meyer-Arndt [et al.] // *Nat. Commun.* – 2022. – Vol. 13, №1. – P. 5104.

129. Khimji, A.K. Endothelin--biology and disease / A.K. Khimji, D.C. Rockey // *Cell. Signal.* – 2010. – Vol. 22, № 11. – P. 1615-1625.

130. Khomich, O.A. Redox Biology of Respiratory Viral Infections / O.A. Khomich, S.N. Kochetkov, B. Bartosch, A.V. Ivanov // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10, № 8. – P. 392.

131. Ko, C. Endothelin-2 in ovarian follicle rupture / C. Ko // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147. – P. 1770-1779.

132. Ko, S.H. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women / S.H. Ko, H.S. Kim // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 202.

133. Kolesnikova, L. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women / L. Kolesnikova, N. Semenova, I. Madaeva, S. Suturina L., E. Solodova, L. Grebenkina, M. Darenskaya // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 81, № 1. – P. 83-87.

134. Kozakowski, J. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability Obesity in menopause - our negligence or an unfortunate inevitability / J. Kozakowski, M. Gietka-Czernel, D. Leszczyńska, A. Majos // *Menopause Review.* – 2017. – Vol. 16, № 2. – P. 61-65.

135. Kryukov, E.V. Plasma S-Adenosylmethionine is associated with lung injury in COVID-19 / E.V. Kryukov, A.V. Ivanov, V.O. Karpov [et al.] // *Dis. Markers.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 7686374.

136. Kryukov, E.V. Association of low molecular weight plasma aminothiols with the severity of coronavirus disease 2019 / E.V. Kryukov, A.V. Ivanov, V.O. Karpov [et al.] // *A. Oxid. Med. Cell. Longev.* - 2021. – Vol. 2021. – P. 9221693.

137. Ksiazek, T.G. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome / T.G. Ksiazek, D. Erdman, C.S. Goldsmith [et al.] // *New England J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1953-1966.

138. Lage, S.L. Persistent oxidative stress and inflammasome activation in CD14<sup>high</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes from COVID-19 patients / S.L. Lage, E.P. Amaral, K.L. Hilligan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 799558.
139. Lai, C.C. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): Facts and myths / C.C. Lai, Y.H. Liu, C.Y. Wang [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2020. – Vol. 53, № 3. – P. 404–412.
140. Lankin, V.Z. Influence of dicarbonyls on kinetic characteristics of glutathione peroxidase / V.Z. Lankin, K.B. Shumaev, A.K. Tikhaze, B.I. Kurganov // *Dokl. Biochem. Biophys.* – 2017. – Vol. 475. – P. 287 - 290.
141. Larsen, N.W. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults / N.W. Larsen, L.E. Stiles, R. Shaik [et al.] // *Front. Neurol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1012668.
142. Lazartigues, E. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2 / E. Lazartigues, M.M.F. Qadir, F. Mauvais-Jarvis // *Endocrinology.* – 2020. – Vol.161. – P.1-7.
143. Liao, F.L. Evaluation of serum hepatic enzyme activities in different COVID-19 phenotypes / F.L. Liao, D.H. Peng, W. Chen [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 4. – P. 2365-2373.
144. Liao, M. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19 / M. Liao, Y. Liu, J. Yuan [et al.] // *Nature Medicine.* – 2020. – Vol. 26. – P. 842–844.
145. Lim, J.Y. Enhanced oxidative damage to DNA, lipids, and proteins and levels of some antioxidant enzymes, cytokines, and heat shock proteins in patients infected with influenza H1N1 virus / J.Y. Lim, E. Oh, Y. Kim [et al.] // *Acta Virol.* – 2014. – Vol. 58. – P. 253–260.
146. Lin, L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao, T. Li // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 727–732.

147. Li, S. Metabolic reprogramming and epigenetic changes of vital organs in SARS-CoV-2-induced systemic toxicity / S. Li, F. Ma, T. Yokota [et al.] // *JCI Insight*. – 2021. – Vol. 6, № 2. – P. e145027.
148. Li, Y. Positive result of SarsCov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China / Y. Li, Y. Hu, Y. Yu [et al.] // *J. Med. Virol.* 2020. – Vol. 92, № 10. – P. 1938-1947.
149. Liu, M. The role of oxidative stress in influenza virus infection / M. Liu, F. Chen, T. Liu // *Microbes Infect.* – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 580-586.
150. Liu, Q. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome / Q. Liu, J.W.Y. Mak, Q. Su [et al.] // *Gut*. – 2022. – Vol. 71, № 3. – P. 544-552.
151. Liu, Y. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] // *Sci. China Life Sci.* – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 364–374.
152. Lobo, R.A. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause / R.A. Lobo, J.H. Pickar, J.C. Stevenson, W.J. Mack, H.N. Hodis // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 254. – P. 282-290.
153. Lui, D.T.W. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19 / D.T.W. Lui, C.H. Lee, W.S. Chow [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 106, № 2. – P. e926-e935.
154. Mancini, D.M. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients with Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease / D.M. Mancini, D.L. Brunjes, A. Lala [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 927-937.
155. Martín-Fernández, M. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients / Aller R., Heredia-Rodríguez M. [et al.] // *Redox Biol.* – 2021. – Vol. 48. – P. 102181.
156. Marx, C. Adrenocortical hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosteronesulfate,

and cortisol / C. Marx, S. Petros, S.R. Bornstein [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 5. – P.1382–1388.

157. Mezzulo, M. Steroid reference intervals in women: influence of menopause, age and metabolism / M. Mezzulo, A. Gambineri, Dalmazi G.D. [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2021. – Vol.184, № 3. – P.395-407.

158. McClain, M.T. Longitudinal analysis of leukocyte differentials in peripheral blood of patients with acute respiratory viral infections / M.T. McClain, L.P. Park, B. Nicholson [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 689–695.

159. McGonagle, D. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease / D. McGonagle, K. Sharif, O'Regan A., Bridgewood C. // *Autoimmun. Rev.* – 2020. - Vol. 19. – P. 102537.

160. McIntosh, K. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children / K. McIntosh, A.Z. Kapikian, H.C. Turner, J.W. Hartley, R.H. Parrott, R.M. Chanock // *Am. J. Epidemiol.* – 1970. – Vol. 91, № 6. – P. 585–592.

161. Meduri, G.U. General Adaptation in Critical Illness: Glucocorticoid Receptor-alpha Master Regulator of Homeostatic Corrections / G.U. Meduri, G.P. Chrousos // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. - P. 161.

162. Merzon, E. Clinical and Socio-Demographic Variables Associated with the Diagnosis of Long COVID Syndrome in Youth: A Population-Based Study / E. Merzon, M. Weiss, B. Krone [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 10. – P. 5993.

163. Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019 – Vol.33, №4. – P. 891–905.

164. Milinković, N. Indirect estimation of age-related reference limits of thyroid parameters: a cross-sectional study of outpatients' results / N. Milinković, S. Ignjatović, M. Žarković [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2014. – Vol. 74, № 5. – P. 378-384.

165. Montesinos, M.D.M. Thyroid Hormone Action on Innate Immunity / M.D.M. Montesinos, Pellizas C.G. // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 350.

166. Nguyen, T. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress / T. Nguyen, P. Nioi, C.B. Pickett // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 13291–13295.
167. Pal, R. Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored / R. Pal, M. Banerjee // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol. 43, №7. – P. 1027-1031.
168. Paraskevis, D. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event / D. Paraskevis, E.G. Kostaki, G. Magiorkinis [et al.] // *Inf. Gen. Evol.* – 2020. – Vol. 79. – P. 104212.
169. Park M.D. Macrophages: a trojan horse in COVID-19? / M.D. Park // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 351.
170. Peiris, J.S. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome / J.S. Peiris, S.T. Lai, L.L. Poon [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, № 9366. – P. 1319–1325.
171. Peluso, M.J. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID / M.J. Peluso, T.M. Deveau, S.E. Munter [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2023. – Vol. 133, № 3. – P. e163669.
172. Pérez Catalán, I. One-year quality of life among post-hospitalization COVID-19 patients / I. Pérez Catalán, C. Roig Martí, S. Fabra Juana [et al.] // *Front. Public Health.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1236527.
173. Piepoli, M.F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315-2381.
174. Pincemail, J. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study / J. Pincemail, E. Cavalier, C.

Charlier [et al.] // *Antioxidants* (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 257.

175. Polonikov, A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients / A. Polonikov // *ACS Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1558–1562.

176. Pretorius, E. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) / E. Pretorius, C. Venter, G.J. Laubscher [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 148.

177. Prinelli, F. EPICOV19 Working Group. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICOV19 survey: the hormonal hypothesis / F. Prinelli, C. Trevisan, M. Noale [et al.] // *Maturitas.* – 2022. – Vol. 158. – P.61-69.

178. Proal, A. D. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms / A. D. Proal, M. B. VanElzakker // *Front. Microbiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 698169.

179. Puelles, V.G. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 / Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 6. – P. 590-592.

180. Quatrini, L. Neuroendocrine regulation of innate lymphoid cells / L. Quatrini, E. Vivier, S. Ugolini // *Immunol. Rev.* – 2018. – Vol. 286, № 1. – P. 120-136.

181. Rahman, I. Glutathione, stress responses, and redox signaling in lung inflammation / I. Rahman, S.K. Biswas, L.A. Jimenez, M. Torres, H.J. Forman // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2005. – Vol. 7, № 1-2. – P. 42-59.

182. Raman, B. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge / B. Raman, M.P. Cassar, E.M. Tunnicliffe [et al.] // *E. Clin. Med.* – 2021. – Vol.31. – P. 100683.

183. Razmjou, S. Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up:

a MONET study / S. Razmjou, J. Abdalnour, J.P. Bastard [et al.] // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 89-97.

184. Renz-Polster, H. The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure / H. Renz-Polster, M.E. Tremblay, D. Bienzle [et al.] // *Front. Cell Neurosci.* – 2022. – Vol. 16. – P. 888232.

185. Rocca, W.A. Loss of Ovarian Hormones and Accelerated Somatic and Mental Aging / W.A. Rocca, L. Gazzuola Rocca, C.Y. Smith [et al.] // *Physiology (Bethesda)*. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 374-383.

186. Rodríguez-Galán, I. Impact of COVID-19 on Health-Related Quality of Life: A Longitudinal Study in a Spanish Clinical Sample / I. Rodríguez-Galán, N. Albaladejo-Blázquez, N. Ruiz-Robledillo [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 16. – P. 10421.

187. Ru, Y.X. Multiple organ invasion by viruses: pathological characteristics in three fatal cases of the 2009 pandemic influenza A/H1N1 / Y.X. Ru, Li YC, Y. Zhao [et al.] // *Ultrastruct. Pathol.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 155-161.

188. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q.Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846–848.

189. Rybakovsky, E. Calcitriol modifies tight junctions, improves barrier function, and reduces TNF- $\alpha$ -induced barrier leak in the human lung-derived epithelial cell culture model, 16HBE 14o / E. Rybakovsky, K. M. DiGuilio, S. Geagan [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2023. – Vol. 11. – P. e15592.

190. Rychkova, L.V. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection / L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya, N.V. Semenova [et al.] // *Int. J. Biomed.* – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 242-246.

191. Salehi, M. The remarkable roles of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its soluble isoforms in COVID-19: the importance of RAGE pathway in the lung injuries / M. Salehi, S. Amiri, D. Ilghari [et al.] // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2023. – Vol. 38. – P. 159–171.

192. Sánchez-Rodríguez, R. Targeting monoamine oxidase to dampen NLRP3 inflammasome activation in inflammation / R. Sánchez-Rodríguez, F. Munari, R. Angioni [et al.] // *Cell. Molecul. Immunol.* – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 1311-1313.
193. Sanchez-Rodriguez, M.A. Menopause as risk factor for oxidative stress / M.A. Sanchez-Rodriguez, M. Zacarias-Flores, A. Arronte-Rosales, E. Correa-Muno, V.M. Mendoza-Nunez // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19. – P. 361-367.
194. Sartini, M. Preventive Vitamin D Supplementation and Risk for COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Sartini, F. Del Puente, M. Oliva. [et al.] // *Nutrients.* – 2024. – Vol. 16, № 5. – P. 679.
195. Schubert, C. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study / C. Schubert, N. Rogers, K. Remsberg [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2006. – Vol. 30. – P. 251–260.
196. Semenova, N.V. Enzymatic component of the glutathione system in russian and buryat women depends on the menopausal phase / N.V. Semenova, A.S. Brichagina, I.M. Madaeva, L.I. Kolesnikova // *J. Evol. Biochem. Physiol.* – 2022. – Vol. 58, № 4. – P. 971-978.
197. Semenova, N.V. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as an oxidative stress marker in insomnia / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, A.S. Brichagina [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2021. – Vol. 171. № 3. – P. 384-387.
198. Semenova, N.V. Superoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19 / N.V. Semenova, L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2022. – Vol. 173, № 1. – P. 51-53.
199. Sen, A. Deficient synthesis of melatonin in COVID-19 can impair the resistance of coronavirus patients to mucormycosis / A. Sen // *Med. Hypotheses.* – 2021. – Vol. 158. – P. 110722.
200. Sharafati-Chaleshtori, R. Melatonin and human mitochondrial diseases / R. Sharafati-Chaleshtori, H. Shirzad, M. Rafieian-Kopaei, A. Soltani // *J. Res. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 22. – P. 2.

201. Sharrack, N. Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection / N. Sharrack, C.T. Baxter, M. Paddock, E. Uchegbu / *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol.13, № 11. – P. e239643.
202. Spangenberg, A. Bone Mineral Density and Body Composition are Associated with Circulating Angiogenic Factors in Post-menopausal Women / A. Spangenberg, N. Maghsoodi, D. Dulnoan [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2016. – Vol. 99, № 6. – P. 608-615.
203. Stefanska, A. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance / A. Stefanska, K. Bergmann, G. Sypniewska // *Adv. Clin. Chem.* – 2015. – Vol. 72. – P. 1-75.
204. Stein, S.R. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy / S.R. Stein, S.C. Ramelli, A. Grazioli [et al.] // *Nature.* – 2022. – Vol. 612, № 7941. – P. 758-763.
205. Stufano, A. Oxidative damage and post-COVID syndrome: A cross-sectional study in a cohort of Italian workers / A. Stufano, C. Isgrò, L.L Palese [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 8. – P. 7445.
206. Su, Y. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae / Y. Su, D. Yuan, Chen DGet [et al.] // *Cell.* – 2022. – Vol. 185. – P. 881–895.
207. Swank, Z. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae / Z. Swank, S. Yasmineen, Z. Manickas-Hill [et al.] // *Clin. Inf. Dis.* – 2023. – Vol. 76, № 3. – P. e487–e490.
208. Talaulikar, V. Menopause transition: Physiology and symptoms / V. Talaulikar // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2022. – Vol. 81. – P. 3-7.
209. Tan, L. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan, Q. Wang, D. Zhang [et al.] // *Sign. Transd. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 5. – P. 33.
210. Tan, T. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / T. Tan, B. Khoo, E.G. Mills [et al.] // *Lancet Diab. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8. – P.659–660.

211. Tan, Y.J. Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers / Y.J. Tan, P.Y. Goh, B.C. Fielding [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 362–371.
212. Tejerina, F. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19 / F. Tejerina, P. Catalan, C. Rodriguez-Grande [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 211.
213. Thaug Zaw, J.J. Postmenopausal health interventions: Time to move on from the Women's Health Initiative? / J.J. Thaug Zaw, P.R.C. Howe, R.H.X. Wong // *Ageing Res. Rev.* – 2018. – Vol. 48. – P. 79-86.
214. Tomo, S. Assessment of DHEAS, cortisol, and DHEAS/cortisol ratio in patients with COVID-19: a pilot study / S. Tomo, M. Banerjee, S. Karli [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2022. – Vol.8. – P.1–4.
215. Tyrrell, D.A. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds / D.A. Tyrrell, M.L. Bynoe // *Lancet.* – 1966. – Vol. 1. – P. 76–7.
216. Ulrich, H. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement / H. Ulrich, M.M. Pillat // *Stem. Cell. Rev. Rep.* – 2020. – Vol. 16. – P. 434–440.
217. Van der Vliet, A. Hydrogen peroxide as a damage signal in tissue injury and inflammation: Murderer, mediator, or messenger? / A. Van der Vliet, Y.M. Janssen-Heininger // *J. Cell. Biochem.* – 2014. – Vol. 115. – P. 427–435.
218. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1417-1418.
219. Vila-Pérez, D. Relative Adrenal Insufficiency in Pediatric Septic Shock / D. Vila-Pérez, I. Jordan-García // *J. Pediatr. Intens. Care.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 129-137.
220. Vlahopoulos, S. Endothelial dysfunction through oxidatively Generated Epigenetic Mark in Respiratory Viral Infections / S. Vlahopoulos, K. Wang, Y. Xue, X. Zheng, I. Boldogh, L. Pan // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 3067.

221. Voto, C. Overview of the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2 for clinicians: a comprehensive literature review / C. Voto, P. Berkner, C. Brenner // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. e10357.
222. Wallukat, G. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms / G. Wallukat, B. Hohberger, K. Wenzel [et al.] // *J. Transl. Autoimmun.* – 2021. – Vol. 4. – P. 100100.
223. Wang, L. Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses / L. Wang, Y.J. Ahn, R. Asmis // *Redox Biol.* – 2020. Vol. 31. – P. 101410.
224. Wang, R. The roles of base excision repair enzyme OGG1 in gene expression / R. Wang, W. Hao, L. Pan, I. Boldogh, X Ba // *Cell Mol. Life Sci.* – 2018. – Vol. 75, № 20. – P. 3741-3750.
225. Waraich, R.S. Enhanced expression of RAGE AXIS is associated with severity of COVID-19 in patients with comorbidities / R.S. Waraich, F.A. Sohail, G. Khan [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2023. – Vol. 21, № 3. –P. 141-147.
226. Ware, J.E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // *Med. Care.* – 1992. –Vol. 30. – P. 473-483.
227. Wedgwood, S. Endothelin-1 decreases endothelial NOS expression and activity through ETA receptor-mediated generation of hydrogen peroxide / S. Wedgwood, S.M. Black // *Am. J. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 480–487.
228. Wei, L. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS) / L. Wei, S. Sun, J. Zhang // *Biochem. Cell Biol.* – 2010. – Vol. 88. – P.723–730.
229. Weiss, P. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19 / P. Weiss, D.R. Murdoch // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P.1014-1015.
230. Xiao, K. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan Pangolins / K. Xiao, J. Zhai, Y. Feng [et al.] // *Nature.* – 2020. –Vol. E8–E10. – P. 286-289.

231. Xie, Y. Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study / Y. Xie, Z. Al-Aly // *Lancet Diab. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 311-321.
232. Xie, Y. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly // *Nat. Med.* – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 583-590.
233. Xu, S.W. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies / S.W. Xu, I. Ilyas, J.P. Weng // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2023. – Vol. 44, № 4. – P. 695-709.
234. Yavropoulou, M.P. Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine immune adaptations / M.P. Yavropoulou, M.G. Filippa, A. Mantzou [et al.] // *Endocrine.* – 2022. – Vol. 75. – P. 317–327.
235. Yegiazaryan, A. Recent developments in the understanding of immunity, pathogenesis and management of COVID-19 / A. Yegiazaryan, A. Abnousian, L.J. Alexander [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 16. – P. 9297.
236. Yi, Y. COVID-19: what has been learned about the novel coronavirus disease / Y. Yi, P.N.P. Lagniton, S. Ye, E. Li, R.H. Xu // *Int. J. Biol. Sci.* – 2020. – Vol. 16, № 10. – P. 753–766.
237. Zheng, M. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng, Y. Gao, G. Wang [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 533–537.
238. Zhu, N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *New England J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727-733.
239. Ziauddeen, N. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey / N. Ziauddeen, D. Gurdasani, M.E. O'Hara [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. e0264331.
240. Zubchenko, S. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study / S. Zubchenko, I. Kril, O. Nadizhko [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2022. – Vol. 42, № 9. – P.1523-1530.

241. Zuo, L. Redox Role of ROS and Inflammation in Pulmonary Diseases / L. Zuo, D. Wijegunawardana // Adv. Exp. Med. Biol. – 2021. – Vol. 1304. – P. 187-204.