

УДК 547.426.23

**ПАТОБИОХИМИЯ COVID-19.
ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ: КОНЦЕПЦИЯ «ТРОЙНОГО УДАРА»**

Темникова А.Д.

студентка,

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, Омск

Ефременко Е.С.

профессор кафедры биохимии

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, Омск

Аннотация. В статье представлена информация об актуальности исследования в аспекте развития метаболических изменений при коронавирусной инфекции. Указаны выявленные изменения уровня одного из ключевых показателей липидного обмена человека - триглицеридов - при инфицировании и развитии клинических симптомов COVID-19. Рассмотрена взаимосвязь выявленных изменений с тяжестью заболевания. Показано, что при проведении лечебно-диагностических мероприятий необходимо учитывать изменения липидного состава крови.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, липиды, триглицериды, метаболизм.

**PATHOBIOCHEMISTRY OF COVID-19.
POSSIBLE MECHANISMS OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA DEVELOPMENT:
THE "TRIPLE WHAMMER" CONCEPT**

Temnikova A.D.

Student,

Omsk State Medical University,

Russia, Omsk.

Efremenko E.S.

*Professor, Department of Biochemistry,
Omsk State Medical University,
Russia, Omsk.*

Abstract. The article provides information on the relevance of the study in the aspect of the development of metabolic changes in coronavirus infection. The detected changes in the level of one of the key indicators of human lipid metabolism - triglycerides - during infection and the development of clinical symptoms of COVID-19 are indicated. The interrelation of the revealed changes with the severity of the disease is considered. It is shown that it is necessary to take into account changes in the lipid composition of blood during therapeutic and diagnostic measures.

Keywords: coronavirus, COVID-19, lipids, triglycerides, metabolism.

Актуальность исследования. Развитие клинических проявлений новой коронавирусной инфекции сопряжено с различными метаболическими сдвигами. Одними из наиболее распространенных нарушений обмена веществ являются изменения липидного обмена. Начальные представления о состоянии обмена липидов базируются на лабораторной оценке уровня триглицеридов в крови. Предполагается, что коронавирусная инфекция может быть ассоциирована с формированием повышенного уровня триглицеридов в крови.

В связи с этим, **целью исследования** явился анализ литературных сведений о содержании триглицеридов в крови при COVID-19 для формирования представлений о диагностической и прогностической значимости данного биохимического показателя.

Материалы и методы. С использованием метода контент-анализа было проведено изучение публикаций баз научных данных e-library и PubMed, посвященных исследованию нарушений обмена липидов при новой коронавирусной инфекции.

Результаты и их обсуждение.

Анализ литературных сведений показал, что согласно данным Zuin M. et al. (2021), процент выявления нарушений липидного обмена среди пациентов с COVID-19 может достигать двадцати [15]. Результаты исследований Софроновой С.И. с соавт. (2022) выявили, что повышенный уровень триглицеридов в крови взаимосвязан с более высокой тяжестью проявлений инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Увеличение степени тяжести может быть во многом обусловлено формированием выраженной эндотелиальной дисфункции при коронавирусном поражении [2]. В свою очередь, в работе Kim J. et al. (2012) было установлено, что высокое содержание триглицеридов существенно потенцирует поражение структур стенки кровеносных сосудов [8].

Как составная часть индекса AIP (atherogenic index of plasma), который представляет собой отношение уровня триацилглицеролов к содержанию холестерина в липопротеинах высокой плотности, триглицериды рассматриваются в качестве предиктора неблагоприятного прогноза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. По информации, представленной Turgay Y. et al. (2021), данный параметр существенно повышен у больных COVID-19, которым требовалась интенсивная терапия и интубационные мероприятия [12].

По мнению Карасевой А.А. с соавт. (2022), гипертриглицеридемию можно рассматривать в ракурсе критерия для оценки тяжести коронавирусной инфекции. По-видимому, указанное заключение определяется тем, что авторы выявили статистически значимое увеличение содержания триглицеридов в крови больных с тяжелыми проявлениями болезни по сравнению с группой пациентов, у которых отмечалось легкое или среднетяжелое течение [1].

Masana L. et al. (2021) был проанализирован уровень триглицеридов для прогнозирования течения COVID-19 (тяжелое или легкое течение). У пациентов с тяжелым течением COVID-19 до заражения был более высокий уровень триглицеридов. Липидный профиль, измеренный во время госпитализации, также показал, что тяжелый исход был связан с более высокими уровнями триглицеридов.

Также концентрация триглицеридов коррелировала с уровнями ферритина и D-димера, но не с уровнем С-реактивного белка.

Авторами показано, что высокие концентрации триглицеридов, измеренные до или во время госпитализации, являются надежными предикторами тяжелого течения заболевания, а липидный профиль следует рассматривать как чувствительный маркер воспаления, и его следует оценивать у пациентов с COVID-19 [9].

Kaddoura et al. (2024) провели ретроспективное, наблюдательное, когортное исследование взрослых пациентов, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии с подтвержденным диагнозом COVID-19 в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. Гипертриглицеридемию определяли как уровень триглицеридов 1,7 ммоль/л, а тяжелую гипертриглицеридемию - как уровень натошак более 5,6 ммоль/л.

В 82,3% случаев была зарегистрирована гипертриглицеридемия. У пациентов с гипертриглицеридемией было значительно увеличено время до выздоровления от COVID-19, а также длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре. Авторы заключают, что гипертриглицеридемия, связанная с COVID-19, не влияет на смертность, но увеличивает продолжительность пребывания в стационаре [6].

Согласно литературным данным, патобиохимические механизмы гипертриглицеридемии при коронавирусной инфекции могут быть сопряжены с чрезмерной продукцией провоспалительных цитокинов. Так, имеются основания говорить о вовлеченности фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа, туморнекротизирующий фактор-альфа) в стимуляцию образования и развития перекисного окисления липидов, поскольку данная информация представлена в ряде работ. В частности, Bohler T. et al. (2000) при экспериментальном исследовании апоптоза мезангиальных клеток почек при гломерулонефрите показали стимулирующее действие ФНО-альфа на липопероксидацию. Антиоксидантный фермент – каталаза – блокировал указанные изменения [4]. Изучение You W. et al. Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

(2024) клеток пигментного эпителия сетчатки выявило взаимосвязь активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с высокой концентрацией туморнекротизирующего фактора-альфа [13]. Saidoune-Malek I. et al. (2018) установили, что использование антагониста ФНО-альфа останавливает цепные реакции ПОЛ в условиях их индукции ядовитыми соединениями [10]. Constans J. et al. (1994) показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздней стадии заболевания повышается уровень триглицеридов. Изменения в липидном обмене авторы связывают с регулирующим (активирующим) влиянием ФНО-альфа на перекисное окисление компонентов транспортных липопротеинов крови [5].

Таким образом, по данным литературы, ФНО-альфа-индуцированное перекисное окисление липопротеинов крови можно рассматривать в качестве первого механизма гипертриглицеридемии при COVID-19.

Дальнейший анализ возможных механизмов формирования увеличенного уровня триглицеридов в крови позволяет говорить о том, что активация ПОЛ и интенсификация продукции свободных радикалов могут оказать существенное негативное влияние на активность липопротеинлипазы. Указанный фермент занимает одну из ключевых позиций в обмене липидов, осуществляя гидролиз триглицеридов в составе хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности.

В данном ракурсе, Kaysen G. et al. (2004) представили информацию об окислительной модификации структуры субстратов для действия липопротеинлипазы под влиянием следующих прооксидантов: пероксид водорода, супероксидный анион-радикал, оксид азота (II). Эти изменения строения исходных веществ процесса гидролиза могут привести к неэффективности каталитической активности фермент [7].

Снижение активности липопротеинлипазы возможно и при непосредственном воздействии свободных радикалов на структуру фермента. Так, Akvi S. et al. (2017) установили сниженную активность липопротеинлипазы в условиях окис-

лительного стресса, индуцированного бактериальным липополисахаридом. Ликопин восстанавливал активность фермента, устраняя проявления измененного окислительного статуса [3].

Teto G. et al. (2013) также показано, что при действии на организм вируса иммунодефицита человека активность липопроteinлипазы снижена [11].

В связи с этим, можно предполагать, что второй причиной («вторым ударом» после активации ПОЛ) гипертриглицеридемии в условиях действия SARS-CoV-2 является сниженная активность или неэффективность действия липопроteinлипазы. В этом случае субстраты – триглицериды – остаются в исходном состоянии.

Под «третьим ударом» подразумевается нарушение энзиматической активности фермента печеночной липазы, тандемная работа которого (совместно с липопроteinлипазой) обеспечивает полный гидролиз триглицеридов в транспортных липидах крови. Можно предполагать, что данное воздействие также сопряжено со свободнорадикальным повреждением структуры печеночной липазы. Zhao H. et al. (2024) отмечено, что в условиях пероксид-индуцированного окислительного стресса активность изучаемого фермента была снижена при одновременном повышении уровня триглицеридов в крови [14].

Выводы:

Таким образом, обобщая причины формирования гипертриглицеридемии при коронавирусной инфекции, можно предполагать, что в развитии указанного биохимического изменения существенное значение имеет:

- 1) избыточное формирование цитокинов («цитокиновый шторм»), способных инициировать развитие окислительного стресса («первый удар»);
- 2) сниженная активность или неэффективность работы липопроteinлипазы («второй удар»);

- 3) угнетение каталитической активности печеночной липазы вследствие ее структурного повреждения активными формами кислорода («третий удар»).

Библиографический список:

- 1) Карасева А.А. Ассоциации изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной инфекции COVID-19 у жителей Г. Новосибирска / А. А. Карасева, Н. Е. Евдокимова, Е. В. Стрюкова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 31-36.
- 2) Софронова С.И. Кардиометаболические нарушения в постковидном периоде у жителей г. Якутска / С. И. Софронова, А. Н. Романова, В. М. Николаев, Л. Д. Олесова // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 3(79). – С. 61-65.
- 3) Alvi S., Ansari I., Ahmad M., Iqbal J., Khan M. Lycopene amends LPS induced oxidative stress and hypertriglyceridemia via modulating PCSK-9 expression and Apo-CIII mediated lipoprotein lipase activity // Biomed. Pharmacother. – 2017. – Vol. 96. – P. 1082-1093.
- 4) Böhler T., Waiser J., Hepburn H., Gaedeke J., Lehmann C., Hambach P., Budde K., Neumayer H. TNF-alpha and IL-1alpha induce apoptosis in subconfluent rat mesangial cells. Evidence for the involvement of hydrogen peroxide and lipid peroxidation as second messengers // Cytokine. – 2000. – Vol. 12 (7). – P. 986-991.
- 5) Constans J., Pellegrin J., Peuchant E., Dumon M., Pellegrin I., Sergeant C., Simonoff M., Brossard G., Barbeau P., Fleury H. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients // Eur. J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 24 (6). – P. 416-420.

- 6) Kaddoura R., Mohamed Ibrahim M., Al-Amri M., Prabhakaran Nair A., Alharafsheh A., Alyafei S., Albakri M. COVID-19-associated hypertriglyceridemia and impact of treatment // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1326156.
- 7) Kaysen G., Eiserich J. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15 (3). – P. 538-548.
- 8) Kim J., Montagnani M., Chandrasekran S., Quon M. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction // *Heart Fail. Clin.* – 2012. – Vol. 8 (4). – P. 589-607.
- 9) Masana L., Correig E., Ibarretxe D., Anoro E., Arroyo J., Jericó C, Guerrero C., Miret M., Näf S., Pardo A., Perea V., Pérez-Bernalte R., Plana N, Ramírez-Montesinos R., Royuela M., Soler C., Urquizu-Padilla M., Zamora A., Pedro-Botet J. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 7217.
- 10) Saidoune-Malek I., Ait-Lounis A., Laraba-Djebari F. TNF- α antagonist improves oxidative stress and lipid disorders induced by scorpion venom in the intestinal tissue // *Acta Trop.* – 2018. – Vol. 185. – P. 307-313.
- 11) Teto G., Kanmogne G., Torimiro J. Lipid peroxidation and total cholesterol in HAART-naïve patients infected with circulating recombinant forms of human immunodeficiency virus type-1 in Cameroon // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (6). – P. e65126.
- 12) Turgay Yıldırım Ö., Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19 // *Heart Lung*. – 2021. – Vol. 50 (2). – P. 329-333.
- 13) You W., Azuma K., Iwagawa T., Watanabe S., Aihara M., Shiraya T., Ueta T. The role of lipid peroxidation in epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 16498.

- 14) Zhao H., Li Z., Sun Y., Yan M., Wang Y., Li Y. Zhang Y., Zhu M. Supplementation of Chlorogenic Acid Alleviates the Effects of H₂O₂-Induced Oxidative Stress on Laying Performance, Egg Quality, Antioxidant Capacity, Hepatic Inflammation, Mitochondrial Dysfunction, and Lipid Accumulation in Laying Hens // Antioxidants (Basel). – 2024. – Vol. 13 (11). – P. 1303.
- 15) Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Cervellati C., Zuliani G., Roncon L. Prognostic role of metabolic syndrome in COVID-19 patients: a systematic review meta-analysis // Viruses. – 2021. – Vol. 13 (10). – P. 1938.

Оригинальность 77%