

УДК 616.98:578.834.1]-06:616.153
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-41-47>

Постковидный синдром ассоциирован с повышением внеклеточных пуриновых оснований и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в плазме крови

Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ларина В.Н., Рыжих А.А.

Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

РЕЗЮМЕ

Постковидный синдром характеризуется высокой утомляемостью, снижением толерантности к физической нагрузке, болями в мышцах и суставах, наличием психоэмоциональных проблем. В развитии генерализованной реакции организма при вирусном инфицировании большое значение имеют аномальные реакции защитных систем. Мы исследовали нейтрофилы и формируемые ими экстраклеточные ловушки (НЭЛ) совместно с продуктами деградации волокон ДНК (пуриновые азотистые основания, ПАО), а также традиционные клинико-лабораторные показатели.

Цель. Определение ряда лабораторных показателей, а также количества НЭЛ и уровня ПАО в периферической крови больных с постковидным синдромом.

Материалы и методы. В исследование включены амбулаторные пациенты ($n = 21$) в возрасте 18–59 лет (36 [27÷50]). Группу сравнения составили 20 лиц в возрасте 18–59 лет (38,5 [29÷51,5]) без перенесенной коронавирусной инфекции. Всем пациентам проводились сбор жалоб, оценка анамнеза, физикальный осмотр, определение НЭЛ и ПАО в венозной крови.

Результаты. Легкое течение заболевания в анамнезе имелось у 11, среднетяжелое – у 7, тяжелое – у 3 пациентов. Наиболее частыми симптомами в нашей группе обследованных пациентов были слабость, головная боль, боль в эпигастрии, головокружение, боль в суставах. Более редкими симптомами являлись выпадение волос и одышка. Концентрация НЭЛ и ПАО была выше в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Мы выявляли НЭЛ у больных с постковидным синдромом только в нитевидной форме. Концентрация внеклеточных пуриновых азотистых оснований в плазме крови больных с постковидным синдромом была наиболее высокой у больных со среднетяжелым и тяжелым течением острого периода. У больных, перенесших острый период заболевания в легкой форме, концентрация ПАО составляет 7,38 [0,0÷60,7] мг/мл, а у больных со среднетяжелой и тяжелой формой острого периода – 19,15 [0,0÷33,5] и 34,19 [3,35÷70,0] мг/мл соответственно.

Заключение. В периферической крови больных с постковидным синдромом обнаруживаются внеклеточные ПАО в концентрации, способной вызвать вторичную альтерацию клеток. Постковидный синдром сопровождался формированием в периферической крови больных НЭЛ в нитевидной форме.

Ключевые слова: постковидный синдром, внеклеточные пуриновые азотистые основания, нейтрофильные экстраклеточные ловушки, ковид-19, патогенез

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 203 от 21.12.2021).

✉ Казимирский Александр Николаевич, alnica10@mail.ru

Для цитирования: Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ларина В.Н., Рыжих А.А. Постковидный синдром ассоциирован с повышением внеклеточных пуриновых оснований и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):41–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-41-47>.

Post-COVID syndrome is associated with increased extracellular purine bases and neutrophil extracellular traps in the blood plasma

Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Panina M.I., Larina V.N., Ryzhikh A.A.

*Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova Str., 117997, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Post-COVID syndrome is characterized by fatigue, reduced exercise tolerance, muscle and joint pain, and psycho-emotional disorders. In the development of a generalized body response in a viral infection, abnormal defense responses are of great importance. We studied neutrophils, neutrophil extracellular traps (NETs), DNA degradation products (purine nitrogenous bases, PNBs), and traditional biochemical parameters.

Aim. To determine biochemical parameters and the number of NETs and PNBs in the peripheral blood of patients with post-COVID syndrome.

Materials and methods. The study included outpatients ($n = 21$) aged 18–59 years (36 [27 ÷ 50]). The control group consisted of 20 individuals aged 18–59 years (38.5 [29 ÷ 51.5]) without a past medical history of the coronavirus infection. All patients underwent a physical examination, their medical history was assessed, and the level of NETs and PNBs in the venous blood was determined.

Results. 11 patients had a mild form of the disease in their past medical history, 7 – moderate, and 3 – severe. The most common symptoms in the patients were fatigue, headache, epigastric pain, dizziness, and joint pain. Hair loss and dyspnea were less common. The concentration of NETs and PNBs was higher in the patients with post-COVID syndrome than in the control group ($p < 0.05$). We detected NETs in the patients with post-COVID syndrome only in the form of filamentous structures. The concentration of extracellular purine bases in the blood of the patients with post-COVID syndrome was the highest in patients with moderate and severe acute periods. In patients with a mild acute period, the concentration of PNBs was 7.38 [0.0 ÷ 60.7] mg / ml, and in patients with moderate and severe acute periods – 19.15 [0.0 ÷ 33.5] and 34.19 [3.35 ÷ 70.0] mg / ml, respectively.

Conclusion. Extracellular purine bases in concentrations capable of causing secondary alteration of cells are found in the peripheral blood of patients with post-COVID syndrome. Post-COVID syndrome is accompanied by the formation of filamentous NETs in the blood of patients.

Keywords: post-COVID syndrome, extracellular purine bases, neutrophil extracellular traps, COVID-19, pathogenesis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved the Ethics Committee at the Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol No. 203 of 21.12.2021).

For citation: Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Panina M.I., Larina V.N., Ryzhikh A.A. Post-COVID syndrome is associated with increased extracellular purine bases and neutrophil extracellular traps in the blood plasma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):41–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-41-47>.

ВВЕДЕНИЕ

Постковидный синдром – симптомокомплекс, который наблюдается у 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19). Больные с постковидным синдромом страдают от головных болей, астении, артралгий, последствий поражения внутренних органов (легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, кожи) и нейропсихопатологических расстройств. Патологические проявления постковидного синдрома сохраняются в течение 3 мес и более после перенесенной коронавирусной инфекции. Синдром диагностируется клинически с учетом предшествующего инфекционного анамнеза. Некоторые исследователи выделяют «постковид» и «лонг-ковид», считая первый осложнением излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса SARS-CoV-2 в организме. Патогенез постковидного синдрома неясен и слабо изучен. Этиология постковидного синдрома непосредственно связана с перенесенной коронавирусной инфекцией. Предполагается, что в патогенезе постковидного синдрома могут быть значимы: остаточное воспаление, длительная персистенция вируса SARS-CoV-2 в скрытых очагах, образование аутоантител и социальная изоляция.

Вместе с тем есть некоторые основания считать, что проявления постковидного синдрома связаны с повышенной концентрацией внеклеточных пуриновых азотистых оснований (ПАО) и формированием нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ), приводящим к развитию иммуно-тромботических нарушений.

Цель исследования состояла в сопоставлении клинико-лабораторных показателей, количества нейтрофильных экстраклеточных ловушек, внеклеточных ПАО в периферической крови больных с постковидным синдромом в зависимости от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное исследование включены 21 амбулаторный пациент в возрасте 18–59 лет (36 [27÷50]). Критерии включения: возраст 18–59 лет, лица мужского и женского пола, подтвержденный диагноз COVID-19 в анамнезе; тяжелое, среднетяжелое, легкое течение COVID-19; период времени – не ранее 1 мес, но не позднее 12 нед (3 мес) с момента появления первых симптомов COVID-19. Критерии исключения: возраст 60 лет и старше; крайне тяжелое течение COVID-19; наличие хронических заболеваний, несовместимых с жизнью или ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года; бессимптомные носители инфекции (или имевшие контакт,

но не заболевшие). Группу сравнения (контроль) составили 20 лиц в возрасте 18–59 лет (38,5 [29÷51,5]) без перенесенной коронавирусной инфекции, обратившиеся к врачу-терапевту поликлиники для прохождения диспансеризации.

Всем пациентам проводились сбор жалоб, оценка анамнеза, физикальный осмотр. Диагноз COVID-19 в анамнезе подтверждался при наличии ранее проведенного положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений или при положительном результате на антитела класса иммуноглобулин (Ig) А, IgM и (или) IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19. Для оценки выраженности проявлений заболевания использовали принятые критерии.

Легкое течение инфекции характеризовалось наличием у пациента температуры тела не выше 38 °С, кашля, слабости, боли в горле. Среднетяжелое течение: повышение температуры тела выше 38 °С, частота дыхательных движений более 22/мин, одышка при физических нагрузках, типичные для вирусного поражения изменения при компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии легких (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2), насыщение крови кислородом (SpO_2) менее 95%, повышение уровня С-реактивного белка выше 10 мг/л. Тяжелое течение: при частоте дыхательных движений более 30/мин, $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., наличие нестабильной гемодинамики (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч). Объем поражения легких значительный или субтотальный (КТ 3–4). Данные о степени тяжести течения заболевания были получены на основании истории болезни пациентов, выписных эпикризов и амбулаторных карт.

Биохимические показатели крови больных и пациентов из группы сравнения определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus 5800 (JP, Olympus Corporation, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ Москвы «ДКЦ № 1 ДЗМ». Исследование было одобрено 21.12.2021 на заседании этического комитета при РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 203. От каждого пациента было получено информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» на клинической базе кафедры

поликлинической терапии, а также на кафедре патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

Помимо традиционных клинических лабораторных исследований в работе были использованы два новых лабораторных метода: определение количества НЭЛ и уровня ПАО в плазме крови.

Определение содержания нейтрофильных экстраклеточных ловушек

Получение клеточных фракций. В исследовании использовали клеточные фракции нейтрофилов. Венозную кровь (10 мл) больных помещали в силиконизированную пробирку с ЭДТА для предотвращения свертывания. Для выделения нейтрофилов из венозной крови, обработанной ЭДТА, кровь разводили в 2 раза натрий-фосфатным буферным раствором, рН 7,4, и наслаивали на двойной градиент плотности стерильных растворов фиколла-верографина. Плотность верхнего слоя градиента составляла 1,077, нижнего – 1,190. После центрифугирования (1 600 об/мин, 30 мин) на границе между градиентами появлялось кольцо гранулоцитов с чистотой 98–100%, эритроциты при этом осаждались на дно пробирки. Кольцо нейтрофильных гранулоцитов отбирали, переносили в пробирки для центрифугирования, дважды отмывали от примесей фиколла буферным раствором, используя центрифугирование для осаждения клеток (1 200 об/мин, 15 мин). Стерильно выделенные нейтрофилы переносили в среду RPMI-1640 и использовали в экспериментах по культивированию. Жизнеспособность выделенных нейтрофилов составляла не менее 95%, которую определяли в тесте с 0,1%-м раствором трипанового синего.

Иммунофлуоресцентное окрашивание нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Для обнаружения и подсчета НЭЛ использовали флуоресцентную микроскопию. Методика является авторской, и подробно представлена в заявке на Патент РФ № 2021104936. Результаты выражали в процентах как отношение количества НЭЛ к общему количеству нейтрофилов. Для выявления НЭЛ использовали флуоресцентный краситель Syber Green (Евроген, Россия) специфически связывающийся с двухцепочечной ДНК.

Определение пуриновых азотистых оснований

Метод основан на реакции взаимодействия ПАО с азотнокислым серебром с образованием окрашенного соединения. Плазму крови больных и пациентов из группы сравнения подвергали высокооборотному центрифугированию 20 000g в течение 30 мин и хранили при –26 °С. Экстракцию пуриновых азотистых оснований из плазмы крови проводили с помо-

щью хлороформа. Для этого к 0,5 мл плазмы крови добавляли 2 мл хлороформа и подвергали обработке на виброплатформе в течение 1 ч при комнатной температуре. Хлороформ (1 мл) с растворенными в нем ПАО отбирали, и пробы высушивали в вакуумном испарителе. Сухой осадок, содержащий пуриновые азотистые основания, растворяли в 3 мл 10%-го раствора NaOH и добавляли 500 мкл 5%-го раствора AgNO₃, приготовленного на 10%-м водном растворе аммиака. В результате реакции развивалось светло-коричневое окрашивание. Пробы фотометрировали при длине волны 610 нм. Для построения калибровочной кривой использовали аденин (Sigma, США). Калибровочный график был линейен в диапазоне 0–10 мг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика представлена в виде непрерывных количественных данных: в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$) при нормальном распределении, в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [25\div 75]$), если распределение отличалось от нормального. Сравнение количественных признаков проводили по ранговому *U*-критерию Манна – Уитни и данным дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частыми симптомами в нашей группе обследованных пациентов были слабость, головная боль, боль в эпигастрии, головокружение, боль в суставах. Более редкими симптомами – выпадение волос и одышка. В подобном исследовании у группы постковидных больных выявили наиболее часто встречающиеся симптомы: слабость, миалгии, головные боли и симптомы вегетативных нарушений [1]. Авторы предполагают, что эта симптоматика наиболее характерна для постковидного синдрома, она не требует специфического лечения и, возможно, связана с микроангиопатией и повреждением эндотелия.

В группе больных с постковидным синдромом мы регистрировали достоверное увеличение активности ферментов аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы в 1,7; 2,1 и 3,7 раза соответственно. Найденные изменения свидетельствуют о развитии механизмов гепатотоксичности, но не позволяют получить полноценные представления о патогенезе постковидного синдрома.

Наиболее значительные изменения у больных с постковидным синдромом мы регистрировали при исследовании НЭЛ и ПАО плазмы крови.

Исследование НЭЛ у больных с постковидным синдромом показывает, что они формируются в виде тонких одиночных нитей значительной длины. Размеры нитей ДНК превышают несколько десятков клеточных диаметров. Особенность нейтрофильных экстраклеточных ловушек у больных с постковидным синдромом состоит в том, что сетевидную структуру эти волокна ДНК не формируют и к захвату с последующей ретракцией апоптозирующих клеток не способны (рис. 1–3).

В наших предыдущих исследованиях мы установили зависимость морфологической структуры НЭЛ от вида воспаления. Формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек в виде одиночных нитей ядерной ДНК (см. рис. 2, 3) свидетельствует о развитии асептического воспалительного процесса у больных.

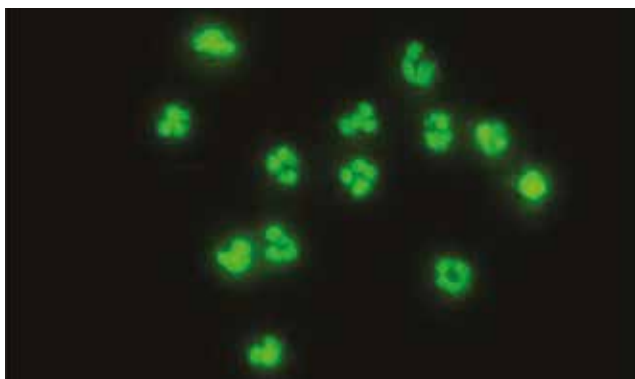


Рис. 1. Интактные нейтрофилы здоровых доноров

Численность НЭЛ у больных с постковидным синдромом в целом невелика, но постоянно воспроизводится на протяжении весьма длительного промежутка времени (3 мес и более). Результаты по количественному определению содержания НЭЛ у больных с постковидным синдромом в зависимости от тяжести перенесенного заболевания приведены в таблице.



Рис. 2. Начальные этапы формирования НЭЛ при постковидном синдроме; выброс одиночной нити ядерной ДНК из клеточного ядра; инкубация нейтрофилов 30 мин

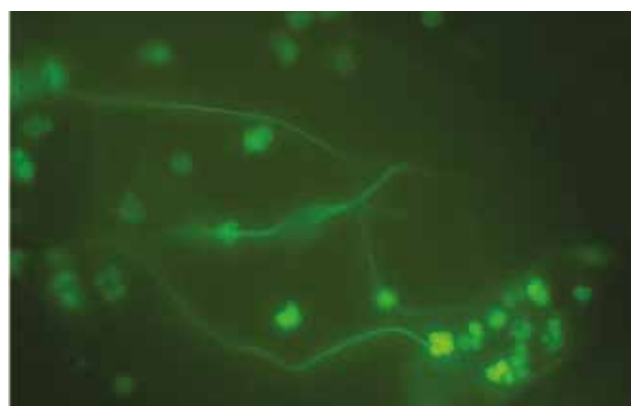


Рис. 3. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки при постковидном синдроме; инкубация нейтрофилов 4 ч

Наши исследования показали, что численность НЭЛ в постковидном периоде была увеличена у больных, перенесших короновирусную инфекцию в среднетяжелой форме, по сравнению с больными с легким течением заболевания в среднем в 2,6 раза. При этом у больных с тяжелым течением заболевания в анамнезе нейтрофильные экстраклеточные ловушки вообще не определялись (см. таблицу).

Таблица

Нейтрофильные экстраклеточные ловушки и внеклеточные пуриновые азотистые основания у больных с постковидным синдромом, перенесших острый период заболевания в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме, <i>Me</i> [25÷75], <i>M</i> ± <i>m</i>				
Показатель	Группа сравнения, <i>n</i> = 20	Больные с постковидным синдромом, <i>n</i> = 21		
		Легкая форма, <i>n</i> = 11	Среднетяжелая форма, <i>n</i> = 7	Тяжелая форма, <i>n</i> = 3
Нейтрофильные экстраклеточные ловушки, %	0,00	0,00 [0,00÷1,31]* 0,61 ± 0,23	0,00 [0,00÷0,56]* 1,61 ± 1,52	0,00
Внеклеточные пуриновые азотистые основания, мг/мл	0,00	7,38 [0,0÷60,7]* 23,27 ± 8,9	19,15 [0,0÷33,5]* 22,89 ± 8,36	34,19 [3,35÷70,0]* 35,84 ± 19,25

**p* < 0,05 по сравнению с группой контроля (по данным дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса).

Мы предполагаем, что формирование НЭЛ в нитевидной форме у больных с постковидным синдромом является одной из причин существенного увеличения концентрации внеклеточных пуриновых

азотистых оснований в плазме крови. Тонкие нити ДНК разрушаются под действием ДНКаз, локализованных на хроматине. Особенность ядерных ДНКаз – повышение их уровня активации при деспирализа-

ции хроматина, которое происходит при формировании сетей нейтрофильных ловушек. Взаимодействие ДНКаз с деконденсированным хроматином ведет к накоплению нуклеотидов в межклеточном пространстве. Эктоферменты CD39 и CD73, локализованные на клетках крови и эндотелия, катализируют гидролиз нуклеотидов до азотистых оснований и могут вызывать увеличение концентрации внеклеточных пуриновых азотистых оснований. Исследования сыворотки крови пациентов с COVID-19 показали повышенный уровень внеклеточной ДНК, а также специфические маркеры НЭЛ [2].

Получены данные, что на клетках крови больных повышена активность ферментов, катализирующих гидролиз внеклеточных нуклеотидов до свободных азотистых оснований [3]. Наши результаты показывают, что концентрация внеклеточных пуриновых азотистых оснований в плазме крови больных с постковидным синдромом была увеличена пропорционально тяжести перенесенного заболевания (см. таблицу, рис. 4).

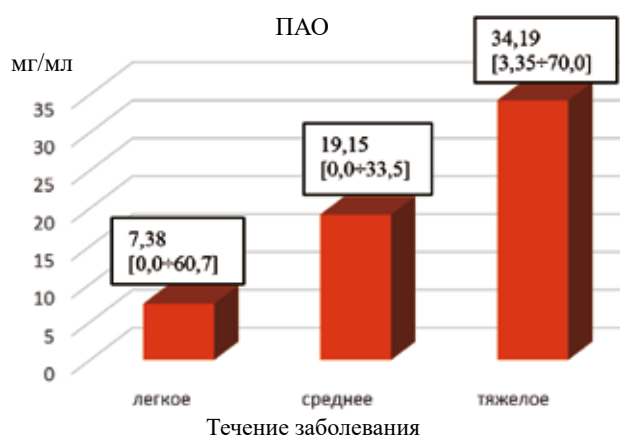


Рис. 4. Внеклеточные пуриновые азотистые основания (ПАО) у больных с постковидным синдромом, перенесших заболевание в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме, мг/мл, *Me* [25÷75]

ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярные индукторы запуска формирования НЭЛ в настоящее время неизвестны. Однако установлено, что этот процесс сопровождается и, возможно, инициируется компонентами патогенных микроорганизмов, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами. НЭЛ принимают участие в тромбообразовании и окклюзии микроциркуляторного русла за счет активации контактного пути свертывания крови, посредством электростатических взаимодействий между гистоновыми белками и фосфолипидами тромбоцитов, разрушения антитромбина III НЭЛ-нейтрофильными эластазами, индукции

синтеза интерлейкина 1 β . Активация последнего и тромбоцитов приводит к усилению формирования НЭЛ, а увеличение содержания его компонентов (внеклеточная ДНК, комплекс ДНК-миелопероксидаза, цитруллинированный гистон H3) в сыворотках пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания и развитием тромботических нарушений [2, 4, 5].

Проводя настоящее исследование, мы выявляли НЭЛ у больных с постковидным синдромом только в нитевидной форме. Никаких иных морфологических вариантов НЭЛ у обследуемых больных не обнаружено. Причем у больных с тяжелым течением заболевания НЭЛ отсутствуют. При этом концентрация внеклеточных ПАО в плазме крови больных с постковидным синдромом была увеличена пропорционально повышению тяжести заболевания. У больных, перенесших коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, в постковидном периоде НЭЛ отсутствуют, но мы предполагаем, что нитевидные сети из волокон ДНК продуцируют иные клетки крови. Поэтому увеличение концентрации внеклеточных ПАО у больных с постковидным синдромом пропорционально повышению тяжести перенесенного заболевания представляется весьма закономерным и непротиворечивым.

Внеклеточные пуриновые азотистые основания токсичны для организма, однако механизм их повреждающего действия неизвестен. Экспериментальные модели на животных с хроническим адениновым питанием показали, что происходит быстрое развитие заболевания почек с обширным тубулоинтерстициальным фиброзом, атрофией канальцев, образованием кристаллов и выраженной кальцификацией сосудов, а также сердечно-сосудистых нарушений [6–9].

Ишемия миокарда значительно увеличивает активность эктоферментов CD39 и CD73, локализованных на поверхности тромбоцитов, катализирующих внеклеточный гидролиз адениловых нуклеотидов до аденина, у больных после перенесенного инфаркта миокарда. В результате у больных повышается уровень внеклеточного аденина и тропонина [10].

Мы наблюдали стойкое увеличение концентрации внеклеточных пуриновых оснований у больных с постковидным синдромом (более 3 мес) и предполагаем, что они являются эндогенным источником повреждающего воздействия в патогенезе постковидного периода (факторами вторичной альтерации), особенно у лиц с сонливостью, болью в суставах, головной болью, слабостью и выпадением волос. Мы считаем, что в основе астенического синдрома, который сохранялся более чем у половины пациен-

тов трудоспособного возраста в постковидном периоде, лежит стойкая и продолжительная повышенная продукция внеклеточных ПАО, действующих в качестве повреждающего фактора. Результаты нашего исследования актуализируют уточнение причин существенного длительного повышения концентрации внеклеточных ПАО при постковидном синдроме.

ВЫВОДЫ

1. В периферической крови больных с посткоронавирусным синдромом обнаруживаются внеклеточные пуриновые азотистые основания в концентрации, способной вызвать вторичную альтерацию клеток.

2. Постковидный синдром сопровождается формированием в периферической крови больных нейтрофильных экстраклеточных ловушек в нитевидной форме.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Davido B., Seang S., Tubiana R., de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(11):1448–1449. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.028.
2. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11):e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
3. Ahmadi P., Hartjen P., Kohsar M., Kummer S., Schmiedel S., Bockmann J.H. et al. Defining the CD39/CD73 axis in SARS-CoV-2 infection: the CD73-phenotype identifies polyfunctional cytotoxic lymphocytes. *Cells.* 2020;9(8):1750. DOI: 10.3390/cells9081750.
4. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Лиля А.М., Ананьева Л.П., Лисицина Т.А. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353–367. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-353-367.
5. Bautista-Becerril B., Campi-Caballero R., Sevilla-Fuentes S., Hernández-Regino L.M., Hanono A., Flores-Bustamante A. et al. Immunothrombosis in COVID-19: Implications of neutrophil extracellular traps. *Biomolecules.* 2021;11(5):694. DOI: 10.3390/biom11050694.
6. Molnar J.J., Riede U.N., Widmer A., Rohr H.P. Adenin-induzierte Leberparenchymzellschädigung [Adenine induced liver parenchymal cell injury]. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1970;54:524–530. (In Germ.).
7. Riede U.N., Widmer A.E., Bianchi L., Molnar J., Rohr H.P. Ultrastrukturell-morphometrische Untersuchungen an der Rattenleberparenchymzelle nach akuter Adeninintoxikation [Ultrastructural-morphometric study on rat liver parenchymal cells in acute adenine poisoning]. *Pathol. Eur.* 1971;6(1):1–18. (In Germ.).
8. Diwan V., Brown L., Gobe G.C. Adenine-induced chronic kidney disease in rats. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(1):5–11. DOI: 10.1111/nep.13180.
9. Dos Santos I.F., Sheriff S., Amlal S., Ahmed R.P.H., Thakar C.V., Amlal H. Adenine acts in the kidney as a signaling factor and causes salt- and water-losing nephropathy: early mechanism of adenine-induced renal injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2019;316(4):F743–F757. DOI: 10.1152/ajprenal.00142.2018.
10. Lavall M.C., Bagatini M.D., Thomé G.R., Bonfanti G., Moretto M.B., De Oliveira L.Z. et al. Extracellular hydrolysis of adenine nucleotides and nucleoside adenosine is higher in patients with ST elevation than non-ST elevation in acute myocardial infarction. *Clin. Lab.* 2015;61(7):761–767. DOI: 10.7754/clin.lab.2014.141136.

Вклад авторов

Порядин Г.В., Ларина В.Н. – концепция и дизайн исследования. Рыжих А.А. – сбор и обработка материала. Казимирский А.Н. – подготовка иллюстративного материала, написание текста статьи. Панина М.И. – статистическая обработка материала. Салмаси Ж.М. – редактирование.

Информация об авторах

Казимирский Александр Николаевич – д-р биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, отдел молекулярных технологий, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, alnica10@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3079-4089>

Салмаси Жан Мустафаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, profjms@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8524-0019>

Порядин Геннадий Васильевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, porjadin_GV@rsmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Панина Марина Ивановна – д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, pan-mar@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7651-0037>

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, larinav@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Рыжих Алина Александровна – аспирант, кафедра поликлинической терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, alina.alinamedic@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0673-5775>

✉ **Казимирский Александр Николаевич**, alnica10@mail.ru

Поступила в редакцию 17.01.2022;
одобрена после рецензирования 04.03.2022;
принята к публикации 10.03.2022