

## ЛИПОПОЛИСАХАРИД И ОРДС, ВЫЗВАННЫЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: ГИПОТЕЗЫ И ФАКТЫ

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Ряпова Э.И.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

**Резюме.** В данном обзоре представлены данные из литературных источников, которые дают представление о роли липополисахарида (LPS) грамотрицательной флоры в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванного новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. ОРДС – это синдром тяжелой недостаточности дыхания, остро возникающее диффузное воспалительное поражение легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные прямые (аспирация, ингаляция токсичных газов) и системные (сепсис, политравма) повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие нарушения структуры паренхимы легких, нарушения сосудистой проницаемости, уменьшения площади вентилируемой легочной ткани.

ОРДС при коронавирусной инфекции, по-видимому, имеет худшие результаты, чем ОРДС, вызванный другими причинами. Смертность в отделении интенсивной терапии и больнице от типичного ОРДС составляет 35,3% и 40,0% соответственно, тогда как для вызванного COVID-19 ОРДС смертность варьировалась от 26% до 61,5%, а у пациентов, которым была проведена искусственная вентиляция легких, смертность может колебаться от 65,7% до 94%. Факторы риска неблагоприятных исходов включают пожилой возраст; наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет; снижение количества лимфоцитов; травма почек; и повышенный уровень D-димера. Смерть от ОРДС при COVID-19 наступает в результате дыхательной недостаточности (53%), дыхательной недостаточности в сочетании с сердечной недостаточностью (33%), повреждения миокарда и недостаточности кровообращения (7%) или смерти по неизвестной причине.

Большое количество исследований показывают, что ЛПС прямо или косвенно участвует во всех патогенетических звеньях ОРДС, вызванного вирусом SARS-CoV-2, а именно: ухудшает течение воспалительных заболеваний легких на фоне снижения уровня ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2); увеличивает генерацию активных форм кислорода (АФК) посредством НАДФН-оксидазы и последующую дезактивацию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и снижение биодоступности эндотелиального NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции; взаимодействует с белками сурфактантов. SP-A и SP-D, способствуя раннему разрушению монослоя и снижению поверхностного натяжения; взаимодействует с растворимой формой CD14-рецептора, что

---

### Адрес для переписки:

Яцков Игорь Анатольевич  
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского  
295491, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,  
пгт Аэрофлотский, ул. Мальченко, 7, кв. 28.  
Тел.: 8 (978) 709-40-15.  
E-mail: egermd@yandex.ru

### Address for correspondence:

Yatskov Igor A.  
S. Georgievsky Medical Academy  
295491, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol,  
Aeroflotsky smt, Malchenko str., 7, apt. 28.  
Phone: 7 (978) 709-40-15.  
E-mail: egermd@yandex.ru

---

### Образец цитирования:

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, Э.И. Ряпова  
«Липополисахарид и ОРДС, вызванный новой  
коронавирусной инфекцией: гипотезы и факты» //  
Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 7-18.  
doi: 10.15789/1563-0625-LAA-2229

© Яцков И.А. и соавт., 2022

### For citation:

I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, E.I. Ryapova  
“Lipopolysaccharide and ARDS caused by new coronavirus  
infection: hypotheses and facts”, *Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 1,  
pp. 7-18. doi: 10.15789/1563-0625-LAA-2229

DOI: 10.15789/1563-0625-LAA-2229

также оказывает провоспалительное воздействие на эпителиальные и эндотелиальные клетки; через рецепторы TLR4 приводит к активации p38MAPK, деградации белка IκBα и последующей транслокации p65 NF-κB в ядро, что приводит к транскрипции IL-6 и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин); а также, как показано в исследовании Petruk и соавт. (2020), непосредственно связываясь с S-белком вируса в сочетании с LPS усиливает активацию ядерного фактора-каппа В (NF-κB) в моноцитарных клетках ТНР-1 и цитокиновые ответы в мононуклеарных клетках крови. Данные патофизиологические механизмы требуют дальнейшего глубокого изучения с целью понимания природы изменений, возникающих на фоне новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

*Ключевые слова: COVID-19, LPS, ОРДС, коронавирус, эндотоксин, воспаление*

## LIPOPOLYSACCHARIDE AND ARDS CAUSED BY NEW CORONAVIRUS INFECTION: HYPOTHESES AND FACTS

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ryapova E.I.

*S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation*

**Abstract.** This review presents data from the literature that provide insight into the role of the lipopolysaccharide (LPS) of the Gram-negative bacteria in pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel SARS-CoV-2 coronavirus infection. ARDS is a syndrome of severe respiratory failure, an acutely occurring diffuse inflammatory lesion of lung tissue that develops as a nonspecific reaction to various direct (aspiration, inhalation of toxic gases), and systemic (sepsis, polytrauma) damaging factors and leading to development of acute respiratory failure (ARF), due to impaired structure of the lung parenchyma, disturbances in vascular permeability, decreased area of ventilated lung tissue. ARDS from coronavirus infection appears to have worse outcomes than ARDS from other causes. Mortality from typical ARDS at the intensive care units and hospitals is 35.3% and 40.0%, respectively, while the lethality rates for COVID-19-associated ARDS, ranged from 26% to 61.5%. Among patients who underwent artificial ventilation of the lungs, the mortality rates can range from 65.7% to 94%. Risk factors for poor outcomes include, e.g., older age, presence of concomitant diseases such as hypertension, cardiovascular disease and diabetes mellitus; decreased number of lymphocytes, kidney injury, and increased D-dimer levels. Death with ARDS in COVID-19 occurs as a result of respiratory failure (53%), respiratory failure combined with heart failure (33%), myocardial damage and circulatory failure (7%), or death from an unknown cause. A large number of studies show that bacterial LPS is directly or indirectly involved in all pathogenetic links of ARDS caused by the SARS-CoV-2 virus, i.e., worsening the course of inflammatory lung diseases due to decreased level of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2); increasing generation of reactive oxygen species (ROS) via NADPH oxidase and subsequent inactivation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and decreasing bioavailability of endothelial NO, thus leading to endothelial dysfunction; interacting with proteins of surfactants. SP-A and SP-D, promoting early destruction of the cellular monolayers and lowering surface tension, interact with soluble CD14 receptor, which also has a pro-inflammatory effect on epithelial and endothelial cells, leading to p38MAPK activation via TLR4 receptors, causing degradation of IκBα protein and subsequent translocation of p65 NF-κB into the nucleus, thus inducing transcription of IL-6 and adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin), and, as shown by Petruk et al. (2020), causing direct binding to the viral S protein in combination with LPS, thus enhancing activation of nuclear factor-kappa B (NF-κB) in monocytic THP-1 cells and cytokine responses in mononuclear blood cells. These pathophysiological mechanisms require further in-depth study in order to understand the nature of changes that occur in the patients with new SARS-CoV-2 infection.

*Keywords: COVID-19, LPS, ARDS, coronavirus, endotoxin, inflammation*

Острый респираторный дистресс – синдром (ОРДС) – это синдром тяжелой недостаточности дыхания, остро возникающее диффузное воспалительное поражение легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные прямые (аспирация, ингаляция токсичных газов) и системные (сепсис, политравма) повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие нарушения структуры паренхимы легких, нарушения сосудистой проницаемости, уменьшения площади вентилируемой легочной ткани [2]. По данным “The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network” (NHLBI ARDS Network), частота ОРДС составляет от 79,0 до 86,2 случаев на 100 000 человек в год [2, 5, 44]. Летальность пациентов с ОРДС в конце 80-х годов XX века достигала 60-70%, за последние три десятилетия снизилась, но все еще остается на уровне 30-40% [44]. Факторами риска летального исхода являются коморбидная патология, пожилой возраст, значительное снижение индекса оксигенации (отношение  $PaO_2/FiO_2$ ), септический шок, заболевания печени, низкий балл по шкалам APACHE, SOFA и Glasgo [2, 44].

В настоящее время данный патологический синдром является очень актуальной проблемой, в связи с распространением новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, которая приводит к развитию тяжелого респираторного дистресс-синдрома [29].

ОРДС при коронавирусной инфекции, по-видимому, имеет худшие результаты, чем ОРДС, вызванный другими причинами. Смертность в отделении интенсивной терапии и больнице от типичного ОРДС составляет 35,3% и 40,0% соответственно [10]. Для вызванного COVID-19 ОРДС смертность варьировалась от 26% до 61,5%, а у пациентов, которым была проведена искусственная вентиляция легких, смертность может колебаться от 65,7% до 94% [71]. Факторы риска неблагоприятных исходов включают пожилой возраст; наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет; снижение количества лимфоцитов; травма почек; и повышенный уровень D-димера. Смерть от ОРДС при COVID-19 наступает в результате дыхательной недостаточности (53%), дыхательной недостаточности в сочетании с сердечной недостаточностью (33%), повреждения миокарда и недостаточности кровообращения (7%) или смерти по неизвестной причине [29].

В данном обзоре мы бы хотели сконцентрировать внимание на влиянии липополисахарида

грамнегативной флоры на элементы патогенеза ОРДС, возникающего на фоне новой коронавирусной инфекции.

#### **LPS как провоспалительный агент**

Липополисахарид, также называемый эндотоксином, является неотъемлемой частью внешней мембраны грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli* и *Salmonella enterica*. Он состоит из гидрофильного полисахарида (О-антигена), основного олигосахарида и липида А эндотоксина, высокотоксичной части [50]. LPS обладает провоспалительной активностью и играет важную роль в патогенезе инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. На основании морфологии колоний бактерии идентифицируются как гладкие штаммы, экспрессирующие LPS с коровым олигосахаридом и О-антигеном (S-LPS), или грубые штаммы, которые не имеют О-антигена и могут экспрессировать либо полный, либо усеченный сердцевинный олигосахарид (Re-LPS) [72].

Способность запускать провоспалительный каскад определяет классификацию LPS как агониста или антагониста комплекса TLR4/MD-2 (состоящий из толл-подобного рецептора 4 и лимфоцитарного антигена 96) и позволяет разделить LPS на иммуноингибирующий и провоспалительный типы [48]. Во многих статьях описаны соединения LPS, действующие как агонисты комплекса TLR4/MD-2 с определенной иммуностимулирующей способностью, что привело к пониманию того, что самая высокая известная активность в отношении клеток человека имеет бисфосфорилированный гексаацилированный липид А с распределением 4+2 фрагментов ацильной цепи (такой как липид А *E. coli*) [18, 46]. Эта активность коррелирует со способом связывания липида А с комплексом TLR4/MD-2, который был широко изучен и описан в других исследованиях [46, 52]. До сих пор имеются лишь ограниченные данные о нескольких соединениях LPS с антагонистическим действием, которые способны конкурировать с токсичным LPS за связывание с TLR4/MD-2, таким образом предотвращая передачу нижестоящего сигнала, ответственного за индукцию воспалительного ответа [18]. Было замечено, что виды гипоацилированного липида А (а именно, содержащие менее шести жирных кислот), те, которые имеют симметричное 3+3 распределение ацильных фрагментов (например *Neisseria meningitidis*), или те, которые обладают нефосфорилированным сахарным каркасом (например, *Bradyrhizobium spp.* и *Acetobacter pasteurianus* или *Rhodopseudomonas palustris*), вызывают снижение или отсутствие

иммуностимулирующей активности на человеческие клетки [18]. Классический пример – это биосинтетический предшественник липида А *E. coli*, тетраацилированный липид IVA, который в значительной степени исследовался в комплексе с человеческим TLR4/MD-2, демонстрируя, что все четыре ацильные цепи размещены внутри MD-2 таким образом, чтобы не допустить димеризации и последующей активации. Это примерно объясняет отсутствие иммуноактивности в отношении человеческих клеток не только для липида IVA, но и для других тетраацилированных и некоторых пентаацилированных форм липида А [46, 52].

В исследовании Petruk и соавт. получены данные о взаимодействии между белком SARS-CoV-2 Spike (S) и LPS, которое приводит к усилению воспаления *in vitro* и *in vivo*. Белок S в сочетании с LPS усиливал активацию ядерного фактора-каппа В (NF-κB) в моноцитарных клетках THP-1 и цитокиновые ответы в мононуклеарных клетках крови человека и периферической крови соответственно. Динамическое рассеяние света, просвечивающая электронная микроскопия и анализ LPS-FITC продемонстрировали, что белок S модулирует состояние агрегации LPS, обеспечивая молекулярное объяснение наблюдаемого эффекта усиления. Эти результаты обеспечивают интересную молекулярную связь между чрезмерным воспалением во время инфекции SARS-CoV-2 и сопутствующими заболеваниями, связанными с повышенным уровнем бактериальных эндотоксинов [53].

#### **Дисфункция и повреждение эндотелия при ОРДС**

Первым звеном в патогенезе ОРДС является дисфункция эндотелия и развитие некардиального отека легких. Данные изменения обусловлены задержкой легочным эндотелием микроагрегатов со снижением легочной капиллярной перфузии, деструкцией задержанных продуктов с образованием медиаторов воспаления, повреждающих интерстиций и ингаляцией токсических веществ или микробной флоры, повреждающих альвеолоциты и воздействующих на легочный сурфактант [4].

В случае новой коронавирусной инфекции велика роль снижения количества ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который в норме превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7, который стимулирует эндотелиальные клетки к выработке оксида азота (NO). NO помогает сосудам расширять сосуды и подавляет агрегацию тромбоцитов. При COVID-19 SARS-CoV-2 занимает ACE2, и уровень ангиотензина II уве-

личивается, что приводит к сужению сосудов и снижению кровотока. Моноциты и другие клетки после активации SARS-CoV-2 экспрессируют тканевой фактор и фосфатидилсерин на своей поверхности и инициируют прокоагуляционные изменения в сосудистом русле легких [7].

В исследовании Sodhi и соавт. на мышах было протестировано действие ACE2 на дез-Arg9 брадикинин (DABK) в эпителиальных клетках дыхательных путей на основе гипотезы о том, что DABK является биологическим субстратом ACE2 в легких, а ACE2 играет важную роль в патогенезе острого воспаления легких, частично за счет модуляции передачи сигналов оси DABK/брадикининового рецептора B1 (BKB1R). Авторы обнаружили, что потеря функции ACE2 в легких мыши в условиях ингаляции LPS приводит к активации оси DABK/BKB1R, высвобождению провоспалительных хемокинов, таких как хемокин 5 (CXCL5), воспалительный белок макрофагов-2 (MIP2) и TNFα из эпителия дыхательных путей, усиление нейтрофильной инфильтрации и усиление воспаления и повреждения легких. Эти результаты показывают, что снижение активности ACE2 в легких на фоне нагрузки эндотоксином способствует патогенезу воспаления легких, отчасти из-за нарушения способности подавлять опосредованную осью DABK/BKB1R передачу сигналов, что приводит к более быстрому началу инфильтрации нейтрофилов и более серьезному воспалению в легких [64].

Другим ключевым игроком в врожденном иммунном ответе является система комплемента, действующая как система быстрого иммунного надзора против вторжения патогенов, соединяющая врожденный и адаптивный иммунитет [54]. В случае COVID-19 активация комплемента является избыточной, что приводит к опасным острым воспалительным процессам, повреждению эндотелиальных клеток и способствует внутрисосудистой коагуляции [51]. LPS также является мощным активатором системы комплемента, запуская лектин-опосредованный каскад, который описан и при COVID-19 [24, 58].

Анализ данных многочисленных исследований, направленных на изучение роли LPS в развитии дисфункции эндотелия, указывает на активацию TLR4-опосредованного окислительного пути после воздействия LPS. Данный механизм включает в себя генерацию активных форм кислорода (АФК) посредством НАДФН-оксидазы и последующую дезактивацию eNOS и снижение биодоступности эндотелиального NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции [30].

Провоспалительное действие LPS на эндотелий сосудов включает активацию опосредованного TLR4 воспалительного пути. Предлагаемый механизм включает активацию p38MAPK, зависимую и независимую деградацию белка IκBα и последующую транслокацию p65 NF-κB в ядро, что приводит к транскрипции маркера воспаления (IL-6) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) [30].

Кроме этого, комплекс LPS и липополисахаридсвязывающего белка (LBP) способен к взаимодействию с растворимой формой CD14 рецептора (sCD14), что также определяет его провоспалительное воздействие на немакрофагальные клетки (эпителиальные, эндотелиальные и др.) [3, 40].

В дальнейшем из-за дисфункции эндотелия, формируется синдром капиллярной утечки с выходом в интерстициальное и альвеолярное пространство жидкости и белков плазмы крови и развитием некардиогенного отека легких, что является проявлением острого повреждения легких (ОПЛ) [4].

#### **Дисфункция альвеолоцитов и коллапсирование альвеол**

Легочный сурфактант представляет собой липидно-белковый комплекс, который снижает поверхностное натяжение на границе раздела воздух/жидкость, тем самым предотвращая коллапс легких. Он продуцируется клетками альвеолярного типа II (АТII) и хранится в форме ламеллярных телец (ЛТ) [22].

Около 80% альвеолярного поверхностно-активного вещества – это фосфолипиды, которые относятся как минимум к 50 различным видам [16]. Из них фосфатидилхолин (PC) составляет около 70-80%, а дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) составляет наиболее важный поверхностно-активный компонент. Примерно 10% поверхностно-активного вещества представляют собой нейтральные липиды, особенно холестерин. Около 8-10% молекул поверхностно-активного вещества образуют специфические белки. Гидрофильные белки SP-A и SP-D важны для местной защиты, а гидрофобные белки SP-B и SP-C способствуют быстрой адсорбции фосфолипидов на границе раздела воздух/жидкость и стабилизируют пленку поверхностно-активного вещества во время дыхательного цикла [15, 17].

После связывания белка шипа (S) с ACE2, SARS-CoV-2 может проникать в клетку либо посредством эндоцитоза, либо через катепсин L (CTSL)-зависимый вирусный выход из эндосомы, который усиливается трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2) – или за счет

TMPRSS2-зависимого прямого слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной [47]. После проникновения вируса в клетки с высокой экспрессией ACE2, а именно альвеолоциты 1 и 2 типов, происходит высвобождение вирусной РНК в цитоплазму, с которой транслируются два полипротеина, структурные протеины и начинается репликация вирусного генома [47].

Интерфероны альфа и бета обычно вызывают антивирусный иммунный ответ в инфицированных клетках, который ограничивает репликацию вируса и индуцирует апоптоз инфицированных клеток для защиты хозяина от распространения вируса. Однако было показано, что несколько белков SARS-CoV-2 (например белки «открытой рамки считывания» 6 (ORF6) и ORF3b) подавляют выработку и передачу сигналов противовирусного IFN типа I (IFN-I) [38]. Первоначальная задержка ответа IFN-I сопровождается неограниченной репликацией и распространением вируса в инфицированном организме, тем самым способствуя возможному увеличению IFN-I, что может усугубить гипертрофическое воспаление при прогрессировании до тяжелого заболевания [66].

Нарушение синтеза необходимых клетке структурных белков, как и индуцированный апоптоз в ответ на воздействие интерферона, неминуемо приводит к гибели клеток и высвобождения молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMP). DAMP в последующем захватываются клетками макрофагальной системы. Активированные макрофаги начинают продуцировать целый спектр провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNFα, CXCL8) [22]. Дисфункция альвеолоцитов 1-го типа приводит к нарушению газообмена, тогда как дисфункция клеток 2-го типа сопровождается снижением продукции сурфактанта, проявляющееся в изменении поверхностного натяжения в альвеолах и их последующем коллапсировании [2].

При инфицировании молекулярные паттерны, связанные с вирусными патогенами (PAMP), воспринимаются рецепторами распознавания эндосомных паттернов (PRR), такими как TLR. Это приводит к внутриклеточным сигнальным каскадам, которые включают активацию факторов транскрипции, таких как NF-κB и факторы регуляции интерферона (IRF). Эти события в конечном итоге приводят к выработке интерферонов типа I и провоспалительных цитокинов [6].

Продемонстрировано, что TLR-4, распознав S-белок вируса SARS-CoV-2, через MyD88-зависимый сигнальный путь активирует продукцию многочисленных провоспалительных

цитокинов. Активация TLR2, TLR4 индуцирует продукцию про-IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-21, TNF $\beta$ , CCL2 эпителиальными клетками и макрофагами, а последующая активация инфламмасом приводит к высвобождению активного зрелого IL-1 $\beta$ , который рекрутирует нейтрофилы в зону повреждения [67].

Комплексообразование LPS с сурфактантом также может вносить вклад в патофизиологически механизм ОРДС при новой коронавирусной инфекции.

В модели LPS/поверхностно-активное вещество, взаимодействие гладкого LPS с синтетическими липидными монослоями значительно разжижало эти пленки, способствуя раннему разрушению и снижению поверхностного натяжения [13].

С иммунологической точки зрения наиболее важным является взаимодействие LPS с белками сурфактантов. SP-A и SP-D принадлежат к коллектинам, и они играют важную роль во врожденной защите хозяина, связываясь и элиминируя вторгающиеся микробы из легких [33]. SP-A, вероятно, связывается с LPS грубого типа кальций-зависимым образом. Он специфически связывается с липидом А LPS, но не со всей молекулой LPS. SP-D связывается с LPS через домен CRD, особенно с грубым LPS, узнавая L-глицеро-D-манногептозу внутреннего ядра LPS [68].

SP-A снижает высвобождение TNF $\alpha$  из LPS-стимулированных альвеолярных макрофагов у крыс и людей [28]. Эксперименты *in vivo* продемонстрировали, что мыши с дефицитом SP-A продуцируют значительно больше TNF $\alpha$ , чем мыши дикого типа, после интратрахеального введения LPS. Напротив, SP-D умеренно увеличивает продукцию TNF $\alpha$  в альвеолярных макрофагах, стимулированных LPS [12].

### Пути поступления LPS

#### LPS и ожирение

Кишечный микробиом представляет собой совокупность микроорганизмов (бактерий, архей, вирусов и эукариотических микробов), колонизирующих желудочно-кишечный тракт. Микробиота кишечника человека в основном состоит из двух доминирующих (составляют > 90% всего сообщества) бактериальных типов – *Bacteroidetes* (грамотрицательные бактерии) и *Firmicutes* (в основном грамположительные бактерии) [56]. Более того, Eva d’Hennezel и соавт. сообщили, что именно *Bacteroidetes* отвечают за биосинтез 79% LPS у здоровых добровольцев и 92,4% в образцах, собранных в рамках проекта «Микробиом человека», и что общий LPS, продуцируемый в кишечнике здорового взрослого человека, является

иммуноингибирующим (имеет очень ограниченную способность активировать TLR4 – NF- $\kappa$ B и вызывать выработку воспалительных цитокинов). Кроме того, структура гипоацилированного липида А отряда *Bacteroidales*, вероятно, являются основным обоснованием иммуноингибирующих свойств данного типа LPS [31].

Люди с ожирением имеют значительно более высокий уровень *Firmicutes* и более низкий уровень *Bacteroidetes* (повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B)) по сравнению с людьми с нормальным весом/худыми [36]. Следовательно, состав кишечного LPS у лиц с ожирением может быть смещен с иммуноингибирующих подтипов LPS *Bacteroidetes* в пользу различных провоспалительных подтипов LPS из-за дисбиоза микробиома кишечника [31]. Кроме того, известно, что диета с высоким содержанием жиров увеличивает проницаемость кишечника с помощью различных механизмов: изменяет распределение и экспрессию плотных контактов, стимулирует переход к разрушающим барьер гидрофобным желчным кислотам, индуцирует окислительный стресс и апоптоз эпителиального слоя кишечника; прямо и косвенно стимулирует провоспалительные сигнальные каскады, увеличивая разрушающие барьер цитокины и уменьшая барьерные цитокины; отрицательно модулируя состав кишечной слизи и обогащая микрофлору кишечника видами, разрушающими барьер [54]. Nagral и соавт. даже сообщили о тесной связи между связанным с ожирением дисбиозом микробиома кишечника, вызывающим нарушения гомеостаза клеточного обновления кишечника, и функциями по регулированию проницаемости кишечника, независимо от пищевых ингредиентов, таких как высокое содержание жиров [49]. Таким образом, LPS могут перемещаться в систему кровообращения посредством прямой диффузии из-за кишечной парациеллюлярной проницаемости или посредством поглощения энтероцитами во время секреции хиломикрон [47], что в последующем приводит к развитию эндотоксемии. Сокращение потребления калорий (особенно потребления трансжиров и насыщенных жиров) и регулирование микробиоты кишечника (с помощью пребиотиков/пробиотиков/синбиотиков и противовоспалительного режима питания) может снизить эндотоксемию и, следовательно, связанный с этим риск более тяжелых форм ОРДС с сопутствующим ожирением [8].

Некоторые авторы считают, что дисбиоз кишечного микробиома и эндотоксемия являются дополнительным объяснением более тяжелых

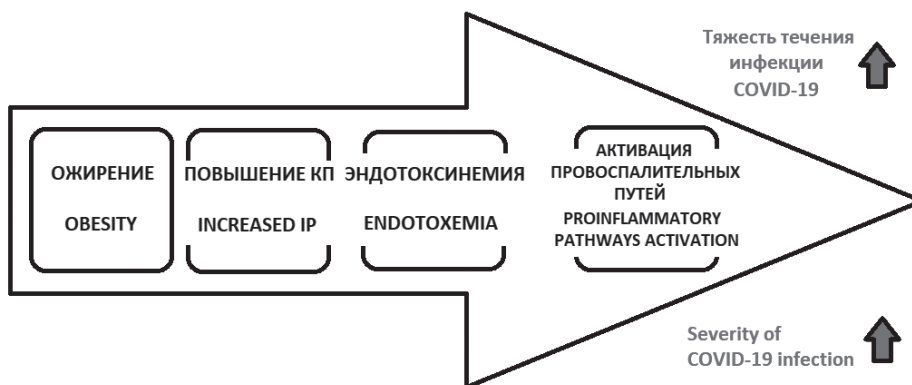


Рисунок 1. Ожирение в патогенезе COVID-19

Figure 1. Obesity in the pathogenesis of COVID-19

форм инфекции COVID-19 среди людей с ожирением, что также может подтверждать влияние LPS на поддержание и усиление воспалительных реакций (рис. 1) [9].

#### Поступление LPS из дыхательных путей

В легких здоровых людей и пациентов с легочными заболеваниями содержится множество бактерий, которые составляют легочный микробиом, а средний квадратный сантиметр бронха содержит 2000 бактерий [34]. У здоровых людей легочные бактерии в основном состоят из *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [11]. Основная масса бактерий в легких происходит из верхних дыхательных путей, а количество бактерий в верхних дыхательных путях в 2–4 раза больше, чем в легких [14].

Исследование микробиологии легких у стабильных пациентов с ХОБЛ продемонстрировало, что основными потенциальными источниками LPS в легких являются представители таких бактериальных родов, как: *Prevotella*, *Haemophilus* и *Neisseria* [34, 55, 59], и вне фазы обострения микробный состав легких практически не изменяется [63]. В период обострений легочный микробиом в основном состоит из *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, а микробный состав отличается от микробного состава легких у стабильных пациентов [25, 37, 61]. По сравнению со здоровыми людьми уровни *Moraxella*, *Pseudomonas* и *Haemophilus* были увеличены у пациентов с ХОБЛ, тогда как уровни *Bacteroides* и *Prevotella* были выше у здоровых людей [23, 60].

Легочный микробный дисбаланс в фазе обострения в основном включает изменения микробного состава, численности и разнообразия. Исследование Sethi S. и соавт. показало, что увеличение бактериальной нагрузки не было основной причиной обострений и не было значительных изменений в численности *H. influenzae* между острой и стабильной фазами [61]. Однако другие исследования подтвердили, что *Moraxella* и *Haemophilus* положительно коррелировали с обострением [43, 69, 70]. Более того, распространенность *Moraxella* и *Haemophilus* у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ была выше, чем у пациентов с нечастыми обострениями. Кроме того, *Haemophilus* и *Moraxella* тесно связаны с экспрессией иммунных и воспалительных генов макроорганизма. *Haemophilus* способствует нейтрофильному воспалению, а *Moraxella* усугубляет течение заболевания через сигнальный путь интерферона хозяина [70].

Также было обнаружено, что состав флоры легких позволяет прогнозировать количество дней без искусственной вентиляции легких путем сбора образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) пациентов ОИТ [21]. Кроме того, в стадии обострения снизилось микробное разнообразие легких [55], которое отрицательно коррелирует со степенью эмфизематозных изменений и инфильтрации CD4 Т-лимфоцитов [65]. Более того, снижение количества *Treponema* и увеличение численности *Pseudomonas* может привести к усилению ограничения воздушного потока. Также наблюдалась положитель-

ная корреляция между уровнем эозинофилов и *Bacteroides* и *Spirochetes* [45].

Бактериальные инфекции также могут повышать уровень металлопротеиназ внеклеточного матрикса (ММП), продуцируемых нейтрофилами и макрофагами, таких как ММП-9 и ММП-12 [27]. *In vivo* было показано, что ММП могут разрушать различные компоненты матрикса, включая коллаген и эластин, способствуя развитию эмфиземы, а ММП-12 может поддерживать и усиливать воспалительный ответ [19, 35]. Также бактериальная инфекция способствует выработке IL-8 и миграции нейтрофилов, вызывающих воспаление [60]. Нейтрофилы продуцируют различные протеазы, включая эластазу, катепсин G и протеазу 3, которые ингибируют клиренс бактерий иммунными клетками дыхательных путей и приводят к разрушению альвеолярной ткани [1, 59, 61].

### **Кишечная транслокация LPS**

Кишечный биологический барьер представляет собой бактериальный мембранный барьер, образованный тесной адгезией симбиотических бактерий (таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) к поверхности слизистой оболочки кишечного эпителия, которая может противостоять патогенным бактериям [39]. Симбиотические бактерии играют решающую роль в регулировании функции кишечного барьера и здоровья макроорганизма. Они способствуют образованию слизистого слоя кишечника и секреции секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который поддерживает иммунный ответ кишечника; адгезируются на энтероцитах, формируя бактериальный мембранный барьер против чужеродных патогенов, увеличивают количество плотных контактов, тем самым поддерживая кишечную проницаемость (КП) на должном уровне, содействуют экспрессии противовоспалительных генов, уменьшая воспаление энтероцитов [26].

При инфекции, вызванной COVID-19, было показано, что заболевание поражает и желудочно-кишечный тракт, а такие симптомы, как диарея, наблюдаются примерно в трети случаев [41]. Энтероциты в подвздошной и толстой кишке экспрессируют рецептор ACE2, и вирус был обнаружен в стуле. Таким образом, существует вероятность того, что бактериальная транслокация из желудочно-кишечного тракта может осложнить тяжелую болезнь COVID-19 [28, 73]. Не только бактериальный токсин, но и прямая бактериальная инвазия могут играть роль в тяжелой форме COVID-19. В исследовании Sirivongrangson и соавт. бактериальная ДНК и эндотоксины были обнаружены практически у всех тяжело больных COVID-19. Это вызывает ранее не осознаваемую

озабоченность по поводу значительного вклада бактериальных продуктов в патогенез этого заболевания [62].

В исследовании Hoel H. пациенты с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, имели повышенные уровни LBP и хемокинового лиганда 25 (CCL25) в плазме, что свидетельствует о нарушении барьерной функции кишечника и усилении хоминга Т-клеток в кишечнике [32].

Следовательно, транслокация LPS, вызванная нарушением кишечного барьера, является важным фактором в развитии системного воспаления, а также косвенно влияет на развитие ОРДС.

## **Заключение**

Таким образом, все вышеизложенные факты и гипотезы свидетельствуют о том, что липополисахарид грамотрицательной флоры является мощным кофактором провоспалительных реакций, наблюдаемых у больных новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2; прямо или косвенно участвует во всех патогенетических звеньях ОРДС, вызванного вирусом SARS-CoV-2, а именно: увеличивает генерацию активных форм кислорода (АФК) посредством НАДФН-оксидазы и последующую дезактивацию eNOS и снижение биодоступности эндотелиального NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции; взаимодействует с белками сурфактантов. SP-A и SP-D, способствуя раннему разрушению монослоя и снижению поверхностного натяжения; взаимодействует с растворимой формой CD14-рецептора, что также оказывает провоспалительное воздействие на эпителиальные и эндотелиальные клетки; через рецепторы TLR4 приводит к активации p38MAPK, деградации белка IκBα и последующей транслокации p65 NF-κB в ядро, что приводит к транскрипции IL-6 и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин); а также, непосредственно связываясь с S-белком вируса в сочетании с LPS, усиливает активацию ядерного фактора-каппа В (NF-κB) в моноцитарных клетках TLR-1 и цитокиновые ответы в моноцитарных клетках крови.

Дальнейшее более глубокое изучение влияния ЛПС на развитие патологических реакций на фоне новой коронавирусной инфекции может помочь выработать новые стратегии ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также пролить свет на механизмы, приводящие к отдаленным осложнениям и формированию постковидного синдрома (Post-COVID-19 syndrome, Long Covid).



## Список литературы / References

1. Белоглазов В.А., Яцков И.А. Роль катепсина G в патогенезе хронической обструктивной болезни легких: возможные пути регуляции // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 443-448. [Beloglazov V.A., Yatskov I.A. Role of cathepsin G in pathogenesis of chronic obstructive lung disease: possible ways of regulation. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 3, p. 443-448. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-ROC-1769.
2. Заболотских И.Б., Шифман Е.М. Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 960 с. [Zabolotskikh I.B., Shifman E.M. Anesthesiology – resuscitation science: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 960 p.
3. Конев Ю.В. Роль эндотоксина (ЛПС) в патогенезе метаболического синдрома и атеросклероза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2012. № 11. С. 11-22. [Konev Yu.V. The role of endotoxin in pathogenesis of metabolic syndrome and atherosclerosis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2012, no. 11, p. 11-22. (In Russ.)].
4. Миллер Р. Анестезия Рональда Миллера: руководство в 4-х томах. СПб.: Человек, 2015. 3328 с. [Miller R. Ronald Miller's Anesthesiology]. St. Petersburg: Chelovek, 2015. 3328 p.
5. Рябов Г.Л. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. 288 с. [Ryabov G.L. Hypoxia of critical conditions]. Moscow: Meditsina, 1988. 288 p.
6. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell*, 2006, Vol. 124, no. 4, pp. 783-801.
7. Alenina N., Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models. *Neurochem. Res.*, 2019, Vol. 44, no. 6, pp. 1323-1329.
8. Belančić A., Jovanović G.K., Majanović S.K. Obesity-related low-grade chronic inflammation: implementation of the dietary inflammatory index in clinical practice is the milestone? *Medicina Fluminensis*, 2018, Vol. 54, no. 4, pp. 373-378.
9. Belančić A. Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia – Additional pathophysiological explanation for increased COVID-19 severity in obesity. *Obes. Med.*, 2020, Vol. 20, 100302. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100302.
10. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*, 2016, Vol. 315, pp. 788-800.
11. Blakeway L.V., Tan A., Peak R.A., Seib K.L. Virulence determinants of *Moraxella catarrhalis*: distribution and considerations for vaccine development. *Microbiology*, 2017, Vol. 163, pp. 1371-1384.
12. Bufler P., Schmidt B., Schikor D., Bauernfeind A., Crouch E.C., Griese M. Surfactant protein A and D differently regulate the immune response to nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* and its lipopolysaccharide. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003, Vol. 28, pp. 249-256.
13. Cañadas O., Keough K.M., Casals C. Bacterial lipopolysaccharide promotes destabilization of lung surfactant-like films. *Biophys. J.*, 2011, Vol. 100, no. 1, pp. 108-116.
14. Choi K.J., Cha S.I., Shin K. M., Lee J., Hwangbo Y., Yoo S.S., Lee J., Lee S.Y., Kim C.H., Park J.Y. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in Korean patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 2013, Vol. 85, no. 3, pp. 203-209.
15. Chroneos Z.C., Sever-Chroneos Z., Shepherd V.L. Pulmonary surfactant: an immunological perspective. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2010, Vol. 25, no. 1, pp. 13-26.
16. Curstedt T., Calkovska A., Johansson J. New generation synthetic surfactants. *Neonatology*, 2013, Vol. 103, no. 4, pp. 327-330.
17. Curstedt T., Johansson J. Different effects of surfactant proteins B and C – implications for development of synthetic surfactants. *Neonatology*, 2010, Vol. 97, no. 4, pp. 367-372.
18. Di Lorenzo F., Palmigiano A., Al Bitar-Nehme S. The lipid A from *rhodospseudomonas palustris* strain bsa53 lps possesses a unique structure and low immunostimulant properties. *Chemistry*, 2017, Vol. 23, no. 15, pp. 3637-3647.
19. Dickson R.P., Schultz M.J., Poll T.V., Schouten L.R., Falkowski N.R., Luth J.E., Sjoding M.W., Brown C.A., Chanderraj R., Huffnagle G.B. Biomarker Analysis in Septic ICU Patients (BASIC) Consortium. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, Vol. 201, no. 5, pp. 555-563.
20. Echaide M., Autilio C., Arroyo R., Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, 2017, Vol. 1859, no. 9, Pt B, pp. 1725-1739.
21. Einarsson G.G., Comer D.M., Mcilreavey L., Parkhill J., Ennis M., Tunney M.M., Elborn J.S. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. *Thorax*, 2016, Vol. 71, no. 9, pp. 795-803.
22. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013 Vol. 13, no. 1, pp. 34-45.

23. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., Freeman C.M., McCloskey L., Schmidt L.A., Young V.B., Toews G.B., Curtis J.L., Sundaram B. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 2, e16384. doi: 10.1371/journal.pone.0016384.
24. Eriksson O., Hultström M., Persson B., Lipcsey M., Ekdahl K.N., Nilsson B., Frithiof R. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients. *Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 120, no. 12, pp. 1720-1724.
25. Fan V.S., Gharib S.A., Martin T.R., Wurfel M.M. COPD disease severity and innate immune response to pathogen-associated molecular patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, Vol. 11, pp. 467-477.
26. Galdeano C.M., Cazorla S.I., Lemme Dumit J.M., Vélez E., Perdigón G. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Ann. Nutr. Metab.*, 2019, Vol. 74, no. 2, pp. 115-124.
27. Gallo M.C., Kirkham C., Eng S., Bebawee R.S., Kong Y., Pettigrew M.M., Tettelin H., Murphy T.F. Changes in IgA protease expression are conferred by changes in genomes during persistent Infection by nontypeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Infect. Immun.*, 2018, Vol. 86, no. 8, e00313-18. doi: 10.1128/IAI.00313-18.
28. Gardai S.J., Xiao Y.Q., Dickinson M., Nick J.A., Voelker D.R., Greene K.E., Henson P.M. By binding SIRPalpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation. *Cell*, 2003, Vol. 115, no. 1, pp. 13-23.
29. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med. J. Aust.*, 2020, Vol. 213, no. 2, pp. 54-56.
30. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, Vol. 137, 111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
31. Hennezel E., Abubucker S., Murphy L.O., Cullen T.W. Total lipopolysaccharide from the human gut microbiome silences toll-like receptor signaling. *Systems*, 2017, Vol. 2, no. 6, e00046-17. doi: 10.1128/mSystems.00046-17 e00046-17.
32. Hoel H., Heggelund L., Reikvam D.H., Stiksrud B., Ueland T., Michelsen A.E., Otterdal K., Muller K.E., Lind A., Muller F., Dudman S., Aukrust P., Dyrhol-Riise A.M., Holter J.C., Troseid M. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J. Intern. Med.*, 2020, Vol. 25, no. 10, joim.13178. doi: 10.1111/joim.13178.
33. Holmskov U., Thiel S., Jensenius J.C. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 21, pp. 547-578.
34. Hou H.H., Wang H.C., Cheng S.L., Chen Y.F., K.Z. Lu, Yu C.J. MMP-12 activates protease-activated receptor-1, upregulates placenta growth factor, and leads to pulmonary emphysema. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2018, Vol. 315, no. 3, pp. L432-L442.
35. Huang Y.J., Kim E., Cox M.J., Brodie E.L., Brown R., Wiener-Kronish J.P., Lynch S.V. A persistent and diverse airway microbiota present during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *OMICS*, 2010, Vol. 14, no. 1, pp. 9-59.
36. Koliada A., Syzenko G., Moseiko V. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.*, 2017, Vol. 17, no. 1, 120. doi: 10.1186/s12866-017-1027-1.
37. Kramer C.D., Genco C.A. Microbiota, immune subversion, and chronic inflammation. *Front. Immunol.*, Vol. 8, 255. doi: 10.3389/fimmu.2017.00255.
38. Lei X., Dong X., Ma R. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 3810. doi: 10.1038/s41467-020-17665-9.
39. Li X.Y., He C., Zhu Y. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2020, Vol. 26, no. 18, pp. 2187-2193.
40. Lu Y.C., Yen W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, 2008, Vol. 42, pp. 145-151.
41. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, Vol. 18, pp. 1632-1633.
42. Mahmoud I.S., Jarrar Y.B., Alshaer W. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie*, 2020, Vol. 175, pp. 93-98.
43. McGuinness A.J., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med.*, 2017, Vol. 6, no. 2, 21. doi: 10.3390/jcm6020021.
44. Miller R. Miller's Anesthesia, 6<sup>th</sup> Edition. New York: Churchill Livingstone, 2005. 3198 p.
45. Moffatt M.F., Cookson W.O. The lung microbiome in health and disease. *Clin. Med.*, 2017, Vol. 17, pp. 525-529.
46. Molinaro A., Holst O., Di Lorenzo F. Chemistry of lipid A: At the heart of innate immunity. *Chem. Eur. J.*, 2015, Vol. 21, pp. 500-519.

47. Moreira A.P., Teixeira T.F., Ferreira A.B., Peluzio M., Alfnas R.C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxemia. *Br. J. Nutr.*, Vol. 108, no. 5, pp. 801-809.
48. Munford R.S. Sensing Gram-Negative Bacterial Lipopolysaccharides: a Human Disease Determinant? *Infect. Immun.*, 2008, Vol. 76, pp. 454-465.
49. Nagpal R., Newman T.M., Wang S., Jain S., Lovato J.F., Yadav H. Obesity-linked gut microbiome dysbiosis associated with derangements in gut permeability and intestinal cellular homeostasis independent of diet. *J. Diabetes Res.*, 2018, Vol. 2018, 3462092. doi: 10.1155/2018/3462092.
50. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2003, Vol. 67, pp. 593-656.
51. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.*, 2020, Vol. 98, no. 2, pp. 314-322.
52. Park B.S., Song D.H., Kim H.M., Choi B.S., Lee H., Lee J.O. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature*, 2009, Vol. 458, pp. 1191-1195.
53. Petruk G., Puthia M., Petrlova J., Strömdahl A., Kjellström S., Schmidtchen A. SARS-CoV-2 Spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J. Mol. Cell Biol.*, 2021, Vol. 12, no. 12, pp. 916-932.
54. Popkin B.M., Du S., Green W.D. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes. Rev.*, 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 896-897.
55. Pragman A.A., Knutson K.A., Gould T.J., Isaacson R.E., Reilly C.S., Wendt C.H. Chronic obstructive pulmonary disease upper airway microbiota alpha diversity is associated with exacerbation phenotype: a case-control observational study. *Respir. Res.*, 2019, Vol. 20, 114. doi: 10.1186/s12931-019-1080-4.
56. Qin J., Li R., Raes J. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, Vol. 464, no. 7285, pp. 59-65.
57. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.*, 2010, Vol. 11, no. 9, pp. 785-797.
58. Roos A., Bouwman L.H., Munoz J. Functional characterization of the lectin pathway of complement in human serum. *Mol. Immunol.*, 2003, Vol. 39, pp. 655-668.
59. Russo A.J., Behl B., Banerjee I., Rathinam V. Emerging insights into noncanonical inflammasome recognition of microbes. *J. Mol. Biol.*, 2018, Vol. 430, no. 2, pp. 207-216.
60. Sethi S., Maloney J., Grove L., Wrona C., Berenson C. S. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, Vol. 173, pp. 991-998.
61. Sethi S., Sethi R., Eschberger K., Lobbins P., Cai X., Grant B.J., Murphy T.F. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, Vol. 176, pp. 356-361.
62. Sirivongrangsorn P., Kulvichit W., Payungporn S. Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients. *Intensive Care Med. Exp.*, 2020, Vol. 8, no. 1, 72. doi: 10.1186/s40635-020-00362-8.
63. Skelly A.N., Sato Y., Kearney S., Honda K. Mining the microbiota for microbial and metabolite-based immunotherapies. *Nat. Rev. Immunol.*, 2019, Vol. 19, pp. 305-323.
64. Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., Prindle T., Fulton W.B., Wang S., McCray P.B., Chappell M., Hackam D.J., Jia H. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2018, Vol. 314, no. 1, pp. 17-31.
65. Thomson N.C. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of respiratory diseases and their comorbidities. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2018, Vol. 40, pp. 1-8.
66. Tian W., Zhang N., Jin R. Immune suppression in the early stage of COVID-19 disease. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, pp. 58-59.
67. van Eijk L. E., Binkhorst M., Bourgonje A.R., Offringa A.K., Mulder D.J., Bos E.M., Kolundzic N., Abdulle A.E., van der Voort P.H., Olde Rikkert M.G., van der Hoeven J.G., Den Dunnen W.F., Hillebrands J.L., van Goor H. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J. Pathol.*, 2021, Vol. 254, no. 4, pp. 307-331.
68. Wang C., Xu J., Yang L., Xu Y., Zhang X., Bai C., Kang J., Ran P., Shen H., Wen F. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet*, 2018, Vol. 391, pp. 1706-1717.
69. Wang H., Head J., Kosma P., Brade H., Müller-Loennies S., Sheikh S., McDonald B., Smith K., Cafarella T., Seaton B., Crouch E. Recognition of heptoses and the inner core of bacterial lipopolysaccharides by surfactant protein D. *Biochemistry*, 2008, Vol. 47, pp. 710-720.
70. Weiss J., Barker J. Diverse pro-inflammatory endotoxin recognition systems of mammalian innate immunity. *F1000Res*, 2018, Vol. 7, F1000 Faculty Rev-516. doi: 10.12688/f1000research.13977.1.

71. Wu C., Chen X., Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.*, 2020, Vol. 180, no. 7, pp. 934-943.
72. Zhang G., Meredith T.C., Kahne D. On the essentiality of lipopolysaccharide to Gram-negative bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2013, Vol. 16, pp. 779-785.
73. Zhang H., Kang Z., Gong H., Xu D., Wang J., Li Zh., Li Z., Cui X., Xiao J., Zhan J., Meng T., Zhou W., Liu J., Xu H. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, 2020, Vol. 69, pp. 1010-1018.

---

**Авторы:**

**Яцков И.А.** – ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

**Белоглазов В.А.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

**Ряпова Э.И.** – студентка кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского – структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

**Authors:**

**Yatskov I.A.**, Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

**Beloglazov V.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

**Ryapova E.I.**, Student, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

---

Поступила 07.03.2021  
Принята к печати 07.11.2021

Received 07.03.2021  
Accepted 07.11.2021