

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЛИПОПОЛИСАХАРИД: ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОСЬ «ЛЕГКИЕ – СУСТАВЫ» КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПРИЧИНА ОСТЕОНЕКРОЗА

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Заяева А.А., Бублей К.В.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. В статье анализируется влияние вирусных инфекций, таких как SARS-CoV-2, и липополисахарида (LPS), компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий, на развитие остеонекроза через патологическую ось «легкие – суставы». Вирусная инфекция вызывает повреждение клеток легких и сосудистого эндотелия, что приводит к воспалительным и коагуляционным нарушениям, увеличивающим риск ишемии костной ткани. LPS, взаимодействуя с рецепторами TLR4, усиливает воспалительный ответ и нарушает кровоснабжение костей, стимулируя резорбцию и препятствуя костеобразованию. Кроме того, в статье подчеркивается роль дисбиоза легких, обусловленного вирусной инфекцией, который усиливает воспаление и повышает проницаемость барьеров для эндотоксинов. Поиск информации проводился по ключевым словам: «остеонекроз и липополисахарид», «вирус COVID-19 и липополисахарид-связывающий белок», «виремия и остеонекроз», «микробиота легких и ЛПС» в зарубежных и отечественных наукометрических базах, таких как eLIBRARY и PubMed. Представленные данные позволяют утверждать, что сочетание дисбаланса «липополисахарид-связывающих систем», нарушенного легочного барьера, вирусной агрессии и LPS является важным отягощающим провоспалительным фактором. Это сочетание формирует предрасположенность или полноценный остеонекроз, что делает поиск механизмов влияния на эти состояния, как по отдельности, так и в комбинации, перспективным научным и клиническим направлением. В данном исследовании акцентируется внимание на многообразии механизмов, через которые вирусные инфекции и бактериальные липополисахариды могут влиять на костную ткань. Исследования показывают, что воздействие на эти механизмы может открыть новые пути для разработки терапевтических стратегий. Также рассматриваются перспективы использования целевых терапий для смягчения негативных последствий этих взаимодействий. Эти данные подчеркивают важность комплексного подхода в изучении и лечении остеонекроза, учитывающего как инфекционные, так и воспалительные компоненты процесса.

Ключевые слова: LPS, остеонекроз, BPI, LBP, эндотоксин, IL-17, пулы LPS, COVID-19, TLR4

Адрес для переписки:

Бублей Константин Викторович
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский
институт имени С.И. Георгиевского
295051, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 861-15-92.
E-mail: bubley.99@mail.ru

Address for correspondence:

Konstantin V. Bubley
S. Georgievsky Medical Institute
5/7 Lenin Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (978) 861-15-92.
E-mail: bubley.99@mail.ru

Образец цитирования:

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.А. Заяева,
К.В. Бублей «Вирусная инфекция и липополисахарид:
патологическая ось «легкие – суставы» как
потенциальная причина остеонекроза» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 6. С. 1195-1204.
doi: 10.15789/1563-0625-VIA-3139

© Яцков И.А. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, A.A. Zayaeva, K.V. Bubley
“Viral infection and lipopolysaccharide: Pathological axis
“lung–joints” as a potential cause of osteonecrosis”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025,
Vol. 27, no. 6, pp. 1195-1204.
doi: 10.15789/1563-0625-VIA-3139

© Yatskov I.A. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-VIA-3139

VIRAL INFECTION AND LIPOPOLYSACCHARIDE: PATHOLOGICAL AXIS “LUNG–JOINTS” AS A POTENTIAL CAUSE OF OSTEONECROSIS

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Zayaeva A.A., Bublely K.V.

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

Abstract. The article concerns the effects of viral infections, e.g., SARS-CoV-2, and bacterial lipopolysaccharide (LPS), a component of the cell wall of Gram-negative microbes, on the development of osteonecrosis via the pathological lung–joint axis. Viral infection causes damage to lung cells and vascular endothelium, and leads to inflammatory and blood clotting disorders, increasing the risk of bone ischemia. LPS, by interacting with TLR4 receptors, enhances the inflammatory response and disrupts the blood supply to bones, thus stimulating resorption and preventing bone formation. In addition, the article highlights the role of lung dysbiosis caused by viral infection, which enhances inflammation and increases permeability of tissue barriers for endotoxins. Appropriate information was searched for the keywords “osteonecrosis and lipopolysaccharide”, “COVID-19 virus and lipopolysaccharide-binding protein”, “viremia and osteonecrosis”, “lung microflora and LPS” in foreign and domestic scientometric databases such as PubMed and eLIBRARY. The presented data suggest that the combined effect of imbalanced LPS-binding systems, impaired pulmonary barrier, viral infection and LPS exposure is an important aggravating pro-inflammatory factor. This combination may propote a predisposal for the full-scale osteonecrosis. This concept seems to be promising for clinical research of potential tools influencing these conditions, either single factors or their combined effects. This study focuses on the variety of effects exerted by viral infections and bacterial LPS upon the bone tissue. Current research shows that influencing these mechanisms may open up new ways for the development of therapeutic strategies. The prospects of using targeted therapies to mitigate the negative effects of these interactions are also being considered. These data emphasize a need for integrated approach in the study and treatment of osteonecrosis, with respect to both infectious and inflammatory components of this disorder.

Keywords: lipopolysaccharide, osteonecrosis, BPI, LPS-binding protein, endotoxin, IL-17, LPS pools, COVID-19, TLR4

Введение

Остеонекроз, или аваскулярный некроз, представляет собой патологическое состояние, развивающееся вследствие недостаточности кровоснабжения кости [49]. Это приводит к ишемии и последующему некрозу костной ткани вследствие полного прекращения кровотока [49]. Важнейшими предрасполагающими факторами являются длительное использование глюкокортикостероидов (ГКС), которые применяются для лечения ряда аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка или ревматоидный артрит, а также при лечении тяжелых воспалительных состояний, например SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких [4, 49]. Помимо терапии ГКС существует множество других факторов, способствующих развитию асептического некроза кости, таких как злоупотребление алкоголем, курение, перенесенные вирусные инфекции и хронические воспалительные процессы [26, 49].

Среди всех факторов вирусные инфекции, особенно новая коронавирусная инфекция (НКИ),

заслуживают особого внимания. COVID-19, как яркий пример вирусного агента, демонстрирует способность провоцировать ишемические явления в головке бедренной кости [2]. Прямые повреждающие эффекты SARS-CoV-2 на кость остаются предметом обсуждения, ключевую роль в развитии остеонекроза, согласно литературным данным, играют высокие дозировки ГКС, которые применялись для лечения тяжелых форм COVID-19. Именно эти высокие дозировки ГКС, наряду с общими нарушениями кровообращения в условиях вирусной инфекции, являются важными факторами агрессии по отношению к костной ткани [2].

Вирусный васкулит как фактор повреждения «барьера» легких

Вирусный васкулит, инициированный вирусом SARS-CoV-2, способен вызывать системное изменение коагуляции, а именно вызывать смещение в сторону гиперкоагуляции и повышению риска тромбообразования [29]. Первыми клеточными элементами, повреждаемыми при НКИ, являются альвеолоциты и эндотелиоциты. Ауто-

псийное исследование пациентов, умерших в результате осложнений НКИ, показало тяжелое повреждение эндотелия с клеточной гибелью/апоптозом [5]. Один из механизмов повреждения эндотелия — это прямое слияние мембран вируса и эндотелиоцита через ACE2 для проникновения в клетку. В результате клетка-хозяин теряет активность ACE2, что впоследствии приводит к снижению инактивации ангиотензина II и снижению конверсии в ангиотензин 1-7. Повышение концентрации ангиотензина II стимулирует вазоконстрикцию, снижает уровень ангиотензина 1-7 и подавляет продукцию оксида азота, что повышает вероятность тромбообразования [75]. НКИ также способен повреждать альвеолоциты/пневмоциты через взаимодействие с трансмембранной протеазой серина-2 (TMPRSS2) [19]. TMPRSS2 экспрессируется также на гладкомышечных клетках, перидитах, мышечных стволовых клетках, фибробластах, хондроцитах и остеобластах [19]. Такая широкая экспрессия приводит к множеству последствий для опорно-двигательного аппарата у пациентов с COVID-19. Учитывая такое большое количество уязвимых к НКИ клеток, тенденцию к гиперкоагуляции, усиление агрегации лейкоцитов и воспаление эндотелия у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, вероятность развития изменений со стороны костной ткани, в том числе остеонекроза, повышается многократно [19].

LPS как провоспалительный фактор

Важную роль в патогенезе взаимодействия вирусных инфекций и ишемических процессов, по нашему мнению, может играть липополисахарид (LPS, эндотоксин) — иммунноактивный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий [56]. В условиях вирусной инфекции, особенно в легких, бактериальная нагрузка и взаимодействие вирусов с LPS могут усиливать воспалительные процессы и нарушать кровоснабжение в различных органах, включая кости [23]. Структурно LPS имеет три компонента: иммуногенный липидный компонент, называемый липидом А; ядро олигосахаридной цепи; и полисахаридная цепь О-антигена. Фосфатные группы в этой области критически определяют биологические эффекты LPS [8]; они влияют на связывание LPS с TLR4 и последующую активацию NF-κB [11] и, следовательно, на реакцию хозяина на молекулы LPS [42, 43]. Структура и состав полисахарида О-антигена 24 определяют серотип LPS [59], но токсичность придает именно консервативный липид А, который распознается толл-подобным рецептором-4 (TLR4) [8, 11]. Основным источником LPS в организме человека является микрофлора кишечника. Транслокация бактериальных компонентов, в том числе

LPS, в системный кровоток через кишечный барьер инициирует врожденный иммунный ответ, приводя к выбросу провоспалительных цитокинов [23]. Это способствует развитию как системного воспаления, так и локальных ишемических процессов, что может усугублять ишемию головки бедренной кости. На пути эндотоксина находится ряд естественных барьеров, в том числе печень, участвующая в инактивации LPS [3, 50]. Щелочная фосфатаза гепатоцитов способна дефосфорилировать липид А LPS [42], снижая его провоспалительные свойства, в то время как тканевые макрофаги печени (Купферовские клетки) способны проявлять инактивирующую функцию путем деацилирования молекулы LPS и осуществлять дальнейшую экскрецию LPS с желчью [1]. TLR4 является трансмембранным белком, экспрессируемым во многих клетках, включая остеобласты, остеокласты и макрофаги [6]. Кроме того, было продемонстрировано, что TLR4 абсолютно необходим для LPS-индуцированной резорбции кости [52].

Взаимодействия LPS и костной ткани

LPS как прямо, так и косвенно влияет на метаболизм костной ткани, увеличивая общую резорбцию кости остеокластами и уменьшая костеобразование остеобластами. Как упоминалось ранее, LPS активирует врожденную иммунную систему, стимулируя воспалительную реакцию, которая косвенно влияет на метаболизм костей и напрямую изменяет их метаболизм через взаимодействие с TLR4, который активирует различные сигнальные пути для содействия резорбции кости [36, 63, 68]. Один из сигнальных путей — это активация триады RANK/RANKL/OPG, также LPS стимулирует остеобласты к высвобождению гранулоцитов макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), что приводит к увеличению количества остеокластов [34, 76]. LPS непосредственно способствует выживанию и слиянию преостеокластов с образованием многоядерных остеокластов, независимых от воспалительных цитокинов [68]. В то время как косвенно LPS стимулирует макрофаги к высвобождению провоспалительных цитокинов, включая IL-1β, IL-6 и TNFα, которые также увеличивают резорбцию кости [37]. Сигнальные каскады RANKL, LPS, IL-1β и TNFα активируют транскрипционный фактор NF-κB в остеобластах и остеокластах, что приводит к увеличению дифференцировки и активации остеокластов с одной стороны и угнетению дифференцировки остеобластов, тем самым ингибируя формирование костной ткани [12, 40]. Тем самым LPS и LPS-опосредованное воспаление не только активируют резорбцию кости, но и препятствуют формированию новой ткани [68]. Так, например, в кокультивируемых остеобластах

и клетках костного мозга, после связывания LPS с TLR4, инициировался сигнальный каскад, который приводил к сопутствующему снижению уровня остеопротегерина (OPG) и активации RANKL [68]. Поскольку внутриклеточный сигнальный каскад для TLR4 аналогичен рецептору IL-1, IL-1 β стимулирует дифференцировку остеокластов [68]. Кроме того, было продемонстрировано, что остециты также стимулируются для повышения экспрессии RANKL и IL-6 с LPS в клетках MLO-Y4 [75]. В совокупности LPS-индуцированное воспаление создает петлю положительной обратной связи, способствуя дальнейшему высвобождению провоспалительных цитокинов, что может привести к изменениям в трабекулярной структуре кости.

Легкие — депо LPS?

В нормальных условиях легкие человека не являются стерильными, как считалось ранее. Они обладают собственным микробиомом, состоящим из разнообразных микроорганизмов. Плотность бактерий в легких на порядки ниже, чем в верхних дыхательных путях (ВДП), а состав сообщества близко соответствует ВДП. Микробиом легких состоит из *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella* [13, 17]. Таким образом, микробный состав легких в значительной степени преходящий и состоит из микробиоты ВДП. Некоторые из этих бактерий жизнеспособны и транскрипционно и метаболически активны [57, 69]. На примере микробиома кишечника, который участвует в регуляции развития и функции слизистой оболочки кишечника и системного иммунитета, микробиота легких также играет регулируемую роль в поддержании иммунного статуса [7, 33, 38, 66]. Соответственно, эти микроорганизмы поддерживают гомеостаз, предотвращают чрезмерное воспаление и обеспечивают нормальную работу иммунной системы легких, способствуя балансу между защитой и толерантностью к микробам [24, 30]. Важную роль в поддержании стабильности микробиома играют механизмы местной иммунной регуляции, включая секрецию антимикробных пептидов, активность макрофагов и барьерную функцию эпителия. Локальный иммунный статус также зависит от состава микробиоты легких, например люди, у которых легочной пул был обогащен пероральными комменсалами, демонстрировали Th17/нейтрофильный иммунный профиль слизистой оболочки с менее устойчивым врожденным иммунитетом. Аналогичным образом, состав сообщества и бактериальное разнообразие в легких мышей обратно коррелировали с воспалительными цитокинами IL-1 α и IL-4 [18]. Однако при патологии, особенно при вирусных инфекциях, таких как грипп или COVID-19, нор-

мальный микробиом легких может изменяться, что приводит к развитию дисбиоза. Дисбаланс в составе микробиома может активировать врожденные и адаптивные иммунные реакции, способствующие иммунопатологиям, фибропролиферации эпителия, стимулированию иммиграции иммунных клеток в легкие в ответ на выработку цитокинов и хемокинов, а также к повышению иммунного тонуса Th2 и другим потенциальным патологическим механизмам. Медиаторами являются микробные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), а также лиганды рецепторов распознавания образов (PRR), с помощью которых даже нежизнеспособные бактерии могут вызывать ответные реакции [62]. Поражение легких различного генеза, вирусное или хроническое при курении ослабляет местные защитные механизмы и изменяет среду, делая ее более благоприятной для роста патогенных микроорганизмов. В результате увеличивается количество условно-патогенных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, а также грамотрицательных бактерий, продуцирующих LPS, таких как *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [61, 67, 76].

Ось «легкие — суставы»

Но далеко не во всех случаях дисбиоз, вирусное или другое повреждение приведут к формированию системного хронического воспаления и эндотоксинемии, приводящих к ишемическим явлениям в головке бедренной кости. Системный кровоток и среда в альвеолоцитах разделены гематоальвеолярным барьером, который состоит из эндотелия легочного капилляра и базальной пластинкой между альвеолярными эпителиальными клетками (AECs), состоящими из двух основных типов клеток: пневмоциты I типа и пневмоциты II типа [28]. Поддержка гомеостаза данного барьера многокомпонентна и состоит из сложных взаимодействий между иммунными клетками, структурными клетками легких и микробиомом легких, с преобладанием противовоспалительных эффектов [32, 53]. В частности, взаимодействие альвеолоцитов с альвеолярными макрофагами (АМ) поддерживает баланс в гематоальвеолярном барьере и обеспечивает процессы самовосстановления [9]. Различные факторы, такие как бактериальные, вирусные и грибковые агенты, а также вдыхаемые токсичные частицы и физические факторы стресса (например, повышение внутрилегочного давления или давления малом круге кровообращения), запускают местные и системные провоспалительные реакции, опосредованные иммунными клетками, такими как дендритные клетки (ДК) и АМ [31, 45, 72]. Это сопровождается выделением провоспалительных медиаторов (например, фактора некро-

за опухоли- α (TNF α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), IL-8), а также продукцией активных форм кислорода и азота (RONS) [15, 44], перевешивают противовоспалительные процессы, что влечет за собой повреждающее воздействие. Воспаление легких играет важную роль в патогенезе острых легочных заболеваний, таких как пневмония, а также в развитии и прогрессировании хронических воспалительных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [39, 60]. Кроме того, повреждение альвеолоцитов способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) — одного из самых разрушительных воспалительных процессов, протекающих в легких [27]. Рассмотрим подробнее вирусный фактор повреждения на примере SARS-CoV-2. Гистопатологические исследования показали значительное и глубокое альвеолярное повреждение и пневмонию у пациентов с среднетяжелыми формами вирусного поражения легких, разрушением гематоальвеолярного барьера и сопровождается внезапным всплеском провоспалительных цитокинов, известным как «цитокиновый шторм», потерей паренхимы, иммунной инфильтрацией и переходом жидкой части крови в альвеолы [10, 35, 77]. Следуя из этого, при повреждении эпителиальных контактов альвеолоцитов и нарушении их функции для провоспалительных агентов открывались входные ворота в системный кровоток. Если более подробно рассмотреть межклеточные контакты, то образование адгезивных контактов между клетками имеет важное значение для функционирования многих тканей. Это особенно верно для эпителиальных клеток в легких, которые плотно прилегают друг к другу, образуя эпителиальный лист. Эта эпителиальная выстилка действует как барьер между дыхательными путями или альвеолами и нижележащими интерстициальными и эндотелиальными слоями. Соединительные комплексы между соседними эпителиальными клетками состоят из белков плотных контактов (ТJ), расположенных непосредственно под апикальной поверхностью, и адгезивных соединений (AJs) ниже ТJ, на базолатеральных сторонах клеток [58]. ТJ образуют функциональную и структурную границу, разделяющую апикальные и базолатеральные компартменты [21], и способствуют межклеточной адгезии непосредственно под апикальной поверхностью, а также контролируют прохождение ионов, воды и других молекул и помогают поддерживать полярность клетки [20]. ТJ легочного эпителия обеспечивают структурную основу гематоальвеолярного барьера, что предотвращает инвазию вдыхаемых патогенов и неселективное поступление жидкости в воздушные простран-

ства [71]. Соответственно, повреждение или дисфункция ТJ приводит к ухудшению функции эпителиальных клеток, повышению проницаемости и отеку легких. Изменение ТJ способствует прохождению инфекционных агентов, экзогенных токсинов и эндогенных продуктов в системный кровоток, способствуя развитию ОРДС и полиорганной недостаточности [16].

Острое воспаление — это начальный этап заживления тканей и органов после воздействия различных повреждающих факторов, таких как механические, химические, инфекционные или термические раздражители. При повреждении активируется врожденный иммунитет, что приводит к выделению цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и других провоспалительных молекул, а также активации систем комплемента и компонентов свертывающей системы крови [25, 48]. Эти процессы запускаются благодаря распознаванию клетками специфических молекулярных паттернов — патоген-ассоциированных (PAMP) и связанных с повреждением (DAMP), которые взаимодействуют с PRR в зоне повреждения или внутри клеток [41]. PAMP поступают от инфекционных агентов, а DAMP представляют собой молекулы, высвобождаемые погибающими клетками, так же известные как эндогенные сигналы опасности. Важными PRR являются такие рецепторы, как Toll-подобные, С-тип лектиновые, NOD-подобные и RIG-I-подобные [41]. Острая воспалительная реакция врожденной иммунной системы нацелена на устранение раздражителя, очищение от поврежденных клеток и восстановление тканей. Примечательно, что провоспалительная среда способствует миграции мезенхимальных стволовых клеток и эндотелиальных предшественников в зону повреждения для восстановления тканей под действием хемокинов [14, 22, 46, 47, 54]. Острое воспаление может привести к полному восстановлению тканей, их фиброзу или переходу в хроническое воспаление. Эти события связаны с усилением дифференцировки МСК по адипогенному пути и дефицитом остеогенных и васкулогенных путей [51, 65]. В какой-то момент пораженные анатомические области кости демонстрируют гистологические признаки хронического воспаления, гибели клеток и нарушения разрешения и восстановления [55]. Анализ изображения с помощью зонда в реальном времени показывает, что через 6 недель после индукции остеонекроза путем прижигания сосудов у мышшей активировавшиеся макрофаги и нейтрофилы сохраняются локально [55]. В других исследованиях стероид-ассоциированный остеонекроз у крыс приводил к повышению регуляции TLR4, миелоидного фактора дифференцировки 88

(MyD88), NF-κB и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) [70].

Заключение

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что дисбаланс в бактериальном составе легких в условиях вирусной инфекции ведет к нарушению барьерных функций альвеолярных клеток. В частности, дисбиоз повышает продукцию провоспалительных цитокинов и усиливает разрушение межклеточных контактов между альвеолоцитами, что нарушает целостность гематоальвеолярного барьера. А прямое повреждающее

действие НКИ на пневмоциты и эндотелиоциты усиливает повреждения легочного барьера и может способствовать проникновению вируса в системный кровоток, развитию системных коагуляционных нарушений, в том числе и в опорно-двигательном аппарате. Все это создает предпосылки для формирования патологической оси «легкие — суставы», где с увеличением проникновения бактериальных продуктов, таких как LPS, в системный кровоток через гематоальвеолярный барьер происходит усугубление системного воспаления и гиперкоагуляции, что в итоге приводит к нарушениям со стороны костной и хрящевой ткани.

Список литературы / References

1. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия // Ожирение и метаболизм, 2021. Т. 18, № 3. С. 320-326. [Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumelsky E.D., Polovinkina V.V. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and Metabolism*, 2021, Vol. 18, no. 3, pp. 320-326. (In Russ.)]
2. Панин М.А., Петросян А.С., Хаджихараламбус К.Х., Бойко А.В. Остеонекроз головки бедренной кости после COVID-19: серия клинических наблюдений // Травматология и ортопедия России, 2022. Т. 28, № 1. С. 110-117. [Panin M.A., Petrosyan A.S., Hadjicharalambous K.K., Boiko A.V. Avascular Necrosis of the Femoral Head After COVID-19: A Case Series. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2022, Vol. 28, no. 1, pp. 110-117. (In Russ.)]
3. Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю., Энукидзе Г.Г. Прогностическая значимость показателей системной эндотоксинемии в атерогенезе // Физиология человека, 2019. Т. 45, № 5. С. 543-551. [Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu., Enukidze G.G. Prognostic significance of indicators of systemic endotoxemia in atherogenesis. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology*, 2019, Vol. 45, no. 5, pp. 543-551. (In Russ.)]
4. Abeles M., Urman J.D., Rothfield N.F. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. *Arch. Intern. Med.*, 1978, Vol. 138, no. 5, pp. 750-754.
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 383, no. 2, pp. 120-128.
6. Bar-Shavit Z. Taking a toll on the bones: regulation of bone metabolism by innate immune regulators. *Autoimmunity*, 2008, Vol. 41, no. 3, pp. 195-203.
7. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014, Vol. 157 no. 1, pp. 121-141.
8. Beutler B., Rietschel E.T. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 3, no. 2, pp. 169-176.
9. Bhattacharya J., Westphalen K. Macrophage-epithelial interactions in pulmonary alveoli. *Semin. Immunopathol.*, 2016, Vol. 38, no. 4, pp. 461-469.
10. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S.L., Xu H., Najafian B., Deutsch G., Lacy J.M., Williams T., Yarid N., Marshall D.A. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*, 2020, Vol 396, no. 10247, pp. 320-332.
11. Beutler B. Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor. *Curr. Opin. Immunol.*, 2000, Vol. 12, no. 1, pp. 20-26.
12. Chang J., Wang Z., Tang E., Fan Z., McCauley L., Franceschi R., Guan K., Krebsbach P.H., Wang C.Y. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-κB. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, no. 6, pp. 682-689.
13. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A., Bushman F.D., Collman R.G. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, Vol. 184, no. 8, pp. 957-963.
14. Claes L., Recknagel S., Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2012, Vol. 8, no. 3, pp. 133-143.
15. Condon T.V., Sawyer R.T., Fenton M.J., Riches D.W.H. Lung Dendritic Cells at the Innate-Adaptive Immune Interface. *J. Leukoc. Biol.*, 2011 Vol. 90, no. 5, pp. 883-895.
16. Denker B.M., Nigam S.K. Molecular structure and assembly of the tight junction. *Am. J. Physiol.*, 1998, Vol. 274, no.1, pp. F1-F9.

17. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Falkowski N.R., Huffnagle G.B., Curtis J.L. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract. *mBio*, 2017, Vol. 8, no. 1, e02287-16. doi: 10.1128/mBio.02287-16.
18. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Falkowski N.R., Hunter E.M., Ashley S.L., Huffnagle G.B. The lung microbiota of healthy mice are highly variable, cluster by environment, and reflect variation in baseline lung innate immunity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, Vol. 198, no. 4, pp. 497-508.
19. Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M., Konnaris M.A., Piacentini A.N., Edon D.L., Toresdahl B.G., Rodeo S.A., Casey E.K., Mendias C.L. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2020, Vol. 102, no. 14, pp. 1197-1204.
20. Feldman G.J., Mullin J.M., Ryan M.P. Occludin: structure, function and regulation. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2005, Vol. 57, no. 6, pp. 883-917.
21. Flynn A.N., Itani O.A., Moninger T.O., Welsh M.J. Acute regulation of tight junction ion selectivity in human airway epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 9, pp. 3591-3596.
22. Fong E.L., Chan C.K., Goodman S.B. Stem cell homing in musculoskeletal injury. *Biomaterials*, 2011, Vol. 32, no. 2, pp. 395-409.
23. Ghosh S.S., Wang J., Yannie P.J., Ghosh S. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. *J. Endocr. Soc.*, 2020, Vol. 4, no. 2, bvz039. doi: 10.1210/jendso/bvz039.
24. Gollwitzer E.S., Saglani S., Trompette A., Yadava K., Sherburn R., McCoy K.D., Nicod L.P., Lloyd C.M., Marsland B.J. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat. Med.*, 2014, Vol. 20, no. 6, pp. 642-647.
25. Goodman S.B., Pajarinen J., Yao Z., Lin T. Inflammation and Bone Repair: From Particle Disease to Tissue Regeneration. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2019, Vol. 7, 230. doi: 10.3389/fbioe.2019.00230.
26. Goodman SB, Maruyama M. Inflammation, Bone Healing and Osteonecrosis: From Bedside to Bench. *J. Inflamm. Res.*, 2020, Vol. 13, pp. 913-923.
27. Guillot L., Nathan N., Tabary O., Thouvenin G., Le Rouzic P., CorVol H., Amselem S., Clement A. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2013, Vol. 45, no. 11, pp. 2568-2573.
28. Günther J., Seyfritz H.M. The first line of defence: insights into mechanisms and relevance of phagocytosis in epithelial cells. *Semin. Immunopathol.*, 2018, Vol. 40, no. 6, pp. 555-565.
29. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J., Liu X.H., Zhu C.L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, Vol. 58, no. 7, pp. 1116-1120.
30. Herbst T., Sichelstiel A., Schär C., Yadava K., Bürki K., Cahenzli J., McCoy K., Marsland B.J., Harris N.L. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, Vol. 184, no. 2, pp. 198-205.
31. Hippenstiel S., Opitz B., Schmeck B., Suttrop N. Lung epithelium as a sentinel and effector system in pneumonia: molecular mechanisms of pathogen recognition and signal transduction. *Respir. Res.*, 2006, Vol. 7, no. 1, 97. doi: 10.1186/1465-9921-7-97.
32. Holt P.G., Strickland D.H., Wikström M.E., Jahnsen F.L. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 2, pp. 142-152.
33. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, Vol. 336, no. 6086, pp. 1268-1273.
34. Horowitz M.C., Coleman D.L., Flood P.M., Kupper T.S., Jilka R.L. Parathyroid hormone and lipopolysaccharide induce murine osteoblast-like cells to secrete a cytokine indistinguishable from granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Clin. Invest.*, 1989, Vol. 83, no. 1, pp. 149-157.
35. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10223, pp. 497-506.
36. Inada M., Matsumoto C., Uematsu S., Akira S., Miyaura C. Membrane-bound prostaglandin E synthase-1-mediated prostaglandin E2 production by osteoblast plays a critical role in lipopolysaccharide-induced bone loss associated with inflammation. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 3, pp. 1879-1885.
37. Itoh K., Udagawa N., Kobayashi K., Suda K., Li X., Takami M., Okahashi N., Nishihara T., Takahashi N. Lipopolysaccharide promotes the survival of osteoclasts via Toll-like receptor 4, but cytokine production of osteoclasts in response to lipopolysaccharide is different from that of macrophages. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 170, no. 7, pp. 3688-3695.
38. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U., Wei D., Goldfarb K.C., Santee C.A., Lynch S.V., Tanoue T., Imaoka A., Itoh K., Takeda K., Umesaki Y., Honda K., Littman D.R. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, Vol. 139, no. 3, pp. 485-498.
39. Johnson E.R., Matthay M.A. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.*, 2010, Vol. 23, no. 4, pp. 243-252.
40. Katagiri T., Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis.*, 2002, Vol. 8, no. 3, pp. 147-159.
41. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 2011, Vol. 34, no. 5, pp. 637-650.

42. Kong Q., Six D.A., Liu, Q., Gu L., Wang S., Alamuri P., Raetz C.R.H., Curtiss R. Phosphate groups of lipid A are essential for salmonella enterica serovar typhimurium virulence and affect innate and adaptive immunity. *Infect. Immun.*, 2012, Vol. 80, no. 9, pp. 3215-3224.
43. Kong Q., Six D.A., Roland K.L., Liu Q., Gu L., Reynolds C.M., Wang X., Raetz C.R., Curtiss R. 3rd. Salmonella synthesizing 1-dephosphorylated [corrected] lipopolysaccharide exhibits low endotoxic activity while retaining its immunogenicity. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 1, pp. 412-423.
44. Laskin D.L., Sunil V.R., Gardner C.R., Laskin J.D. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2011, Vol. 51, pp. 267-288.
45. Li N., Geng C., Hou S., Fan H., Gong Y. Damage-Associated Molecular Patterns and Their Signaling Pathways in Primary Blast Lung Injury: New Research Progress and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 17, 6303. doi: 10.3390/ijms21176303.
46. Lin T., Pajarinen J., Nabeshima A., Lu L., Nathan K., Jämsen E., Yao Z., Goodman S.B. Preconditioning of murine mesenchymal stem cells synergistically enhanced immunomodulation and osteogenesis. *Stem Cell Res. Ther.*, 2017, Vol. 8, no. 1, 277. doi: 10.1186/s13287-017-0730-z.
47. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, no. 12, pp. 677-686.
48. Maruyama M., Rhee C., Utsunomiya T., Zhang N., Ueno M., Yao Z., Goodman S.B. Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. *Front. Endocrinol.*, 2020, Vol. 11, 386. doi: 10.3389/fendo.2020.00386.
49. Mont M.A., Jones L.C., Hungerford D.S. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2006, Vol. 88 no. 5, pp. 1117-1132.
50. Moreira A.P., Texeira T.F., Ferreira A.B., Peluzio Mdo C., Alfenas Rde C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br. J. Nutr.*, 2012, Vol. 108, no. 5, pp. 801-809.
51. Motomura G., Yamamoto T., Miyanishi K., Yamashita A., Sueishi K., Iwamoto S. Bone marrow fat-cell enlargement in early steroid-induced osteonecrosis – a histomorphometric study of autopsy cases. *Pathol. Res. Pract.*, 2005, Vol. 200, no. 11-12, pp. 807-811.
52. Nakamura H., Fukusaki Y., Yoshimura A., Shiraishi C., Kishimoto M., Kaneko T., Hara Y. Lack of Toll-like receptor 4 decreases lipopolysaccharide-induced bone resorption in C3H/HeJ mice in vivo. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2008, Vol. 23, no. 3, pp. 190-195.
53. Nicod L.P. Lung Defences: An Overview. *Eur. Respir. Rev.*, 2005, Vol. 14, no. 95, pp. 45-50.
54. Pajarinen J., Lin T., Gibon E., Kohno Y., Maruyama M., Nathan K., Lu L., Yao Z., Goodman S.B. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. *Biomaterials*, 2019, Vol. 196, pp. 80-89.
55. Phipps M.C., Huang Y., Yamaguchi R., Kamiya N., Adapala N.S., Tang L., Kim H.K. In vivo monitoring of activated macrophages and neutrophils in response to ischemic osteonecrosis in a mouse model. *J. Orthop. Res.*, 2016, Vol. 34, no. 2, pp. 307-313.
56. Raetz C.R., Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu. Rev. Biochem.*, 2002, Vol. 71, pp. 635-700.
57. Ren L., Zhang R., Rao J., Xiao Y., Zhang Z., Yang B., Cao D., Zhong H., Ning P., Shang Y., Li M., Gao Z., Wang J. Transcriptionally active lung microbiome and its association with bacterial biomass and host inflammatory status. *mSystems*, 2018, Vol. 3, no. 5, e00199-18. doi: 10.1128/mSystems.00199-18.
58. Rezaee F., Georas S.N. Breaking barriers. New insights into airway epithelial barrier function in health and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2014, Vol. 50, no. 5, pp. 857-869.
59. Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U., Mamat U., Schmidt G., Loppnow H., Ulmer A.J., Zähringer U., Seydel U., di Padova F., Schreier M., Brade H. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J.*, 1994, Vol. 8, no. 2, pp. 217-225.
60. Roth M. Fundamentals of chronic inflammatory lung diseases (asthma, COPD, fibrosis). *Ther. Umsch.*, 2014, Vol. 71, no. 5, pp. 258-261. (In German)
61. Rylance J., Kankwatira A., Nelson D.E., Toh E., Day R.B., Lin H., Gao X., Dong Q., Sodergren E., Weinstock G.M., Heyderman R.S., Twigg H.L. 3rd, Gordon S.B. Household air pollution and the lung microbiome of healthy adults in Malawi: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.*, 2016, Vol. 16, no. 1, 182. doi: 10.1186/s12866-016-0803-7.
62. Whiteside S.A., McGinniss J.E., Collman R.G. The lung microbiome: progress and promise. *J. Clin. Invest.*, 2021, Vol. 131, no. 15, e150473. doi: 10.1172/JCI150473.
63. Sato N., Takahashi N., Suda K., Nakamura M., Yamaki M., Ninomiya T., Kobayashi Y., Takada H., Shibata K., Yamamoto M., Takeda K., Akira S., Noguchi T., Udagawa N. MyD88 but not TRIF is essential for osteoclastogenesis induced by lipopolysaccharide, diacyl lipopeptide, and IL-1alpha. *J. Exp. Med.*, 2004, Vol. 200, no. 5, pp. 601-611.
64. Schippers M., Post E., Eichhorn I., Langeland J., Beljaars L., Malo M.S., Hodin R.A., Millán J.L., Popov Y., Schuppan D., Poelstra K. Phosphate Groups in the Lipid A Moiety Determine the Effects of LPS on Hepatic Stellate Cells: A Role for LPS-Dephosphorylating Activity in Liver Fibrosis. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 12, 2708. doi: 10.3390/cells9122708.
65. Seamon J., Keller T., Saleh J., Cui Q. The Pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis*, 2012, Vol. 2012, 601763. doi: 10.1155/2012/601763.
66. Segal L.N., Clemente J.C., Tsay J.C., Koralov S.B., Keller B.C., Wu B.G., Li Y., Shen N., Ghedin E., Morris A., Diaz P., Huang L., Wikoff W.R., Ubeda C., Artacho A., Rom W.N., Serman D.H., Collman R.G., Blaser M.J.,

Weiden M.D. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nat. Microbiol.*, 2016, Vol. 1, 16031. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.31.

67. Simon-Soro A., Sohn M.B., McGinniss J.E., Imai I., Brown M.C., Knecht V.R., Bailey A., Clarke E.L., Cantu E., Li H., Bittinger K., Diamond J.M., Christie J.D., Bushman F.D., Collman R.G. Upper Respiratory Dysbiosis with a Facultative-dominated Ecotype in Advanced Lung Disease and Dynamic Change after Lung Transplant. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2019, Vol. 16, no. 11, pp. 1383-1391.

68. Suda K., Woo J.T., Takami M., Sexton P.M., Nagai K. Lipopolysaccharide supports survival and fusion of preosteoclasts independent of TNF- α , IL-1, and RANKL. *J. Cell. Physiol.*, 2002 Vol. 190, no. 1, pp. 101-108.

69. Sulaiman I., Wu B.G., Li Y., Tsay J.C., Sauthoff M., Scott A.S., Ji K., Koralov S.B., Weiden M., Clemente J.C., Jones D., Huang Y.J., Stringer K.A., Zhang L., Geber A., Banakis S., Tipton L., Ghedin E., Segal L.N. Functional lower airways genomic profiling of the microbiome to capture active microbial metabolism. *Eur. Respir. J.*, 2021, Vol. 58, no. 1, 2003434. doi: 10.1183/13993003.03434-2020.

70. Tian L., Wen Q., Dang X., You W., Fan L., Wang K. Immune response associated with Toll-like receptor 4 signaling pathway leads to steroid-induced femoral head osteonecrosis. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2014, Vol. 15, 18. doi: 10.1186/1471-2474-15-18.

71. Tobiooka H., Tokunaga Y., Isomura H., Kokai Y., Yamaguchi J., Sawada N. Expression of occludin, a tight-junction-associated protein, in human lung carcinomas. *Virchows Archiv*, 2004, Vol. 445, no. 5, pp. 472-476.

72. van der Vaart H., Postma D.S., Timens W., Hylkema M.N., Willemse B.W., Boezen H.M., Vonk J.M., de Reus D.M., Kauffman H.F., ten Hacken N.H. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. *Respir. Res.*, 2005, Vol. 6, no. 1, 22. doi: 10.1186/1465-9921-6-22.

73. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. COVID-19: ACE2centric Infective Disease? *Hypertension*, 2020, Vol. 76, no. 2, pp. 294-299.

74. Weir E.C., Insogna K.L., Horowitz M.C. Osteoblast-like cells secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in response to parathyroid hormone and lipopolysaccharide. *Endocrinology*, 1989, Vol. 124, no. 2, pp. 899-904.

75. Yu K., Ma Y., Li X., Wu X., Liu W., Li X., Shen J., Wang H. Lipopolysaccharide increases IL-6 secretion via activation of the ERK1/2 signaling pathway to up-regulate RANKL gene expression in MLO-Y4 cells. *Cell Biol. Int.*, 2017, Vol. 41, no. 1, pp. 84-92.

76. Zhang R., Chen L., Cao L., Li K.J., Huang Y., Luan X.Q., Li G. Effects of smoking on the lower respiratory tract microbiome in mice. *Respir. Res.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 253. doi: 10.1186/s12931-018-0959-9.

77. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 382, no. 8, pp. 727-733.

Авторы:

Яцков И.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского 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, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Yatskov I.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, 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 Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Заяева А.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Бублей К.В. — ассистент/ординатор кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Zayeva A.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Bublei K.V., Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 14.11.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 14.11.2024
Accepted 23.03.2025