

## НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ И МОНОЦИТАРНЫЕ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

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

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия


Постковидный синдром характеризуется когнитивными и психическими нарушениями, болями в груди и суставах, нарушениями обоняния и вкуса, а также желудочно-кишечными и сердечными расстройствами. Диагностика постковидного синдрома основывается преимущественно на жалобах больных. В настоящее время оптимального метода диагностики не предложено. Целью исследования было сравнить информативность показателей, полученных при традиционном обследовании больных с постковидным синдромом, с уровнем в крови нейтрофильных (НЭЛ) и моноцитарных (МЭЛ) экстраклеточных ловушек. Исследовали нейтрофилы и моноциты, полученные от 21 больного в возрасте 18–59 лет с диагнозом постковидный синдром. Для визуализации и подсчета экстраклеточных ловушек использовали метод флуоресцентной микроскопии с применением флуоресцентного красителя для двуцепочечной ДНК SYBR Green (Evrogen). Клинико-лабораторные показатели не позволяют выявить специфичные для постковидного синдрома изменения. Вместе с тем, постковидный синдром характеризуется воспалительным процессом в сосудистом эндотелии. Лабораторным признаком такого асептического воспаления служат найденные нами в крови НЭЛ в нитевидной форме. Нитевидные структуры НЭЛ обнаружены только у тех больных, которые перенесли COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме. А у больных, перенесших эту инфекцию в тяжелой форме, найдены нитевидные МЭЛ. Результаты исследования демонстрируют, что наиболее информативным диагностическим признаком постковидного синдрома является обнаружение в крови НЭЛ и МЭЛ в нитевидной форме.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, диагностика, нейтрофильные экстраклеточные ловушки, моноцитарные экстраклеточные ловушки, нитевидные формы

**Благодарности:** авторы благодарят за активное сотрудничество всех участвовавших в исследовании пациентов и выражают признательность врачам и медицинским сестрам Диагностического клинического центра № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы.

**Вклад авторов:** Г. В. Порядин, В. Н. Ларина — концепция и дизайн исследования; А. А. Рыжих, Е. А. Стоделова — сбор и обработка материала; Е. А. Стоделова, А. Н. Казимирский — экспериментальные исследования, подготовка иллюстративного материала; М. И. Панина — статистическая обработка материала; А. Н. Казимирский — написание текста; Ж. М. Салмаси, М. И. Панина — редактирование.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 203 от 21 декабря 2021 г.); все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

 **Для корреспонденции:** Александр Николаевич Казимирский  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; alnica10@mail.ru

**Статья получена:** 29.10.2022 **Статья принята к печати:** 25.11.2022 **Опубликована онлайн:** 09.12.2022

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2022.057

## NEUTROPHIL AND MONOCYTE EXTRACELLULAR TRAPS IN THE DIAGNOSIS OF POST-COVID SYNDROME

Salmasi JM, Poryadin GV, Panina MI, Larina VN, Ryzhikh AA, Stodelova EA, Kazimirskaa AN 

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia


Post-COVID syndrome (long covid, post COVID-19 condition) is characterized by cognitive and mental disorders, chest and joint pain, impaired sense of smell and taste, as well as by gastrointestinal and cardiac disorders. The diagnosis of post-COVID syndrome is based mainly on the patients' complaints. To date, no optimal diagnostic method has been proposed. The study was aimed to compare the informative value of the indicators obtained during conventional assessment of patients with post-COVID syndrome and the blood levels of neutrophil (NETs) and monocyte (METs) extracellular traps. The study involved neutrophils and monocytes collected from 21 patients with post-COVID syndrome aged 18–59. Fluorescence microscopy and the SYBR Green (Evrogen) fluorescent dye for double-stranded DNA were used for enumeration and imaging of extracellular traps. Clinical and laboratory indicators make it impossible to identify the changes specific for post-COVID syndrome. At the same time, post-COVID syndrome is characterized by inflammation in the vascular endothelium. The filamentous forms of NETs found in blood are a laboratory feature of such aseptic inflammation. The filamentous forms of NETs have been detected only in those patients who have a history of mild to severe COVID-19, while the filamentous forms of METs have been found in patients having a history of severe infection. The findings show that the detection of the filamentous forms of NETs and METs in blood is the most informative diagnostic feature of post-COVID syndrome.

**Keywords:** post-COVID syndrome, diagnosis, neutrophil extracellular traps, monocyte extracellular traps, filamentous forms

**Acknowledgements:** the authors express their gratitude to all the patients enrolled for their active cooperation and thank the physicians and nurses at the Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Department of Health.

**Author contribution:** Poryadin GV, Larina VN — study concept and design; Ryzhikh AA, Stodelova EA — data acquisition and processing; Stodelova EA, Kazimirskaa AN — experimental studies, preparation of illustrations; Panina MI — statistical data processing; Kazimirskaa AN — manuscript writing; Salmasi JM, Panina MI — editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee at the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol № 203 of 21 December 2021); all patients submitted the informed consent to study participation.

 **Correspondence should be addressed:** Alexander N. Kazimirskaa  
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; alnica10@mail.ru

**Received:** 29.10.2022 **Accepted:** 25.11.2022 **Published online:** 09.12.2022

**DOI:** 10.24075/brsmu.2022.057

Постковидный синдром (постковид, лонг-ковид, Post COVID-19 condition) — это новое малоизученное патологическое состояние. Несмотря на то что точное определение постковидного синдрома отсутствует, наиболее распространенными симптомами, согласно результатам многих исследований, являются слабость и одышка, длящиеся в течение нескольких месяцев после острого COVID-19 [1]. К другим хроническим проявлениям постковида относят когнитивные и психические нарушения, боли в груди и суставах, сердцебиение, миалгию, нарушения обоняния и вкуса, кашель, головную боль, а также желудочно-кишечные расстройства и нарушения сердечно-сосудистой системы [2]. Патогенез постковидного синдрома связан с повреждением большого количества различных клеток и органов, что проявляется целым набором симптомов. Долгосрочные симптомы возникают у пациентов, перенесших COVID-19 и в легкой, и в тяжелой форме. Симптомы перенесенного COVID-19 разнообразны, но их систематизации нет.

Чаще всего постковидный синдром постепенно регрессирует в течение полугода, но у некоторых больных длительное время сохраняются полиорганные нарушения и развиваются осложнения. Диагностика постковидного синдрома субъективна и основана на жалобах больных.

Наиболее часто у большинства больных с самой разнообразной симптоматикой можно наблюдать нарушения в системе гемостаза. Лабораторным подтверждением патологии гемостаза при постковиде служит тест определения D-димера — продукта распада фибрина-полимера, который образуется при ферментативном гидролизе белкового каркаса тромба [3, 4]. Однако D-димер в высоких концентрациях обнаруживают не у всех больных, поэтому он не может служить полноценным и единственным маркером постковидного синдрома. В настоящее время наиболее оптимального метода диагностики, позволяющего выявить информативные патогенетически значимые диагностические критерии постковидного синдрома, не предложено.

В связи с тем, что патогенез постковидного синдрома связан с повреждением клеток, приводящим к развитию воспалительного процесса, было высказано предположение об изменении функциональной активности ведущих клеток воспаления — нейтрофилов и моноцитов. Одним из проявлений участия этих клеток в воспалительном процессе служит образование экстраклеточных ловушек.

Цель исследования состояла в сравнении информативности показателей, полученных при традиционном клинико-лабораторном обследовании больных с постковидным синдромом, с результатами определения в крови нейтрофильных и моноцитарных экстраклеточных ловушек.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 21 амбулаторный пациент в возрасте 18–59 лет (36 [27÷50]). Критерий включения: диагноз постковидный синдром. Группу сравнения (контроль) составили 20 здоровых доноров в возрасте 18–59 лет (38,5 [29÷51,5]) без перенесенной коронавирусной инфекции.

Биохимические показатели крови больных и здоровых доноров определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus 5800 (JP, Olympus Corporation; США) на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ Москвы «ДКЦ № 1 ДЗМ». Исследование проводили

в лаборатории кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России. Все процедуры выполняли в соответствии с принятыми этическими нормами. Помимо традиционных клинико-лабораторных исследований в работе были использованы новые лабораторные методы: определение нейтрофильных и моноцитарных экстраклеточных ловушек.

## Определение содержания нейтрофильных и моноцитарных экстраклеточных ловушек. Получение клеточных фракций

### *Выделение нейтрофилов и моноцитов*

Венозную кровь пациентов помещали в силиконизированную пробирку с ЭДТА для предотвращения свертывания. Для выделения нейтрофилов и моноцитов из венозной крови, обработанной ЭДТА, кровь разводили в 2 раза натрий-фосфатным буферным раствором, pH 7,4, и наслаивали на двойной градиент плотности фиколла-верографина. Плотность верхнего слоя градиента составляет 1,077 г/см<sup>3</sup>, а нижнего — 1,190 г/см<sup>3</sup>. После центрифугирования (1600 об./мин, 30 мин) на границе между градиентами возникает скопление нейтрофилов с чистотой 98–100%, а на поверхности верхнего слоя градиента (1,077) появляется кольцо моноцитов.

Нейтрофилы и моноциты дважды отмывали от примесей фиколла натрий-фосфатным буферным раствором (50 мМ, pH 7,4). Осаждение клеток крови проводили при центрифугировании (1200 об./мин, 15 мин). Выделенные нейтрофилы и моноциты в среде RPMI-1640 использовали в экспериментах по культивированию. Жизнеспособность выделенных нейтрофилов и моноцитов составляла 95 и 99% соответственно.

### *Иммунофлюоресцентное определение нейтрофильных и моноцитарных экстраклеточных ловушек*

Для обнаружения и подсчета нейтрофильных и моноцитарных экстраклеточных ловушек использовали флюоресцентную микроскопию. Методика подробно представлена в заявке на Патент РФ № 2021104936/14(010852).

Результаты выражали в процентах, в виде отношения количества экстраклеточных ловушек к общему числу клеток в поле зрения.

Выявление нейтрофильных и моноцитарных экстраклеточных ловушек осуществляли с использованием флюоресцентного красителя SYBR Green (Evrogen; Россия), специфично взаимодействующего с двухцепочечной ДНК. Подсчет и фоторегистрацию клеток и экстраклеточных структур проводили при увеличении  $\times 700$ .

## Статистическая обработка

Для статистической обработки данных использовали пакет программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc.; США). Результаты представляли с помощью среднего значения (M) и стандартной ошибки (m), при распределении, отличающемся от нормального, — в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей распределения значений показателя (межквартильный размах). Количественные признаки сравнивали с использованием рангового U-критерия Манна–Уитни и дисперсионного анализа

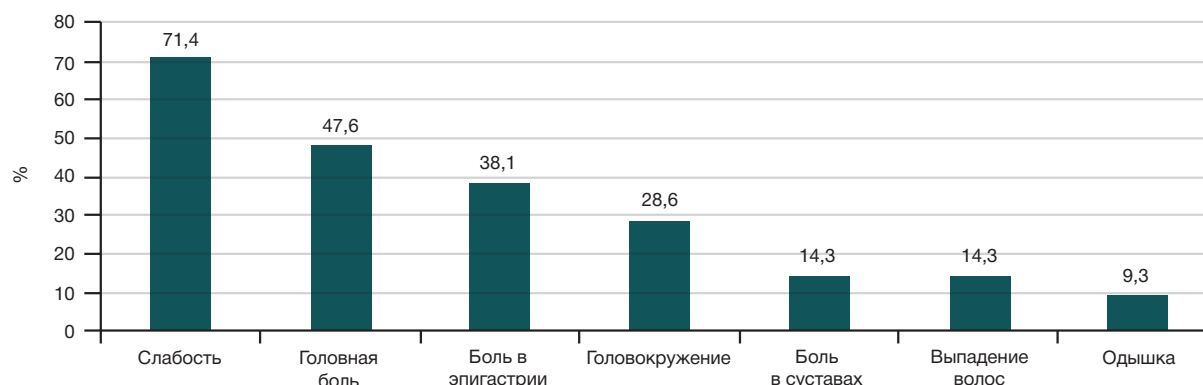


Рис. 1. Встречаемость симптомов у больных с постковидным синдромом к 95-му [89–109] дню от начала заболевания

Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимым при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичный осмотр пациентов основной группы проводили в период с 60 до 119 дня от начала болезни, т. е. спустя 95 [89–109] дней, или 13,6 недель. Возраст больных с

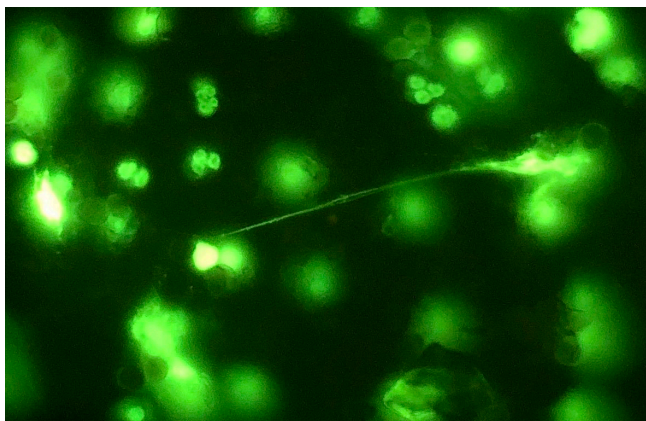
постковидным синдромом составил 36,0 [27,0–50,0] лет, а в группе здоровых доноров — 38,5 [29,0–51,5] лет ( $p = 0,818$ ). Индекс массы тела у больных и здоровых доноров был практически идентичен — 25,0 [22,0–28,7] кг/м<sup>2</sup> и 24,6 [23,3–29,5] кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,783$ ) соответственно.

Легкое течение заболевания в анамнезе имели 11 (52,4%) пациентов, среднетяжелое — 7 (33,3%), тяжелое — 3 (14,3%) пациента. Встречаемость симптомов

Таблица. Лабораторные показатели больных с постковидным синдромом и у здоровых доноров

Показатели	Больные с постковидным синдромом ( $n = 21$ )	Здоровые доноры (контроль) ( $n = 20$ )	Вероятность $p$
	Me [25–75]	Me [25–75]	
Гемоглобин (г/л)	136,0 [127,0–157,0]	133,5 [130,0–147,5]	0,725
Содержание гемоглобина в эритроците (пг)	29,6 [29,0–30,4]	30,7 [30,1–32,0]	0,005
Ширина распределения эритроцитов (%)	13,5 [12,7–14,1]	12,4 [12,1–12,9]	0,015
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	4,7 [4,5–5,1]	4,3 [4,1–4,7]	0,005
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	6,2 [5,7–8,1]	5,5 [4,6–6,8]	0,059
Нейтрофилы ( $10^9/л$ )	3,1 [2,5–4,8]	3,3 [2,2–4,4]	0,583
Лимфоциты ( $10^9/л$ )	2,2 [2,0–2,9]	1,8 [1,3–2,1]	0,001
Эозинофилы ( $10^9/л$ )	0,2 [0,1–0,2]	0,1 [0,1–0,2]	0,0007
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	264,0 [228,0–316,0]	261,0 [221,0–292,0]	0,464
Лейкопения, $n$ (%)	0	3 (15)	0,179
Нейтропения, $n$ (%)	2 (9,5)	1 (5)	0,965
Дефицит витамина Д, $n$ (%)	7 (33,3)	8 (40)	0,658
Повышение D-димера, $n$ (%)	1 (4,8)	2 (10)	0,706
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	5,0 [2,0–10,0]	7,5 [3,5–9,5]	0,57
Витамин Д (нг/мл)	17,3 [14,1–23,3]	23,0 [16,9–36,8]	0,211
Железо (мкмоль/л)	14,4 [9,4–22,9]	18,5 [14,5–24,6]	0,25
Ферритин (нг/мл)	35,4 [17,1–105,4]	97,3 [43,5–191,5]	0,229
Аланинаминотрансфераза (ЕД/л)	25,8 [16,0–43,0]	15,5 [13,0–21,0]	0,007
Аспаратаминотрансфераза (ЕД/л)	22,0 [20,5–27,4]	19,0 [16,0–22,0]	0,028
Гаммаглутамилтранспептидаза (ЕД/л)	33,0 [33,0–51,8]	15,5 [11,5–30,5]	0,031
Щелочная фосфатаза (ЕД/л)	213,5 [128,9–834,0]	58,0 [53,0–76,5]	0,018
Холестерин (ммоль/л)	5,3 [4,6–5,9]	5,4 [5,1–5,9]	0,612
Липопротеиды низкой плотности (ммоль/л)	3,4 [2,3–3,5]	3,1 [2,6–3,8]	0,719
Калий (ммоль/л)	4,7 [4,4–4,9]	5,0 [4,6–5,1]	0,328
Мочевая кислота (мкмоль/л)	332,0 [277,0–465,0]	285,0 [213,5–345,5]	0,114
Мочевина (ммоль/л)	4,7 [3,9–6,6]	4,0 [3,5–5,1]	0,116
Креатинин (мкмоль/л)	75,5 [64,5–80,5]	70,0 [54,0–82,5]	0,292
Тиреотропный гормон (мМЕ/л)	1,5 [1,1–1,8]	2,0 [1,2–2,7]	0,177
Глюкоза (ммоль/л)	5,2 [5,1–5,8]	4,6 [4,4–4,8]	0,0007
Д-димер (мкг/л)	235,0 [190,0–300,0]	247,5 [192,0–361,5]	0,831

Примечание: Me — медиана показателя; [25–75] — межквартильный размах.



**Рис. 2.** Нейтрофильные экстраклеточные ловушки у больных с постковидным синдромом в форме одиночных волокон ДНК, выходящих из ядра нейтрофила

COVID-19 к 95-му [89–109] дню болезни представлена на рис. 1. В среднем один пациент имел 1–6 симптомов ( $2,4 \pm 1,1$ ).

У обследованных нами больных с постковидным синдромом чаще всего возникали слабость, головная боль, боль в эпигастрии и головокружение (рис. 1). Реже больные жаловались на выпадение волос и одышку. В других работах по исследованию симптоматики больных с постковидным синдромом наиболее часто были зарегистрированы слабость, миалгии, головные боли и симптомы вегетативных нарушений. Можно предположить, что такая клиническая картина наиболее характерна для постковидного синдрома. Симптомокомплекс не требует специфического лечения и, возможно, обусловлен микроангиопатиями и повреждением эндотелия сосудов.

Лабораторные показатели больных с постковидным синдромом в сравнении с показателями здоровых доноров представлены в таблице.

Таким образом, у больных с постковидным синдромом, по сравнению с группой контроля, обнаружены некоторое относительное увеличение количества эритроцитов, лимфоцитов и эозинофилов в периферической крови, повышение активности печеночных ферментов, увеличение концентрации глюкозы в плазме крови. Несмотря на то что изменения показателей больных не выходили за пределы референсных значений, они явно не случайны. На наш взгляд, относительное увеличение количества эритроцитов в крови больных, перенесших COVID-19, связано с гипоксией, сопутствовавшей заболеванию.

Увеличение активности трансаминаз и повышение уровня глюкозы в крови могут быть связаны с умеренным поражением гепатоцитов.

Подтверждением этого предположения является и факт повышения активности ферментов гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Наблюдаемое умеренное повышение содержания в крови эозинофилов и лимфоцитов, на наш взгляд, отражает истощение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в процессе перенесения COVID-19, что приводит к некоторому снижению концентрации кортизола в крови обследованных пациентов. Уровень D-димера у них практически не изменен, что объясняется отсутствием или слабо выраженным процессом тромбообразования.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клинико-лабораторные показатели, представленные в таблице, в целом не позволяют выявить характерные



**Рис. 3.** Моноцитарные экстраклеточные ловушки у больных с постковидным синдромом в форме одиночных волокон ДНК, выходящих из ядра клетки

для постковидного синдрома специфические изменения. Вместе с тем известно, что для постковидного синдрома характерен выраженный воспалительный процесс в сосудистом эндотелии [5]. Лабораторным признаком такого асептического воспаления служит выявление в крови нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ) в нитевидной форме [6]. Примечательно, что эти нитевидные структуры выявляются только у тех больных, которые перенесли заболевание в легкой и среднетяжелой форме (рис. 2). У переболевших в легкой форме количество НЭЛ составило  $6,55 \pm 0,94\%$  ( $p < 0,05$ ), в среднетяжелой форме —  $0,86 \pm 0,51\%$  ( $p < 0,05$ ). МЭЛ у больных этих групп не обнаружены.

У больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, НЭЛ не были выявлены. Тем не менее, продукты деградации ДНК — внеклеточные пуриновые азотистые основания найдены и у больных, переболевших в тяжелой форме [7]. Мы предположили наличие, а затем и обнаружили у таких больных МЭЛ в нитевидной форме (рис. 3). Содержание МЭЛ у этих больных было невысоким и составило  $1,01 \pm 0,71\%$  ( $p < 0,05$ ).

Ферментативная деградация волокон ДНК вызывает появление факторов вторичной альтерации — внеклеточных пуриновых азотистых оснований, способных повреждать клетки центральной нервной системы (ЦНС) и внутренних органов и поддерживать, таким образом, асептическое воспаление. Причем у больных с постковидным синдромом экстраклеточные ловушки в нитевидной форме и увеличенное количество внеклеточных пуриновых азотистых оснований регистрировали на протяжении продолжительного времени (три месяца и более). Мы полагаем, что повышенное количество внеклеточных пуриновых азотистых оснований — это наиболее существенный фактор патогенеза постковидного синдрома, который необходимо ограничивать, чтобы избежать повреждения эндотелия, клеток ЦНС и внутренних органов. Источником этих повреждающих молекул (факторов вторичной альтерации) служат нитевидные структуры, происходящие из нейтрофилов и моноцитов. Следовательно, эффективная терапия должна быть направлена на ограничение формирования нейтрофильных и моноцитарных экстраклеточных ловушек у больных с постковидным синдромом.

В настоящее время продуцируемые нейтрофилами экстраклеточные структуры (НЭЛ) большинство исследователей определяют как сетевидные и считают, что нейтрофилы формируют только эти сетевидные образования. Однако это не так. Мы впервые выявили

зависимость морфологии нейтрофильных экстраклеточных ловушек от вида воспаления и нашли, что НЭЛ в нитевидной форме характерны только для асептического воспаления [6]. А сетевидные НЭЛ возникают только при благоприятном течении инфекционного воспалительного процесса [6]. Сетевидная структура НЭЛ имеет особое физиологическое значение, поскольку она функционально активна. Волокна такой сети захватывают патогены и гибнущие инфицированные клетки организма, а затем осуществляют ретракцию [8]. Моноциты/макрофаги поглощают и гидролизуют сеть вместе с патогенами и остатками погибших клеток организма. НЭЛ в нитевидной форме не способны к такой реакции и служат источником факторов вторичной альтерации — внеклеточных пуриновых азотистых оснований. Более того, действие аденина, высвобождающегося в больших количествах при ферментативном гидролизе волокон ДНК, ингибирует активность Т-лимфоцитов и может вызвать формирование вторичного иммунодефицита. По результатам настоящего

исследования можно сделать заключение, что наиболее характерным информативным диагностическим признаком постковидного синдрома является обнаружение в крови нейтрофильных и моноцитарных ловушек в нитевидной форме.

## ВЫВОДЫ

Диагностическим признаком постковидного синдрома являются нейтрофильные и моноцитарные экстраклеточные ловушки в нитевидной форме. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки в нитевидной форме обнаружены у больных с постковидным синдромом, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах. У больных с постковидным синдромом, переболевших в тяжелой форме, нейтрофильные экстраклеточные ловушки не были обнаружены, но в крови присутствуют моноцитарные экстраклеточные ловушки в нитевидной форме.

## Литература

1. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53 (10): 737–54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
2. Tirelli U, Taibi R, Chirumbolo S. Post COVID syndrome: a new challenge for medicine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (12): 4422–5. DOI: 10.26355/eurrev\_202106\_26154.
3. Song X, Ji J, Reva B, Joshi H, Calinawan AP, Mazumdar M, Wisnivesky JP, et al. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. *ERJ open research*. 2021; 7 (3): 18. DOI: 10.1183/23120541.00018-2021.
4. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (4): 1064–70. DOI: 10.1111/jth.15267.
5. Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.
6. Казимирский А. Н., Салмаси Ж. М., Порядин Г. В., Панина М. И. Новые возможности диагностики и исследования патогенеза различных видов воспаления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66 (2): 34–42. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.34-42.
7. Казимирский А. Н., Салмаси Ж. М., Порядин Г. В., Панина М. И., Ларина В. Н., Рыжих А. А. Постковидный синдром ассоциирован с повышением внеклеточных пуриновых оснований и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21 (2): 41–47. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-41-47.
8. Кукес И. В., Салмаси Ж. М., Терновой К. С., Казимирский А. Н., Ободзинская Т. Е., Лим В. Г., и др. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. *Медицинский Совет*. 2021; (12): 72–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-72-88.

## References

1. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53 (10): 737–54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
2. Tirelli U, Taibi R, Chirumbolo S. Post COVID syndrome: a new challenge for medicine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (12): 4422–5. DOI: 10.26355/eurrev\_202106\_26154.
3. Song X, Ji J, Reva B, Joshi H, Calinawan AP, Mazumdar M, Wisnivesky JP, et al. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. *ERJ open research*. 2021; 7 (3): 18. DOI: 10.1183/23120541.00018-2021.
4. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (4): 1064–70. DOI: 10.1111/jth.15267.
5. Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.
6. Kazimirskii AN, Salmasi JM, Poryadin GV, Panina MI. Novye vozmozhnosti diagnostiki i issledovaniya patogeneza razlichnykh vidov vospaleniya. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. 2022; 66 (2): 34–42. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.34-42. Russian.
7. Kazimirskii AN, Salmasi JM, Poryadin GV, Panina MI, Larina VN, Ryzhikh AA. Postkovidnyj sindrom associirovan s povysheniem vnekletochnykh purinovykh osnovanij i nejtrofil'nykh ehkstrakletochnyx lovushek v plazme krovi. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2022; 21 (2): 41–47. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-41-47. Russian.
8. Kukes IV, Salmasi JM, Ternovoy KS, Kazimirskii AN, Obodzinskaya TE, Lim VG, i dr. Predposylki k sozdaniyu atlasa postkovidnogo vospaleniya kak sposoba personalizirovannoj farmakoterapii, a takzhe prognozirovaniya i preduprezhdeniya organnykh i sistemnykh disfunkcij. *Medicinskij Sovet*. 2021; (12): 72–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-72-88. Russian.