

ИЗМЕНЕНИЕ LIF И SLIFR В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ (НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ГРИПП) У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

О. А. Радаева¹✉, А. С. Симбирцев², Ю. А. Костина¹, М. С. Искандярова¹, Е. В. Негоднова¹, Г. А. Солодовникова¹, В. В. Еремеев¹, К. А. Красноглазова¹, И. О. Бабушкин¹

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

На сегодняшний день актуален анализ риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Показана значимость лейкопения-ингибирующего фактора (LIF) и его растворимого рецептора (sLIFr) в прогрессировании ГБ и актуальность циркадианных подходов в оценке вклада провоспалительных цитокинов в патогенез острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Целью исследования было сопоставить изменения уровня LIF и sLIFr в период реконвалесценции после COVID-19 и гриппа у больных с ГБ II стадии, выделить значимые особенности для формирования ОНМК и проанализировать связи с циркадианными ритмами. Исследование проводили в четыре этапа ($n = 180$; возраст 55–60 лет): (1) за 6–8 месяцев до COVID-19; (2–3) на 10–14-й дни после первичного и повторного COVID-19; (4) на 10–14-й после гриппа. На каждом этапе определяли уровни LIF и sLIFr в крови иммуноферментным методом в 7.00–8.00 ч и 19.00–20.00 ч, 12 пациентам на четырех этапах — в 7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч в течение трех суток. Показано, что у пациентов с ГБ уровень LIF и sLIFr повышен во всех временных точках по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$) и заметно увеличен в 19.00–20.00 ч ($p < 0,001$). При анализе связи циркадианных ритмов и содержания LIF, sLIFr в крови пациентов с ГБ II стадии после COVID-19 и гриппа определены схожие изменения в виде более выраженного увеличения в 19.00–20.00 ч уровня sLIFr (данные ROC-анализа продемонстрировали предикторную ценность в отношении развития ОНМК в течение года после COVID-19 при повышении в 19.00–20.00 ч до значений более 7100 пг/мл). Выявленные принципы актуализируют дальнейшее изучение эффектов комплекса LIF/sLIFr при прогрессировании ГБ после острых инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, LIF, sLIFr, циркадианные ритмы, SARS-CoV-2, грипп

Финансирование: поддержано грантом РФФИ «Анализ изменения циркадианных ритмов синтеза цитокинов в крови пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией как предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений», № 23-25-00147.

Вклад авторов: О. А. Радаева — дизайн исследования, анализ результатов, оформление рукописи; А. С. Симбирцев — формулирование цели исследования, редактирование; Ю. А. Костина — лабораторные исследования, оформление рукописи; М. С. Искандярова — работа с литературой, редактирование; Е. В. Негоднова — работа с литературой, наблюдение за пациентами; Г. А. Солодовникова — статистическая обработка; В. В. Еремеев — редактирование; К. А. Красноглазова, И. О. Бабушкин — статистическая обработка данных за 6 месяцев наблюдения.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом МГУ имени Н. П. Огарева (протокол № 12 от 14 декабря 2008 г., дополнительный протокол № 85 от 27 мая 2020). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Александровна Радаева
ул. Ульянова, д. 26а, г. Саранск, 430032, Россия; radaevamed@mail.ru

Статья получена: 28.11.2024 **Статья принята к печати:** 18.02.2025 **Опубликована онлайн:** 26.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.005

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

LIF AND SLIFR ALTERATIONS DURING RECONVALESCENCE (NOVEL CORONAVIRUS INFECTION, INFLUENZA) IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Radaeva OA¹✉, Simbirteev AS², Kostina YuA¹, Iskandiarova MS¹, Negodnova EV¹, Solodovnikova GA¹, Eremeev VV¹, Krasnoglazova KA¹, Babushkin IO¹

¹ National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Today, the analysis of the risk of developing cardiovascular complications in patients with essential hypertension (EH) following recovery from novel coronavirus infection (COVID-19) is relevant. The value of leukemia inhibitory factor (LIF) and its soluble receptor (sLIFr) in EH progression has been shown, along with the relevance of circadian approaches to assessment of the contribution of pro-inflammatory cytokines to the pathogenesis of acute cerebrovascular accidents (CVA). The study aimed to compare alterations of the LIF and sLIFr levels during reconvalescence after COVID-19 and influenza in patients with stage II EH, to determine the features that are important for the development of acute CVA, and to analyze the associations with circadian rhythms. The study was conducted in four phases ($n = 180$; age 55–60 years): (1) 6–8 months before COVID-19; (2–3) on day 10–14 after primary or recurrent COVID-19; (4) on day 10–14 after influenza. In each phase blood levels of LIF and sLIFr were determined by enzyme immunoassay at 7.00–8.00 h and 19.00–20.00 h, in 12 patients in four phases — at 7.00–8.00 h, 12.00–13.00 h, 19.00–20.00 h, 23.00–1.00 h throughout three days. It has been demonstrated that patients with EH show elevated LIF and sLIFr levels relative to healthy individuals in all time points ($p < 0.001$) and significantly elevated levels at 19.00–20.00 h ($p < 0.001$). The analysis of the relationship between circadian rhythms and blood levels of LIF, sLIFr in patients with stage II EH post COVID-19 and influenza has revealed similar changes in the form of the larger increase in sLIFr levels at 19.00–20.00 h (the ROC analysis data has shown predictive value for developing acute CVA within a year after COVID-19 in cases of the value increase above 7100 pg/L at 19.00–20.00 h). The principles revealed actualize further investigation of the effects of the LIF/sLIFr complex associated with the EH progression after acute infectious diseases.

Keywords: essential hypertension, LIF, sLIFr, circadian rhythms, SARS-CoV-2, influenza

Funding: the study was supported by the RSF grant "Analysis of changes in circadian rhythms of cytokine synthesis in the blood of patients with essential arterial hypertension as a predictor of the development of cardiovascular complications", No. 23-25-00147.

Author contribution: Radaeva OA — developing the study design, analysis of the results, manuscript formatting; Simbirteev AS — phrasing of the aim of the study, manuscript editing; Kostina YuA — laboratory testing, manuscript formatting; Iskandiarova MS — literature review, manuscript editing; Negodnova EV — literature review, patient follow-up; Solodovnikova GA — statistical data processing; Eremeev VV — manuscript editing; Krasnoglazova KA, Babushkin IO — statistical processing of the 6-month follow-up data.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Ogarev Mordovia State University (protocol No. 12 dated 14 December 2008, additional protocol No. 85 dated 27 May 2020). The informed consent was submitted by all patients. Biomaterial (blood) was collected for further testing considering provisions of the WMA Declaration of Helsinki (2013) and the protocol of the Convention on Human Rights and Biomedicine developed by the Council of Europe (1999) considering supplementary protocol of the Convention on Human Rights and Biomedicine in the field of biomedical research (2005).

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga A. Radaeva
Ulyanov, 26a, Saransk, 430032, Russia; radaevamed@mail.ru

Received: 28.11.2024 **Accepted:** 18.02.2025 **Published online:** 26.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.005

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Лейкемия-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor, LIF) является представителем семейства интерлейкина 6 (IL6) и обладает широкими плеотропными эффектами за счет взаимодействия как с классическим рецептором IL6 — gp130, так и собственным мембранным рецептором, представленным на кардиомиоцитах, нейронах, эндотелиальных клетках и др. [1]. Роль его растворимого рецептора sLIFr остается спорной, так как описываются и его антагонистические и агонистические связи с LIF. Представлены данные о корреляции уровней LIF/sLIFr с продуктами метаболизма оксида азота (асимметричного и симметричного диметиларгинина (ADMA, SDMA) и др.), что значимо в патогенезе гипертонической болезни (ГБ) [2]. Новой задачей стал поиск факторов, ассоциированных с развитием осложненной у пациентов с ГБ в постковидном периоде, что определило введение новых компонентов в дизайн исследования цитокиновых механизмов прогрессирования ГБ. На сегодняшний день ограничено число данных об изменениях связей цитокиновых механизмов регуляции иммунного ответа с циркадианными ритмами человека под воздействием возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе вирусов [3]. В то же время уже с 1995 г. продемонстрирована связь введения вакцин и циркадианных ритмов синтеза цитокинов с указанием значимости индивидуальных особенностей пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями [4]. Российская научная школа хронобиологии имеет длительную историю фундаментальных исследований [5, 6]. Актуальность представленной в статье комплексной проблематики подтверждается и данными обзора, опубликованного в 2024 г., подчеркивающими значимость изучения циркадианного контроля иммуно-сосудистых взаимодействий как в нормальном состоянии, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях [7]. Циркадианные ритмы влияют как на иммунную, так и на сосудистую составляющие этих взаимодействий, в первую очередь, посредством регуляции цитокинов хемотаксиса, адгезии их рецепторов на иммунных и эндотелиальных клетках, что особенно значимо при ГБ. Учитывая ранее полученные данные о связи изменений уровней в крови LIF и sLIFr с концентрациями продуктов метаболизма оксида азота в постковидном периоде у пациентов с ГБ [2, 8], данные коллег о значимости циркадианных подходов в оценке вклада провоспалительных цитокинов в патогенез и исход острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [9], а также информацию о топической презентации мембранных рецепторов LIF на нейронах и эндотелиальных клетках [1], мы сделали предположение о значимости зависимости изменения циркадианных ритмов синтеза цитокинов в патогенезе ГБ. Цель исследования — сопоставить изменения содержания LIF и sLIFr в крови в период реконвалесценции после перенесенного первичного и повторного COVID-19, а также гриппа у больных с ГБ II стадии, выделить иммунопатогенетически значимые особенности для формирования ОНМК и провести анализ связи с циркадианными ритмами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии Медицинского института ФГБОУ ВО МГУ имени Н. П. Огарева, клиническую часть с набором пациентов проводили в ГБУЗ РМ «РКБ имени С. В. Каткова», сосудистом центре ГБУЗ РМ № 4 в период с 2019 по

2020 г. и дальнейшим наблюдением в 2020–2024 гг. с учетом места проживания пациента.

Дизайн исследования

Работа включала несколько этапов формирования группы, в результате чего 12 пациентам из 180 изначально включенных с ГБ II стадии был проведен многократный динамический забор крови для изучения в течение суток связи изменения уровня цитокинов в крови (LIF, sLIFr) с циркадианными биологическими ритмами (рис. 1).

Этап 1. Декабрь 2019 г. — январь–март 2020 г. (до пандемии)

Был проведен набор 180 пациентов с ГБ II стадии (80 женщин и 100 мужчин) для определения утренних (7.00–8.00 ч) и вечерних (19.00–20.00 ч) концентраций LIF, sLIFr, а у 40 пациентов из этой группы определяли в крови уровень цитокинов в четырех временных точках (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч) в течение трех суток.

Этап 2. Май — ноябрь 2020 г. (период циркуляции штамма Wuhan-Hu-1)

У 68 человек (30 женщин и 38 мужчин) из 180 пациентов, включенных в исследование на этапе 1, был проведен анализ утренних и вечерних концентраций того же ряда цитокинов, а у 27 пациентов (10 женщин и 17 мужчин) из 68 человек — содержания в крови цитокинов в четырех временных точках (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч) в течение трех суток на 10–14-й дни реконвалесценции после первичного COVID-19 с фиксацией развития сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, ТНМК, ИМ). Методом телефонного опроса подтверждали случаи ОНМК, ТНМК на основе медицинской документации в течение последующего года наблюдения и выделяли статистически независимые предикторы развития ОНМК/ТНМК и ИМ (из 68 пациентов 11 больных перенесли ОНМК и ТНМК, два пациента ИМ, при этом все 68 пациентов характеризовались по шкале SCORE2-OP, сопоставимым с высоким риском развития фатальных и нефатальных сосудистых осложнений).

Этап 3 — 2022–2023 гг. (циркуляция штамма омикрон)

У 24 пациентов (из 27 участников этапа 2, имеющих ГБ II стадии и данные о содержании в крови цитокинов в течение трех суток) определяли содержание в крови цитокинов в четырех временных точках (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч) в течение трех суток на 10–14-й дни реконвалесценции после повторного COVID-19.

Этап 4. Декабрь 2023 г. — март 2024 г. (период повышения заболеваемости гриппом)

У 12 пациентов из 24 больных с ГБ II стадии, обследованных на этапе 3, определяли содержания в крови цитокинов в четырех временных точках (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч) в течение трех суток на 10–14-й дни реконвалесценции после перенесенного гриппа (тип А).

Характеристика пациентов

Общеклиническая характеристика пациентов в период наблюдения подтверждает высокую степень сопоставимости

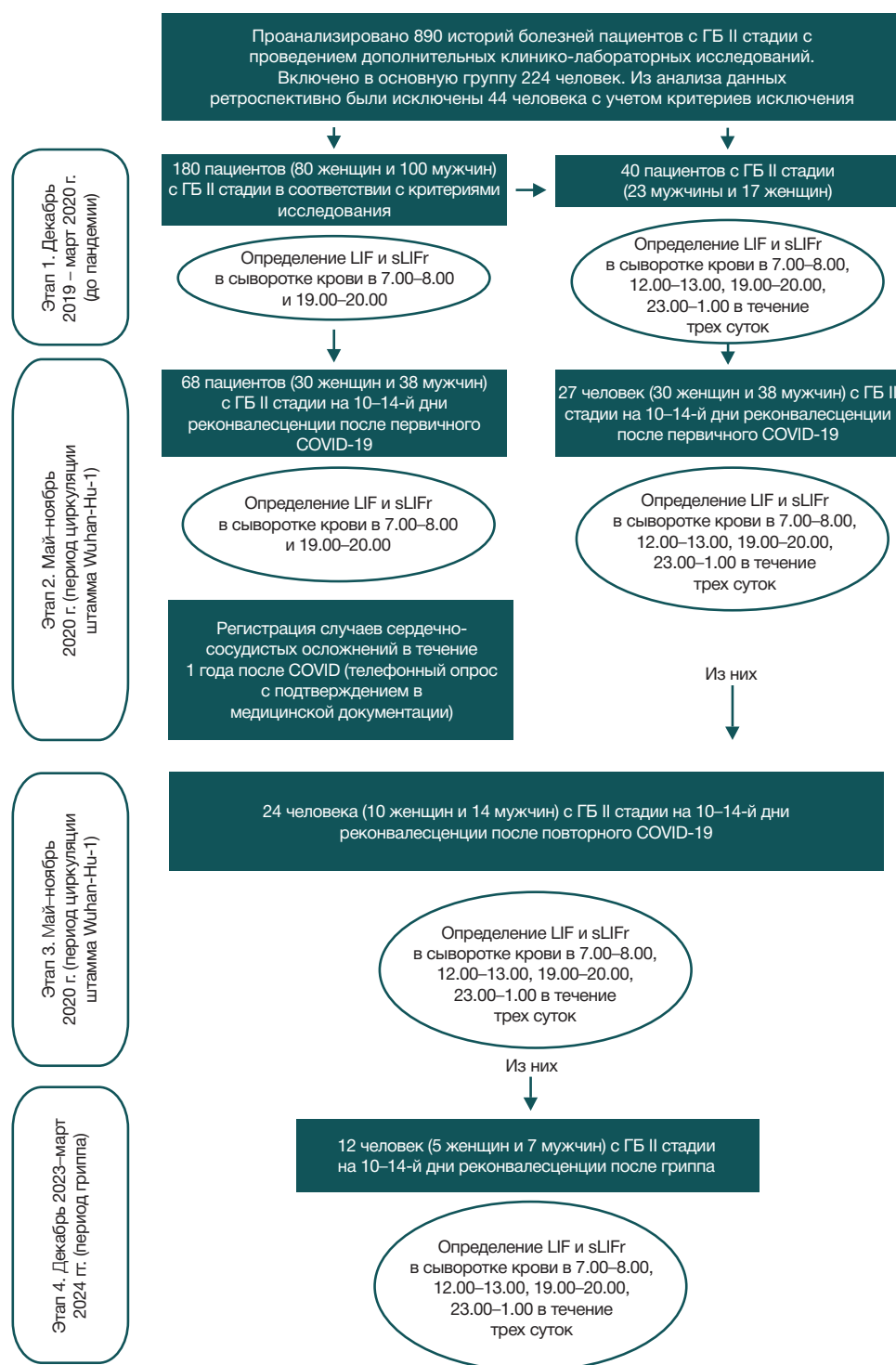


Рис. 1. Дизайн исследования

больных, включенных в исследование по уровням систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), среднего за ночные часы значения систолического артериального давления (САД_н) и диастолического артериального давления (ДАД_н); индексу массы тела (ИМТ), уровням липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина, креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), глюкозы (см. приложение).

Группа контроля включала шесть сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц (три женщины и трое мужчин), сформированная из 32 здоровых лиц, включенных

параллельно с группой пациентов с ГБ на этапе 1 для дальнейшего прохождения четырех этапов наблюдения.

Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции; у пациентов отмечалось среднетяжелое течение, пневмония (КТ I-II). Применяли следующие сопоставимые схемы терапии (исследователи не влияли на назначение терапии):

– первичное инфицирование SARS-CoV-2 (2020 г.); дексаметазон 16 мг/сут. со снижением, азитромицин 1500 мг/сут., гепарин натрия 10 000 МЕ/сут.;

– повторное инфицирование COVID-19 (2022–2023 гг.; среднетяжелое течение, пневмония (КТ I–II)): молнупиравир 1600 мг/сут. со 2–3-го дня клинических проявлений в соответствии с инструкцией к препарату; парацетамол для снижения температуры до 1000 мг/сут.;

– грипп (2023–2024 гг.; диагноз выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гриппа у взрослых 2022 г. с подтверждением лабораторными методами: иммунохроматографического экспресс-исследования носоглоточного мазка на вирусы гриппа А и В с подтверждением молекулярно-генетическим методом): осельтамивир 75 мг 2 раза день не позднее трех суток после первых клинических проявлений в дозировке, указанной в инструкции к препарату; парацетамол для снижения температуры до 1000 мг/сут.

Критерии включения пациентов в исследование 2019–2020 гг. (этап 1)

Критерии включения: ГБ II стадии; длительность ГБ составляет 10 лет; сопоставимая гипотензивная терапия (иАПФ + тиазидный/тиазидоподобный диуретик); возраст 55–60 лет; концентрации показателей липидного обмена: общего холестерина — не более 5,0 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности — не более 3,0 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности — более 1,0 ммоль/л, триглицеридов — не более 1,7 ммоль/л, толщина слоя интима медиа сонной артерии — не более 0,9 мм, уровень глюкозы — не более 5,5 мг/дл, ИМТ — не более 30 кг/м²; сопоставимые характеристики режима дня (сон с 23.00 ч до 6.00 ч, последний прием пищи в 20.00 ч, отсутствие нарушения сна и приема снотворных средств и/или препаратов, содержащих мелатонин (оценку данных характеристик проводил врач-невролог); подписание пациентом информированного согласия.

Дополнительные критерии, определяющие включение больных с ГБ II стадии и здоровых в исследование в 2022–2024 гг. в рамках формирования основной группы с анализом циркадианных зависимостей содержания LIF и sLIFr в крови: введение двух доз вакцины Гам-КОВИД-ВАК в 2021 г.

Критерии невключения в 2019 г. и 2020–2024 гг. (общие)

Критерии невключения: сахарный диабет 1-го или 2-го типа, заболевания аллергического/аутоиммунного характера, хронические инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В и С), психические заболевания, симптоматическая артериальная гипертензия, курение; неготовность к долгосрочному обследованию; прием антигипертензивных препаратов, помимо иАПФ и/или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (только для группы с ГБ II стадии).

Критерии исключения

Критерии исключения были общими: назначение антигипертензивных препаратов помимо иАПФ и/или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (только для группы с ГБ II стадии), развитие ОНМК, ТНМК, ИМ и других состояний, определяющих формирование III стадии ГБ, диагностирование аутоиммунной патологии в период наблюдения, потеря контакта с пациентом. Критерии исключения обосновали формирование группы из 180 пациентов, соответствующих критериям исследования в течение всего периода наблюдения.

Процедура забора крови

Время забора крови — 7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч). Цитокины LIF и sLIFr были выделены в данной работе на основании результатов научных исследований о циркадианных закономерностях синтеза цитокинов человека и ранее проведенных собственных исследований по изучению цитокин-опосредованных механизмов патогенеза ГБ [6].

Забор крови осуществляли с использованием систем Вакутайнер (BD Vacutainer, США) (прием пищи происходил не менее чем за 4 ч). В течение 15 мин проводили центрифугирование крови при 1500–2000 об./мин. Сыворотку отделяли и хранили при температуре –30 °С не более 30 сут. в промаркированных пробирках. От забора крови до процедуры ее заморозки выдерживали время 60 мин. Анализ осуществлял сертифицированный специалист на иммуноферментном анализаторе «Personal Lab TM» (Adaltis, Италия). Для регистрации в сыворотке крови уровней LIF и sLIFr использовали следующие тест-системы: LIF (eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Austria)) — аналитическая чувствительность тест-системы составляет 0,66 пг/мл, интервал детекции — 0,66–200 пг/мл; sLIFr (eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Austria)) — аналитическая чувствительность тест-системы — 0,052 нг/мл, интервал детекции — 0,052–5 нг/мл.

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки результатов применяли две программы с учетом поставленных задач StatTech v. 2.8.8 («Статтех», Россия) и Stat Soft Statistica 10.0 (США). При количестве пациентов менее 50 (группы с оценкой шести циркадианных точек) нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка; при количестве пациентов более 50 человек (группы с оценкой двух временных точек) — критерий Колмогорова–Смирнова. Далее количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Сравнение двух несвязанных групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий, выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение двух несвязанных групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Для связанных выборок (сравнение показателей в динамике у 12 пациентов с ГБ, а также изменения у шести здоровых) применяли критерий Уилкоксона. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам этапа 1 исследования, включающего данные 180 пациентов с ГБ II стадии и 32 человека группы здоровых (анализировали показатели в 7.00–8.00 ч и 19.00–20.00 ч), было показано, что пациенты с ГБ II имеют более высокие ($p < 0,001$) уровни LIF и sLIFr в 7.00–8.00 ч и в 19.00–20.00 ч (табл. 1) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2). При этом у пациентов с ГБ регистрируется достоверный рост LIF и sLIFr в крови к 19.00–20.00 ч по сравнению с данными, полученными в 7.00–8.00 ч (на 65% (95% ДИ — [43–87]%) и 71,3% (95% ДИ — [52,8–82,1]%) соответственно; $p < 0,001$), табл. 1). У лиц без ГБ изменения уровня LIF и sLIFr в течение дня не зарегистрировано (табл. 2).

На втором этапе исследования у 68 пациентов с ГБ II стадии и 28 пациентов без ГБ из группы этапа 1 повторно проанализированы уровни LIF и sLIFr в крови на 10–14-й дни периода ранней реконвалесценции после перенесенного первичного COVID-19 (табл. 1). У пациентов с ГБ количественные различия уровней LIF между периодами до SARS-CoV-2 инфицирования и ранней реконвалесценцией не определены ($p > 0,05$). Зафиксированы более высокие концентрации sLIFr в крови больных с ГБ II стадии в 19.00–20.00 ч с ростом на 92% [83–121]%, при сопоставлении с данными в 7.00–8.00 ч; процент роста в вечернее время выше, чем до пандемии ($p < 0,01$) (табл. 1). У лиц без ГБ отличий от доковидного периода в количественных показателях уровней LIF и sLIFr не выявлено ($p > 0,05$), при этом сохранены отклонения от результатов у пациентов с ГБ, зарегистрированных до SARS-CoV-2 инфицирования.

В рамках этапа 2 было также начато наблюдение за развитием сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, ТНМК и ИМ) у 68 больных с ГБ II стадии в течение года после перенесенного первичного COVID-19 и последующее ретроспективное сопоставление с утренними и вечерними концентрациями LIF и sLIFr на 10–14-й дни периода реконвалесценции после первичного COVID-19 (табл. 3). При анализе уровня sLIFr в 7.00–8.00 ч в зависимости от развития ОНМК в течение года после COVID-19 не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,051$) (использовали U -критерий Манна–Уитни). При анализе уровня sLIFr в 19.00–20.00 ч на 10–14-й дни периода ранней реконвалесценции после перенесенного первичного COVID-19 (штамм Wuhan-Hu-1) в зависимости

от развития ОНМК и ТНМК в течение последующего года были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (использовали t -критерий Стьюдента) (табл. 3). Уровни LIF в 7.00–8.00 ч и 19.00–20.00 ч у пациентов в зависимости от развития ОНМК или ТНМК в последующий год не отличались ($p > 0,05$). При оценке зависимости вероятности развития ОНМК или ТНМК от уровня содержания в сыворотке периферической крови sLIFr в 19.00–20.00 ч на 10–14-й дни постковида при применении ROC-анализа нами была построена кривая (рис. 2) (значение $0,842 \pm 0,074$ соответствует площади под построенной кривой с 95% ДИ: 0,697–0,987; $p < 0,001$). Критический уровень повышения sLIFr в крови больных с ГБ II стадии в период ранней реконвалесценции после перенесенного COVID-19 при оценке в 19.00–20.00 ч составил 7100 пг/мл, что идентично наивысшему значению индекса Юдена. Повреждение головного мозга у пациентов с ГБ II стадии прогнозировалось при значении уровня в крови sLIFr 19.00–20.00 ч на 10–14-й дни постковида выше данной величины или равном ей с чувствительностью и специфичностью 75% и 98,2% соответственно.

На этапе 3 (после повторного COVID-19) при оценке утренних и вечерних концентраций анализируемых цитокинов выявлено, что для пациентов с ГБ II стадии (27 человек) и лиц без ГБ (18 человек) характерны закономерности доковидного периода, с сохранением отличий от здоровых ($p < 0,001$; табл. 1, табл. 2). Изменений в виде увеличения степени повышения sLIFr в 19.00–20.00 ч у лиц с ГБ, которое регистрировалось на 10–14-й дни периода реконвалесценции после первичного COVID-19, при повторном COVID-19 не происходило.

Этап 4 позволил проанализировать изменения у 12 пациентов с ГБ II стадии и шести лиц без ГБ, находившихся под наблюдением с первого этапа исследования, уровней LIF и sLIFr в крови в период ранней реконвалесценции после перенесенного гриппа. Полученные данные продемонстрировали у пациентов с ГБ II стадии тенденции, схожие с тенденциями периода после первичного COVID-19 (табл. 1): более выраженный рост sLIFr в 19.00–20.00 (на 91% (95% ДИ [81–126]%), что выше ($p < 0,01$), чем в доковидный период и после повторного COVID-19. Ранее в 2019 г. были проанализированы уровни sLIFr в крови в 7.00–8.00 ч и в 19.00–20.00 ч у 60 пациентов с ГБ II стадии, не включенных в данный блок работы, но участвующих в исследовании цитокиновых механизмов

Таблица 1. Содержание LIF и sLIFr (пг/мл) в крови пациентов с ЭАГ II стадии на 10–14-й дни периода реконвалесценции после первичного и повторного COVID-19, гриппа

	7.00–8.00 ч	19.00–20.00 ч	
Этап 1. 6–8 месяцев до инфицирования SARS-CoV-2 ($n = 180$ человек)			
LIF	7,18 [4,11–11,3]	12,4 [8,17–14,6]	$p < 0,001$ 7.00–8.00
sLIFr	3820 [2300–4930]	5680 [4200–7100]	$p < 0,001$ 7.00–8.00
Этап 2. Первичное инфицирование SARS-CoV-2, 2020 г., штамм Wuhan-Hu-1 ($n = 68$ человек)			
LIF	7,29 [4,36–9,82]	12,9 [7,92–13,8]	$p < 0,001$ 7.00–8.00
sLIFr	3906 [2470–4660]	7890 [6100–8200]* 1 этап	$p < 0,001$ 7.00–8.00
Этап 3. Повторный COVID-19, 2022–2023 г., вариант омикрон ($n = 27$ человек)			
LIF	7,24 [3,69–10,9]	12,68 [8,78–13,14]*	$p < 0,001$ 7.00–8.00
sLIFr	3970 [2690–5330]	5810 [5140–6900]* 2 этап	$p < 0,001$ 7.00–8.00
Этап 4. 2023–2024 г. ($n = 12$ человек)			
LIF	6,78 [4,24–9,53]	10,9 [8,17–13,7]	$p < 0,001$ 7.00–8.00
sLIFr	4100 [2390–5900]	7600 [5560–9100]* 1,3 этапы	$p < 0,001$ 7.00–8.00

Примечание: * — $p < 0,001$ при сопоставлении с указанными этапами (применяли критерий Уилкоксона).

Таблица 2. Содержание LIF и sLIFr (пг/мл) в крови лиц без ЭАГ на 10–14-й дни периода реконвалесценции после первичного и повторного COVID-19 и гриппа

	7.00–8.00	19.00–20.00	
Этап 1. 6–8 месяцев до инфицирования SARS-CoV-2 (<i>n</i> = 32 человек)			
LIF	1,35 [1,09–1,73]	1,29 [1,08–1,83]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
sLIFr	3410 [2900–4520]	3640 [3050–4680]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
Этап 2. Первичное инфицирование SARS-CoV-2, 2020 г., штамм Wuhan-Hu-1 (<i>n</i> = 26 человек)			
LIF	1,44 [1,12–1,83]	1,36 [1,02–1,79]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
sLIFr	3490 [2470–4660]	3720 [2200–4170]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
Этап 3. Повторный COVID-19, 2022–2023 гг., вариант омикрон (<i>n</i> = 18 человек)			
LIF	1,27 [1,14–1,93]	1,31 [1,18–1,42]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
sLIFr	3380 [2500–4720]	3460 [2700–3940]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
Этап 4. 2023–2024 гг. (<i>n</i> = 6 человек)			
LIF	1,42 [1,14–1,68]	1,33 [1,02–1,51]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
sLIFr	4070 [3710–4410]	4140 [3680–4630]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00

прогрессирования ГБ (работа проводится с 2012 г. по настоящее время). Указанные больные сопоставимы по всем критериям включения и исключения из исследования, описанным в данной работе для больных четырех этапов наблюдения. После перенесенного гриппа в 2019 г. у пациентов с ГБ II стадии не регистрировались отклонения суточных кривых от данных этих же пациентов за 9–10 месяцев до инфицирования (*p* > 0,05): до гриппа в 7.00–8.00 ч — 3720 [2210–4960] пг/мл, в 19.00–20.00 ч — 5510 [3700–6240] пг/мл; 10–14-й дни реконвалесценции после гриппа в 7.00–8.00 ч — 4140 [2640–4860] пг/мл, в 19.00–20.00 ч — 5680 [3380–6420] пг/мл.

С учетом разных объемов выборок на этапах 1–4, для подтверждения связей выявленных закономерностей с циркадианными биологическими ритмами и большей прогностической ценности отличий между вечерними количественными характеристиками sLIFr пациентов

с ГБ и здоровыми лицами, сформированы группы из 12 пациентов с ГБ II стадии и 6 здоровых пациентов, у которых на всех четырех этапах исследования был выполнен забор крови в четырех временных точках в течение трех суток. Сопоставление содержания LIF и sLIFr в крови в указанной группе после первичного в 2020 г. (этап 2) и повторного COVID-19 в 2022–2023 гг. (этап 3), вызванного разными штаммами SARS-CoV-2, подтвердило данные, зарегистрированные по двум временным точкам: изменение суточной динамики уровня sLIFr в виде более выраженного увеличения в вечернее время (19.00–20.00 ч) происходило только в период ранней реконвалесценции после первичного COVID-19 (*p* < 0,001; табл. 4). При анализе данных пациентов с ГБ II при инфицировании вирусом гриппа тип А в период осенне-зимнего сезона 2023–2024 гг. определена трехсуточная тенденция повышения степени роста sLIFr в крови в 19.00–20.00 ч,

Таблица 3. Уровни LIF, sLIFr в зависимости от развития ОНМК в течение года после COVID-19 у пациентов с ЭАГ (2020–2021 гг., после инфицирования уханским вариантом SARS-CoV-2)

Показатели	Развитие ОНМК в течение года после COVID-19		<i>p</i>
	нет	да	
Уровень sLIFr 7.00–8.00 (пг/мл), Ме [IQR]	3469 [3128–3751]	4150,00 [3168,25; 5100,00]	0,051
Уровень sLIFr 19.00–20.00 10-й день постковида (пг/мл), М (SD)	5974 (853)	7352 (1197)	<i>p</i> < 0,001
Уровень LIF 7.00–8.00 (пг/мл), Ме [IQR]	7,17 [3,57–9,24]	7,36 [3,44–9,11]	<i>p</i> > 0,05
Уровень LIF 19.00–20.00 (пг/мл), Ме [IQR]	12,4 [7,49–13,9]	12,6 [7,54–14,3]	<i>p</i> > 0,05

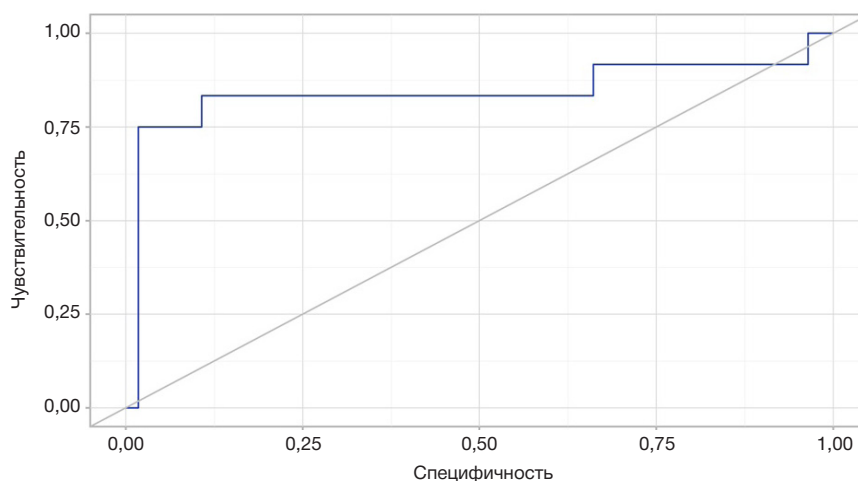
**Рис. 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ОНМК в течение года после COVID-19 от уровня sLIFr 19.00–20.00 10–14-й дни постковидного периода у пациентов с ЭАГ II стадии (первичное инфицирование)

Таблица 4. Содержание LIF и sLIFr (пг/мл) в крови пациентов с ЭАГ II стадии (12 человек) на 10–14-й дни периода реконвалесценции после COVID-19, гриппа и вакцинации

		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	23.00–01.00
1	2	3	4	5	6
6–8 месяцев до инфицирования SARS-CoV-2					
LIF пг/мл	1 сутки	7,85 [4,51–11,9]	8,00 [4,6–12,0]	12,3 [8,12–15,2]*3,4	8,80 [4,90–10,7]*5
	2 сутки	7,68 [4,47–12,9]	7,96 [3,64–11]	13,2 [8,68–15,3]*3,4	9,27 [2,49–11,3]*5
	3 сутки	7,84 [4,30–12,2]	7,65 [3,82–11,8]	12,23 [8,39–14,3]*1,2	8,5 [3,37–10,1]*5
sLIFr пг/мл	1 сутки	3690 [2420–5340]	4380 [3340–4510]	5770 [4190–6750]*3,4	3090 [2460–3650]*5
	2 сутки	4020 [2950–5070]	3720 [3290–4970]	5480 [5070–6930]*3,4	3330 [2680–4490]*5
	3 сутки	4110 [2830–5610]	3660 [3340–4930]	5960 [5260–7920]*3,4	3990 [2560–4390]*5
Первичное инфицирование SARS-CoV-2 (2020 г., циркуляция штамма Wuhan-Hu-1)					
LIF пг/мл	1 сутки	7,35 [4,20–10,06]	8,03 [4,67–11,56]	12,4 [8,13–14,51]*3,4	10,52 [9,75–12,5]*5
	2 сутки	7,05 [4,10–10,59]	7,36 [3,81–9,83]	13,8 [7,54–15,5]*3,4	9,52 [8,29–11,6]*5
	3 сутки	7,23 [4,01–10,12]	7,95 [4,51–10,86]	13,4 [8,96–15,8]*3,4	9,88 [8,66–11,9]*5
sLIFr пг/мл	1 сутки	4240 [2610–4850]	3650 [2780–4810]	7540 [6400–8220]*3,4, a	3770 [2880–4370]*5
	2 сутки	3710 [2790–4710]	3690 [2730–4480]	7280 [5840–7550]*3,4,a	3600 [2640–3890]*5
	3 сутки	4140 [2780–5320]	3840 [2700–4680]	8120 [6340–8840]*3,4, a	3870 [3010–4390]*5
Повторный COVID-19 (2022–2023 гг., циркуляция варианта омикрон)					
LIF пг/мл	1 сутки	7,15 [3,98–11,21]	7,89 [4,56–12,05]	12,68 [8,78–13,14]*3,4	7,67 [4,50–11,7]*5
	2 сутки	7,10 [4,00–12,95]	7,78 [4,08–11,25]	13,05 [8,48–14,98]*3,4	6,28 [4,49–12,9]*5
	3 сутки	7,19 [4,20–11,5]	7,64 [3,98–12,3]	13,1 [8,40–15,0]*3,4	6,59 [3,60–11,9]*5
sLIFr пг/мл	1 сутки	4140 [2780–5450]	4390 [3180–5240]	5790 [4830–7800]*3,4,b,d	3110 [2460–4060]*5,d
	2 сутки	3940 [2890–5080]	3890 [3460–5110]	5520 [4930–6860]*3,4,b	3190 [2410–4080]**5
	3 сутки	4000 [2550–5350]	3790 [3330–5670]	5900 [5100–7200]*3,4,b	3850 [2500–4300]**5
Грипп (2023–2024 гг.)					
LIF пг/мл	1 сутки	6,93 [4,17–9,86]	7,14 [5,16–9,53]	11,2 [8,29–14,3]*3,4	8,77 [4,48–10,9]*5
	2 сутки	7,18 [4,43–9,45]	6,97 [5,48–9,11]	11,76 [8,90–14,69]*3,4	8,31 [4,80–10,14]*5
	3 сутки	6,56 [3,94–10,55]	7,05 [4,80–9,27]	11,98 [7,71–14,83]*3,4	8,36 [4,17–11,66]*5
sLIFr пг/мл	1 сутки	3960 [2410–6200]	4160 [2730–4800]	6600 [5400–8300]*3,4,a,c	3520 [2800–4600]*5
	2 сутки	3890 [2260–6020]	4240 [2890–5120]	7480 [5880–9090]*3,4,a,c	3710 [2910–4830]*5
	3 сутки	3970 [2430–6310]	4270 [2700–4920]	7640 [5450–10300]*3,4,a,c	3470 [2770–4650]*5

Примечание: * — $p < 0,001$ при сопоставлении с указанными группами (3 — уровни в 7.00–8.00, 4 — 12.00–13.00, 5 — 19.00–20.00, 6 — 23.00–1.00).

сопоставимая с периодом при первичном SARS-CoV-2-инфицировании в период циркуляции штамма Wuhan-Hu-1. Изменения у пациентов с ГБ имели связи с циркадианными биологическими ритмами.

У здоровых лиц отсутствовали изменения концентрации LIF и sLIFr в крови в течение суток как до перенесенного COVID-19, так и в период реконвалесценции (табл. 5), и уровни LIF и sLIFr были достоверно ниже, чем у больных с ГБ II стадии ($p < 0,001$) и не изменялись в период реконвалесценции после гриппа. Связи с циркадианными ритмами в группе здоровых выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пандемия новой коронавирусной инфекции привлекла внимание исследователей и клиницистов к длительности и особенностям цитокиновых изменений после перенесенного заболевания; идут обсуждения критериев и проявления постковидного синдрома. У пациентов с ГБ важен контроль за повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также понимание факторов, которые это определяют. По данным доковидного

периода (этапа 1 исследования) наша исследовательская группа выявила особенности пациентов с ГБ II стадии в виде более высоких концентраций LIF и sLIFr в крови с тенденцией к увеличению в вечернее время. В 2017 г. нами продемонстрировано, что рост на фоне ГБ содержания LIF и sLIF регистрируется до назначения антигипертензивных препаратов и выступает компонентом патогенеза ГБ, на фоне достижения целевого уровня АД при приеме антигипертензивных препаратов определялось снижение sLIFr, динамики к уменьшению LIF на фоне терапии у больных с ГБ выявлено не было [2]. В связи с опубликованной на международных научных платформах информации о повышении экспрессии LIF после церебральной ишемии и о нейронах как основных источниках LIF [10], обоснована значимость изучения связи данного цитокина и его растворимого рецептора как предикторов изменения риска развития ОНМК у пациентов с ГБ, в том числе после перенесенного COVID-19, которая и была подтверждена на этапе 2 нашего исследования. Основной пул сердечно-сосудистых осложнений у больных с ГБ в течение года после перенесенного первичного COVID-19 составили случаи ОНМК и ТНМК, а их предикцией с высокой

Таблица 5. Содержание LIF и sLIFr (пг/мл) в крови здоровых (6 человек) на 10–14-й дни периода реконвалесценции после COVID-19, гриппа и вакцинации

		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	23.00–01.00
1	2	3	4	5	6
6–8 месяцев до инфицирования SARS-CoV-2					
LIF пг/мл	1 сутки	1,32 [1,12–1,71]	1,42 [1,29–1,75]	1,26 [1,21–1,78]	1,32 [1,25–1,68]
	2 сутки	1,38 [1,10–1,69]	1,49 [1,31–1,80]	1,37 [1,25–1,81]	1,38 [1,26–1,70]
	3 сутки	1,43 [1,20–1,79]	1,56 [1,39–1,87]	1,42 [1,29–1,85]	1,43 [1,31–1,73]
sLIFr пг/мл	1 сутки	3890 [3100–4750]	4200 [3390–4580]	4510 [3570–4870]	4210 [3800–4570]
	2 сутки	4100 [3260–5070]	5250 [3560–5880]	4590 [3760–5000]	4330 [3870–4650]
	3 сутки	3990 [3240–4880]	5070 [3450–5630]	4470 [3640–4860]	4290 [3910–4540]
Первичное инфицирование SARS-CoV-2 (2020 г., циркуляция штамма Wuhan-Hu-1)					
LIF пг/мл	1 сутки	1,42 [1,14–1,68]	1,50 [1,27–1,75]	1,33 [1,02–1,51]	1,34 [1,18–1,67]
	2 сутки	1,22 [1,12–1,46]	1,42 [1,18–1,71]	1,37 [0,99–1,48]	1,30 [1,13–1,60]
	3 сутки	1,29 [1,09–1,58]	1,45 [1,24–1,68]	1,32 [0,95–1,17]	1,34 [1,10–1,53]
sLIFr пг/мл	1 сутки	4070 [3710–4410]	3920 [3350–4530]	4140 [3680–4630]	4260 [3650–4710]
	2 сутки	3970 [3460–4270]	3590 [3110–4210]	4150 [3450–4490]	3890 [3360–4440]
	3 сутки	3980 [3420–4350]	3950 [3180–4330]	4290 [3470–4570]	4210 [3310–4560]
Повторный COVID-19 (2022–2023 гг., циркуляция варианта омикрон)					
LIF пг/мл	1 сутки	1,39 [1,12–1,65]	1,47 [1,25–1,72]	1,36 [1,03–1,49]	1,37 [1,16–1,64]
	2 сутки	1,27 [1,14–1,53]	1,49 [1,20–1,76]	1,31 [0,97–1,52]	1,34 [1,11–1,57]
	3 сутки	1,49 [1,18–1,85]	1,60 [1,41–1,92]	1,54 [1,27–1,83]	1,38 [1,30–1,75]
sLIFr пг/мл	1 сутки	3990 [3560–4340]	4040 [3180–4710]	3740 [3650–4550]	4230 [3610–4670]
	2 сутки	4030 [3510–4350]	3860 [3170–4370]	4010 [3540–4620]	3790 [3290–4340]
	3 сутки	4070 [3360–4460]	3910 [2870–4170]	4130 [3560–4660]	4140 [3160–4420]
Грипп (2023–2024 гг.)					
LIF пг/мл	1 сутки	1,38 [1,08–1,72]	1,47 [1,31–1,72]	1,36 [0,99–1,54]	1,30 [1,15–1,63]
	2 сутки	1,29 [1,03–1,56]	1,36 [1,25–1,64]	1,24 [0,94–1,44]	1,20 [1,05–1,52]
	3 сутки	1,25 [1,06–1,55]	1,49 [1,30–1,67]	1,36 [0,97–1,22]	1,37 [1,12–1,50]
sLIFr пг/мл	1 сутки	4460 [3420–4600]	3730 [3160–4010]	3880 [3510–4230]	4590 [3480–4330]
	2 сутки	4030 [3270–4340]	3810 [3020–4270]	3790 [3530–4790]	3640 [3390–4360]
	3 сутки	4100 [3240–4510]	3910 [3030–4260]	4080 [3660–4700]	4010 [3150–4380]

Примечание: * — $p < 0,001$ при сопоставлении с указанными группами (3 — уровни в 7.00–8.00, 4 — 12.00–13.00, 5 — 19.00–20.00; 6 — 23.00–01.00).

чувствительностью и специфичностью выступил рост в 19.00–20.00 ч уровня в крови sLIFr выше 7100 пг/мл на 10–14-й дни периода ранней реконвалесценции. Ранее в литературе описывалось, что между сосудосуживающими и сосудорасширяющими молекулами, которые влияют на кровоснабжение мозга и усиливают спектры мощности электроэнцефалограммы, существует баланс, который, вероятно, регулируется цитокинами и соотносится с циркадианными биологическими ритмами [11]. Возможно, это проявляется также формированием связи содержания изучаемых цитокинов в крови на фоне гипертензии с циркадианными биологическими ритмами и не регистрируется у лиц с нормальным артериальным давлением. При этом остается открытым вопрос о механизме влияния sLIFr на развитие ОНМК и ТНМК. Если рассматривать sLIFr как фактор блокирования LIF, то в остром периоде ишемии его повышение может обладать протективными свойствами, так как рядом авторов отмечена провоспалительная роль LIF на фоне острого ишемического повреждения нейронов [10]. Далее LIF выступает нейротрофическим фактором [10] и его блокирование через sLIFr будет иметь негативный характер. Эти данные ставят новые патогенетические вопросы перед исследователями. Может ли длительное повышение

LIF у лиц с ГБ до ОНМК выступать потенциальным протективным нейротрофическим буфером, повышающим устойчивость нейронов к факторам повреждения на фоне гипертензии, или наоборот, поддерживает воспалительные процессы, в том числе с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера? И какова роль sLIFr, если он обладает не только блокирующей активностью в отношении LIF, но и собственными независимыми от LIF иммунопатогенетическими эффектами в виде корреляции с увеличением в крови факторов, ассоциированных с прогрессированием дисбаланса синтеза NO: SDMA и ADMA [2]. Одной из точек приложения эффектов действия LIF/sLIFr может выступить микроглия [12–13].

При анализе циркадианных ритмов содержания LIF, sLIFr в крови пациентов с ГБ II стадии после перенесенного COVID-19 и гриппа наибольший интерес представляют данные о схожести изменений в виде более выраженного увеличения в 18.00–19.00 ч уровня sLIFr при первичном SARS-CoV-2 и после перенесенного гриппа. Важно отметить, что, по нашим данным, такой тенденции после перенесенного гриппа ранее (до пандемии) не регистрировалось у пациентов с ГБ. Учитывая, что результаты исследования после первичного COVID-19 продемонстрировали связь между уровнем sLIFr в крови

более 7100 пг/мл в 19.00–20.00 ч и развитием ОНМК, ТНМК, а такие уровни в настоящее время определяются у пациентов с ГБ и после гриппа, необходимо привлечь внимание клиницистов к потенциальной группе повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо продолжить исследования с расширением группы наблюдения в новом эпидемическом периоде, так как полученные данные подчеркивают значимость анализа циркадианных закономерностей, влияющих на цитокиновую регуляцию развития ОНМК при ГБ, и их актуальность находит подтверждение в публикациях других исследователей иммунопатогенеза ОНМК [14].

Особенности и длительность цитокиновых изменений в постковидном периоде исследователи чаще связывают именно с первичным контактом представителей популяции с вирусом, что было характерно для SARS-CoV-2 в 2020 г. По представленным нами данным при повторном инфицировании пациентов с ГБ коронавирусом в 2022–2023 гг., зарегистрированного ранее более выраженного роста уровня sLIFr в 19.00–20.00 ч выявлено не было, что можно объяснить нивелированием выраженности иммунного воздействия вируса на фоне круглогодичной циркуляции, снижением вирулентности и эффектами вакцинации [15]. По эпидемическим данным сезонный рост случаев гриппа был менее выражен в 2020–2022 гг. на фоне доминирования SARS-CoV-2, что может быть причиной отмены эффективности иммунной памяти. Отсутствие вакцинации у указанной группы пациентов (подписание отказа от вакцинации против гриппа) также определило формирование «цитокинового хвоста» с более выраженным повышением уровня sLIFr после перенесенного гриппа как «новой инфекции».

Рост уровня sLIFr может снижать процент взаимодействия между LIF и его мембранным рецептором

на стволовых клетках, что способно влиять на изменение процесса их дифференцировки в нейроны, так как по экспериментальным данным доставка LIF в мозг мышей увеличивает самообновление нейронных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне и обонятельной луковице с вектором дифференцировки в нейроны [16].

Выводы

Система LIF/sLIFr обладает значимым патогенетическим компонентом в развитии ОНМК и ТНМК у пациентов с ГБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Выявленный схожий рост вечерних концентраций sLIFr и после перенесенного гриппа актуализирует анализ вклада более широкого спектра вирусов (варианты SARS-CoV-2 или гриппа) в отношении повышения риска развития ОНМК в течение последующего года у пациентов с ГБ. Хронобиология иммунного ответа на стыке макроорганизм-вирус определяет прогрессирование неинфекционных сопутствующих заболеваний и должна быть одной из частей персонализированного подхода в расчете рисков развития осложнений у коморбидного пациента в будущем. Продемонстрированное формирование связи между изменениями концентрации sLIFr и биологическими циркадианными ритмами обосновывает научную и патогенетическую значимость изучения вечерних концентраций данного цитокина у пациентов с гипертензией (в интервале 19.00–20.00 ч). Выявленные хронобиологические закономерности данного процесса открывают новые перспективы в изучении эффектов действия комплекса LIF/sLIFr в иммунопатогенезе ГБ и развитии ОНМК у указанной категории больных с учетом перенесенных вирусных инфекций (COVID-19, грипп).

Литература

1. The Human Protein Atlas project is funded by the Knut & Alice Wallenberg foundation. 2023 [18.10.2024]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/>.
2. Радаева О. А., Симбирцев А. С. Изменения сывороточных уровней фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), и растворимого рецептора LIF (sLIFr) при развитии эссенциальной артериальной гипертензии II стадии. Патогенез. 2017; 3 (15): 63–69. Доступно по ссылке: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/126> (дата обращения 20.10.2024).
3. Mok H, Ostendorf E, Ganninger A, Adler AJ, Hazan G, Haspel JA. J Clin Invest. 2024; 134 (3): e175706. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI175706>.
4. Langlois PH, Smolensky MH, Glezen WP, Keitel WA. Diurnal variation in responses to influenza vaccine. Chronobiol Int. 1995; 12 (1): 28–36. Available from: <https://doi.org/10.3109/07420529509064497>.
5. Катинас Г. С., Чибисов С. М., Халаби Г. М., Деметьев М. В. Аналитическая хронобиология. М.: Бейрут, 2017; 224 с.
6. Чибисов С. М., Рапопорт С. И., Благодрава М. Л. Хронобиология и хрономедицина. М.: Изд-во РУДН, 2018; 828 с.
7. Zeng Q, Oliva VM, Moro MA, Scheiermann C. Circadian Effects on Vascular Immunopathologies. Circ Res. 2024; 134 (6): 791–809. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323619>.
8. Радаева О. А., Симбирцев А. С., Костина Ю. А., Искандарова М. С., Негоднова Е. В., Машнина С. В. и др. Изменения циркадианных ритмов уровней цитокинов в крови пациентов с эссенциальной гипертензией в постковидном периоде. Вестник РГМУ. 2023; (6): 14–20. Доступно по ссылке: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2023/6/2023-6-1385_ru.pdf?lang=ru (дата обращения 20.10.2024).
9. Mergenthaler P, Balami JS, Neuhaus AA, Mottahedin A, Albers GW, Rothwell PM, et al. Stroke in the Time of Circadian Medicine. Circ Res. 2024; 134 (6): 770–90. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323508>.
10. Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent Aspects of Interleukin-6 in Cerebral Ischemia: Inflammatory versus Neurotrophic Aspects. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2009; 29: 464–79. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.141>.
11. Jin RR, Cheung CN, Wong CHY, Lo CCW, Lee CPI, Tsang HW, et al. Sleep quality mediates the relationship between systemic inflammation and neurocognitive performance. Brain Behav Immun Health. 2023; 30: 365–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100634>.
12. Zielinski MR, Gibbons AJ. Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 853096. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853096>.
13. Jiao H, Kalsbeek A, Yi CX. Microglia, circadian rhythm and lifestyle factors. Neuropharmacology. 2024; 257: 110029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110029>.
14. Khan S, Siddique R, Liu Y, Yong VW, Xue M. Towards improving the prognosis of stroke through targeting the circadian clock system. Int J Biol Sci. 2024; 20 (2): 403–13. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.88370>.
15. Punj M, Desai A, Hashash JG, Farraye FA, Castillo PR. COVID-19 breakthrough infections and sleep disorders: A population-based propensity matched analysis. Sleep Med X. 2023; 6: 100089. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2023.100089>.
16. Bauer S, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor promotes neural stem cell self-renewal in the adult brain. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2006; 26:12089–99. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3047-06.2006>.

References

1. The Human Protein Atlas project is funded by the Knut & Alice Wallenberg foundation. 2023 [18.10.2024]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/>.
2. Radaeva OA, Simbircev AS. Izmeneniya syvorotochnyh urovnej faktora, ingibirujushhego lejkemiju (LIF), i rastvorimogo receptora LIF (sLIFr) pri razvitiy jessencial'noj arterial'noj gipertenzii II stadii. *Patogeneza*. 2017; 3 (15): 63–69. Dostupno po ssylke: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/126> (data obrashheniya 20.10.2024). Russian.
3. Mok H, Ostendorf E, Ganninger A, Adler AJ, Hazan G, Haspel JA. *J Clin Invest*. 2024; 134 (3): e175706. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI175706>.
4. Langlois PH, Smolensky MH, Glezen WP, Keitel WA. Diurnal variation in responses to influenza vaccine. *Chronobiol Int*. 1995; 12 (1): 28–36. Available from: <https://doi.org/10.3109/07420529509064497>.
5. Katinas GS, Chibisov SM, Halabi GM, Dementev MV. *Analiticheskaja hronobiologija*. M.: Bejrut, 2017; 224 s. Russian.
6. Chibisov SM, Rapoport SI, Blagonravova ML. *Hronobiologija i hronomedicina*. M.: Izd-vo RUDN, 2018; 828 s. Russian.
7. Zeng Q, Oliva VM, Moro MÁ, Scheiermann C. Circadian Effects on Vascular Immunopathologies. *Circ Res*. 2024; 134 (6): 791–809. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323619>.
8. Radaeva OA, Simbircev AS, Kostina JuA, Iskandjarova MS, Negodnova EV, Mashnina SV, i dr. Izmeneniya cirkadiannyh ritmov urovnej citokinov v krvi pacientov s jessencial'noj gipertenziej v postkovidnom periode. *Vestnik RGMU*. 2023; (6): 14–20. Dostupno po ssylke: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2023/6/2023-6-1385_ru.pdf?lang=ru (data obrashheniya 20.10.2024). Russian.
9. Mergenthaler P, Balami JS, Neuhaus AA, Mottahedin A, Albers GW, Rothwell PM, et al. Stroke in the Time of Circadian Medicine. *Circ Res*. 2024; 134 (6): 770–90. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323508>.
10. Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent Aspects of Interleukin-6 in Cerebral Ischemia: Inflammatory versus Neurotrophic Aspects. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2009; 29: 464–79. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.141>.
11. Jin RR, Cheung CN, Wong CHY, Lo CCW, Lee CPI, Tsang HW, et al. Sleep quality mediates the relationship between systemic inflammation and neurocognitive performance. *Brain Behav Immun Health*. 2023; 30: 365–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100634>.
12. Zielinski MR, Gibbons AJ. Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 853096. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853096>.
13. Jiao H, Kalsbeek A, Yi CX. Microglia, circadian rhythm and lifestyle factors. *Neuropharmacology*. 2024; 257: 110029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110029>.
14. Khan S, Siddique R, Liu Y, Yong VW, Xue M. Towards improving the prognosis of stroke through targeting the circadian clock system. *Int J Biol Sci*. 2024; 20 (2): 403–13. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.88370>.
15. Punj M, Desai A, Hashash JG, Farraye FA, Castillo PR. COVID-19 breakthrough infections and sleep disorders: A population-based propensity matched analysis. *Sleep Med X*. 2023; 6: 100089. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2023.100089>.
16. Bauer S, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor promotes neural stem cell self-renewal in the adult brain. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006; 26:12089–99. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3047-06.2006>.