

doi : 10.52485/19986173_2024_3_21

УДК : 578.834.1

Караченова А.М., Романова Е.Н.

МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а

Цель исследования: оценить содержание молекул межклеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1 у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и выявить наличие взаимосвязи между их концентрацией и тяжестью течения процесса.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких через 1 месяц после выписки из моностационаров г. Читы. Пациенты были распределены по группам из 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1); 2-я группа (КТ-2); 3-я группа (КТ-3); 4-я группа (КТ-4). В исследование были включены пациенты, у которых диагноз COVID-19 был подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции. В группу контроля были включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) в сыворотке крови определяли методом иммунохимического анализа.

Результаты. По итогам проведенной работы было выявлено повышенное содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) у исследуемых групп пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в сравнении с группой контроля. Также были обнаружены значимые различия между группами пациентов с разным уровнем поражения легких по данным КТ, при исследовании некоторых молекул межклеточной адгезии.

Заключение. Уровни молекул межклеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов в крови, являющиеся маркерами патологической активации эндотелия, отражают тяжесть поражения легочной ткани на фоне коронавирусной инфекции, в том числе и в период реконвалесценции.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированное поражение легких, молекулы межклеточной адгезии, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1

Karachenova A.M., Romanova E.N.

IMMUNOGLOBULIN SUPERFAMILY CELL ADHESION MOLECULES IN PATIENTS WITH COVID-19

Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

The aim of the research. To assess the content of intercellular adhesion molecules from the immunoglobulin superfamily: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1 in patients with COVID-19-associated lung damage and to identify the presence of a relationship between their concentration and the severity of the process.

Materials and methods. The study included 200 patients with COVID-19-associated lung damage 1 month after discharge from monohospitals in Chita. Patients were divided into groups of 50 people, depending on the degree of lung damage based on the results of computed tomography: Group 1 (CT-1); Group 2 (CT-2); Group 3 (CT-3); Group 4 (CT-4). The study included patients whose diagnosis of COVID-19 was confirmed by detection of SARS-CoV-2 RNA using polymerase chain reaction. The control group included 56 relatively

healthy individuals who had not previously suffered from coronavirus infection or other acute respiratory diseases in the past 3 months. All study groups were comparable in terms of gender and age. The content of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) in blood serum was determined by immunochemical analysis.

Results. *As a result of the work, an increased content of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) was revealed in the studied groups of patients with COVID-19-associated lung damage compared to the control group. Significant differences were also found between groups of patients with different levels of lung damage according to CT data, when studying some intercellular adhesion molecules.*

Conclusion. *The levels of intercellular adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily in the blood, which are markers of pathological activation of the endothelium, reflect the severity of lung tissue damage against the background of coronavirus infection, including during the convalescence period.*

Keywords. *COVID-19-associated lung injury, intercellular adhesion molecules, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1*

Молекулы межклеточной адгезии (ММА) — это сложные трансмембранные белки, которые связаны с плазматической мембраной. Основная их функция — это обеспечение механического взаимодействия клеток друг с другом или с компонентами внеклеточного матрикса, участие во взаимодействии форменных элементов крови с эндотелиальными клетками. Активация эндотелиальных клеток в очаге воспаления влияет на миграцию лейкоцитов из сосудистого русла в окружающие ткани, эрадикацию патогенов и токсинов, секвестрацию и ремоделирование сосудов, репарацию и гемостаз [1].

В процесс миграции клеток вовлечены несколько наборов ММА. В условиях физиологической нормы эндотелиальная клетка (ЭК) не экспрессирует молекулы межклеточной адгезии. При влиянии разных повреждающих факторов на поверхности ЭК увеличивается концентрация ММА и происходит накопление в субэндотелиальном пространстве окисленных липидов и липопротеидов [2]. В случае активной, неконтролируемой активации ЭК возникают микротромбы, тканевая и клеточная гипоксия, увеличивается проницаемость сосудов, вследствие этого прогрессирует воспаление [1, 3].

На сегодняшний день ММА являются биомаркерами активации эндотелия и влияют на иммунный ответ [1, 4].

ММА подразделяются на следующие семейства: адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, интегрины, кадгеринины, селектины, хоминговые рецепторы [5]. Выделяют мембрансвязанные и растворимые формы ММА, их основной функцией является регуляция перемещения лейкоцитов из кровотока через эндотелий в зону тканевого повреждения [2, 6].

Иммуноглобулиновое суперсемейство (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, PECAM-1, NCAM) — это группа молекул клеточной адгезии, структура внеклеточной части которых напоминает структуру молекул иммуноглобулинов.

Под влиянием оксида азота, свободных радикалов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6 и 8, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ и пр.), гистамина, тромбина и разных других медиаторов происходит экспрессия молекул ICAM-1 и VCAM-1 [1, 7, 8]. ICAM-1 экспрессируют ЭК, лимфоциты, моноциты, клетки бронхо-альвеолярного эпителия, а VCAM 1 – дендритные клетки, тканевые макрофаги, стромальные клетки костного мозга. ICAM-1 и VCAM-1 также обеспечивают прочное соединение лейкоцитов и ЭК в процессе их миграции [1].

За счет того, что ММА принимают участие в иммунном ответе и развитии воспаления, научный интерес представляет исследование их экспрессии при различной инфекционной патологии, в том числе при COVID-19-ассоциированном поражении легких.

Цель исследования: оценить содержание молекул межклеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1 у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и выявить наличие взаимосвязи между их концентрацией и тяжестью течения процесса.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-

19-ассоциированного поражения легких через 1 месяц после выписки из моностационаров г. Читы. Исследуемые больные были разделены на группы по 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), медиана по возрасту составила 51,5 [50,5; 54,8] лет; 2-я группа (КТ-2) – 57,0 [53,1; 57,0] лет; 3-я группа (КТ-3) – 52,5 [51,9; 55,0] лет; 4-я группа (КТ-4) – 55,0 [53,2; 56,4] лет. В исследование включались пациенты, у которых диагноз COVID-19 был подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции. Критериями исключения являлись: системные заболевания, лимфо-, миелопролиферативные заболевания, по поводу которых назначалась иммуносупрессивная терапия, беременность, ВИЧ-инфекция, хроническая алкогольная интоксикация. В группу контроля были включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца, медиана по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0] лет. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Содержание молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1) в сыворотке крови определяли методом иммунохимического анализа. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США) [9].

Результаты и их обсуждение.

ICAM-1 (CD54) — представляет собой интегральный мембранный белок, который экспрессируется на различных типах ЭК, фибробластах, эпителиальных клетках, тканевых макрофагах и др. Причем, его экспрессия усиливается в течение 6–8 часов после стимуляции и сохраняется в течении 48 часов [2]. Роль CD54 как маркера заболеваний, в том числе воспалительных, доказана для различного числа патологических реакций. При аллергическом воспалении дыхательных путей ICAM-1 участвует в формировании патогенеза аллергических ринитов. Выявлено повышение уровня MMA – sICAM-1 у лиц с ВИЧ-1 инфекцией. По данным G.P. Downey и L. Fialkow (1995) [10], концентрация sICAM-1 в плазме крови служит критерием исхода критического состояния. Концентрация sICAM-1 > 1 000 нг/мл свидетельствует о высокой вероятности летального исхода [11]. При изучении пневмоний, обусловленных гриппом A/H1N1/09, концентрация sICAM-1 у пациентов с различной степенью тяжести изменялась разнонаправленно: увеличивалась при тяжелых и уменьшалась при нетяжелых пневмониях, у подавляющей части пациентов с наиболее увеличенным уровнем адгезивной молекулы sICAM-1 пневмония осложнялась острым повреждением легких [12].

В нашей работе при анализе концентрации молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 в исследуемых группах выявлено её большее содержание у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, по сравнению с группой контроля. Так, в сравнении с 1 группой (КТ-1) – в 1,2 [1,4; 2,03] раза ($p < 0,001$), со 2 группой (КТ-2) – в 1,8 раза [2,2; 2,2] ($p < 0,001$), с 3 группой (КТ-3) – в 1,9 [1,1; 2,2] раза ($p < 0,001$), с 4 группой (КТ-4) – в 2,01 [1,3; 2,8] раза ($p < 0,001$) (таблица 1). Также определили более низкую концентрацию ICAM-1 в группе нетяжелого течения COVID-19-ассоциированного поражения легких (КТ-1) в сравнении с уровнем поражения КТ-2, КТ-3, КТ-4 в 1,4; 1,5 и 1,6 раза, соответственно ($p < 0,001$) (таблица 1).

Концентрация ICAM-1, ICAM-2 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация молекулы клеточной адгезии, пг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика		
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни	
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
ICAM-1					
Группа контроля, n = 56	к	30 111,2 [27 193,3; 46 070,2]	H = 101,161 df = 4, P < 0,0001.	U_{к-1} = 544,0, p_{к-1} < 0,0001; U_{к-2} = 306,0, p_{к-2} < 0,0001; U_{к-3} = 354,0, p_{к-3} < 0,0001; U_{к-4} = 278,5, p_{к-4} < 0,0001.	U₁₋₂ = 517,0, p₁₋₂ < 0,0001; U₁₋₃ = 587,5, p₁₋₃ < 0,0001; U₁₋₄ = 430,0, p₁₋₄ < 0,0001; U₂₋₃ = 1226,0, p₂₋₃ = 0,869; U₂₋₄ = 937,0, p₂₋₄ = 0,031; U₃₋₄ = 974,0, p₃₋₄ = 0,057.
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	37 499,6 [33 525,5; 55 134,7]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	53 493,2 [50 076,4; 59 916,5]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	56 736,8 [49 797,6; 61 109,3]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	61 792,8 [59 504,1; 76 596,1]			
ICAM-2					
Группа контроля, n = 56	к	11 911,2 [11 505,3; 13 092,1]	H = 30,610 df = 4, P < 0,0001	U_{к-1} = 1045,5, p_{к-1} = 0,025; U_{к-2} = 1126,0, p_{к-2} = 0,083; U_{к-3} = 632,0, p_{к-3} < 0,0001; U_{к-4} = 740,0, p_{к-4} < 0,0001.	U₁₋₂ = 1228,0, p₁₋₂ = 0,879; U₁₋₃ = 818,0, p₁₋₃ = 0,003; U₁₋₄ = 810,0, p₁₋₄ = 0,002; U₂₋₃ = 962,0, p₂₋₃ = 0,047; U₂₋₄ = 933,0, p₂₋₄ = 0,029; U₃₋₄ = 1148,0, p₃₋₄ = 0,482.
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	13 862,2 [12 982,6; 15 321,34]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	13 515,2 [13 029,2; 17 240,5]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	17 053,4 [15 816,8; 19 976,4]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	19 510,5 [13 599,8; 40 373,1]			

Примечание: статистическая значимость различий между: $p_{к-1}$ – группой контроля и 1 группой; $p_{к-2}$ – группой контроля и 2 группой; $p_{к-3}$ – группой контроля и 3 группой; $p_{к-4}$ – группой контроля и 4 группой; p_{1-2} – между 1 и 2 группами пациентов; p_{1-3} – между 1 и 3 группами пациентов; p_{1-4} – между 1 и 4 группами пациентов; p_{2-3} – между 2 и 3 группами пациентов; p_{2-4} – между 2 и 4 группами пациентов; p_{3-4} – между 3 и 4 группами пациентов.

ICAM-2 – это гликопротеин, который расположен на поверхности клеточной мембраны, представлен в основном на гемопоэтических клетках [2]. Его экспрессия на поющих лимфоцитах выше, чем ICAM-1, тогда как уровень синтеза этих молекул на моноцитах примерно одинаков. Его рецептором, так же как и для ICAM-1, является интегрин LFA-1. Так как ICAM-2, в отличие от ICAM-1, выявляется, по данным литературы, на поющих ЭК, то, скорее всего, он участвует в рециркуляции LFA-1-положительных лимфоцитов. Также ICAM-2 нужен для инициации Т-клеточной адгезии к АПК (антигенпрезентирующие клетки). На сегодняшний день предположено, что дополнительной функцией ICAM-2 является ICAM-1 независимый лизис различных клеток-мишеней [2, 13].

В нашей работе при исследовании молекулы межклеточной адгезии ICAM-2 имело место повышение концентрации в группах пациентов (КТ-1, 3, 4) по сравнению со здоровыми (таблица 1), а также повышение концентрации в группе пациентов с тяжелым COVID-19-ассоциированным поражением легких (КТ-3, 4) в сравнении с группой пациентов с нетяжелым поражением легких (КТ-1, 2) ($p < 0,05$) (таблица 1).

ICAM-3 представляет собой интегральный мембранный белок, обладающий высокой гомологией по отношению к ICAM-1 и -2 во внеклеточном регионе, и экспрессируется на поющих лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. ICAM-1 и -2, ICAM-3 являются лигандом для LFA-1, что в дальнейшем определяет его активность. ICAM-3, в отличие от ICAM-1 и -2, отсутствует на эндотелии, но лучше экспрессируется на моноцитах и поющих лимфоцитах, в отличие от других лиганд LFA-1 [2, 14].

Анализируя представленную информацию, можно прийти к выводу, что ICAM-3 играет важную роль в инициации иммунного ответа. Также обнаружено, что данная ММА принимает участие в регуляции LFA-1/ICAM-1-зависимого межклеточного взаимодействия лейкоцитов. Уровень sICAM-3 увеличивается при ревматоидном артрите, системной волчанке [1, 2].

При анализе содержания в сыворотке крови молекулы ICAM-3 нами также выявлена его повышенная концентрация у пациентов с коронавирусной инфекцией, в сравнении с группой контроля: 1 группа (КТ-1) в 1,9 [1,6; 2,7] раз ($p < 0,0001$), 2 группа (КТ-2) в 1,7 [1,3; 2,3] раз ($p < 0,0001$), 3 группа (КТ-3) в 1,4 [1,1; 2,03] раза ($p < 0,0001$), 4 группа (КТ-4) в 1,4 [1,1; 2,01] раза ($p < 0,0001$). При сравнении групп пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких обнаружены более высокие концентрации ICAM-3 в группе пациентов с нетяжелым поражением легких (КТ-1) и пациентов с тяжелым поражением легких (КТ-3, КТ-4) ($p = 0,001$) (таблица 2).

Таблица 2

Концентрация молекулы межклеточной адгезии ICAM-3 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация ICAM-3, пг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика		
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни	
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Группа контроля, n = 56	к	814,4 [707,1; 944,9]	H = 57,926 df = 4, P < 0,0001	U_{к-1} = 376,0, p_{к-1} < 0,0001; U_{к-2} = 514,5, p_{к-2} < 0,0001; U_{к-3} = 771,0, p_{к-3} < 0,0001; U_{к-4} = 674,5, p_{к-4} < 0,0001.	U₁₋₂ = 985,0, p₁₋₂ = 0,067; U₁₋₃ = 789,5, p₁₋₃ = 0,001; U₁₋₄ = 732,0, p₁₋₄ = 0,001; U₂₋₃ = 1027,5, p₂₋₃ = 0,125; U₂₋₄ = 992,5, p₂₋₄ = 0,076; U₃₋₄ = 1217,5, p₃₋₄ = 0,823;
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	1 595,2 [1 481,64; 1 897,31]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	1 398 [1 242,9; 1 626,45]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	1 126,6 [1 063,99; 1 434,68]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	1 111,8 [1 033,88; 1 418,96]			

Примечание: см. таблицу 1

NCAM – молекула адгезии нервных клеток, также называемая CD56, представляет собой гомофильный связывающий гликопротеин, экспрессируемый на поверхности нейронов, глии и скелетных мышц. Хотя CD56 часто считают маркером приверженности нервной линии из-за места его обнаружения, экспрессия CD56 также обнаружена, среди прочего, в кроветворной системе, где экспрессия CD56 в основном связана с естественными клетками-киллерами, но не ограничивается ими. CD56 был обнаружен на других лимфоидных клетках, включая гамма-дельта ($\gamma\delta$) Т-клетки и активированные CD8+ Т-клетки, а также на дендритных клетках. Предполагается, что NCAM играет роль в межклеточной адгезии, разрастании нейритов, синаптической пластичности, обучении и памяти [2, 15].

Изучение молекулы клеточной адгезии NCAM у изучаемых нами пациентов также выявило повышение ее концентрации у больных в сравнении со здоровыми: при сравнении 1 группы (КТ-1) с группой контроля в 1,4 [1,2; 1,6] раза ($p < 0,0001$); 2 группы (КТ-2) в 1,6 [1,9; 1,4] раз ($p < 0,0001$); 3 группы (КТ-3) в 1,8 [1,5; 2,01] раз ($p < 0,0001$); 4 группы (КТ-4) в 2,2 [1,9; 2,5] раза ($p < 0,0001$). Также обнаружена разница содержания NCAM между группой пациентов с нетяжелым COVID-19-ассоциированным поражением легких (КТ-1) с остальными исследуемыми группами (КТ-2, КТ-3, КТ-4): в 1,1 [1,1; 1,4]; 1,3 [1,1; 1,4]; 1,5 [1,4; 1,7] раз соответственно ($p < 0,0001$) (таблица 3).

Концентрация NCAM, VCAM-1 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация молекулы клеточной адгезии, пг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика			
			Краскелла- Уоллиса	Манна-Уитни		
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуе- мых групп	
Группа контроля, n = 56	к	1 838,25 [1 750,8; 2 011,6]	H = 142,759 df = 4, P < 0,0001	U_{к-1} = 263,5, p_{к-1} < 0,0001; U_{к-2} = 155,0, p_{к-2} < 0,0001; U_{к-3} = 154,0, p_{к-3} < 0,0001; U_{к-4} = 75,0, p_{к-4} < 0,0001.	U₁₋₂ = 715,5, p₁₋₂ < 0,0001; U₁₋₃ = 554,5, p₁₋₃ < 0,0001; U₁₋₄ = 232,0, p₁₋₄ < 0,0001; U₂₋₃ = 1000,5, p₂₋₃ = 0,085; U₂₋₄ = 580,5, p₂₋₄ < 0,0001; U₃₋₄ = 733,0, p₃₋₄ < 0,0001;	
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	2 599 [2 511,0; 2 768,2]				
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	2 970,5 [2 915,34; 3 409,17]				
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	3 310,45 [3 100,87; 3 525,4]				
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	3 990,7 [3 741,89; 4 375,74]				
VCAM-2						
Группа контроля, n = 56	к	17 040,2 [16 450,5; 18 948,2]	H = 113,532 df = 4, P < 0,0001	U_{к-1} = 998,5, p_{к-1} = 0,11; U_{к-2} = 578,0, p_{к-2} < 0,0001; U_{к-3} = 201,0, p_{к-3} < 0,0001; U_{к-4} = 157,0, p_{к-4} < 0,0001.	U₁₋₂ = 909,0, p₁₋₂ = 0,019; U₁₋₃ = 404,0, p₁₋₃ < 0,0001; U₁₋₄ = 346,0, p₁₋₄ < 0,0001; U₂₋₃ = 538,0, p₂₋₃ < 0,0001; U₂₋₄ = 473,0, p₂₋₄ < 0,0001; U₃₋₄ = 1214,5, p₃₋₄ = 0,807;	
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	20 478 [18 796,97; 22 342,26]				
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	22 301 [21 579,31; 24 158,93]				
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	29 507,6 [28 691,89; 33 703,74]				
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	29 825,6 [28 976,39; 33 247,24]				

Примечание: см. таблицу 1

VCAM-1 является представителем суперсемейства иммуноглобулинов, вовлекается в лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие, экспрессируется после стимуляции клеток IL-1, TNF-α или эндотоксином. Данная ММА является лигандом интегрина VLA-4, найденного на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах [2]. Данная ММА принимает участие в адгезии лейкоцитов вне сосудов, таким образом обеспечивая взаимодействие предшественников лимфоцитов со стромальными клетками костного мозга и В-клеток с дендритными клетками фолликулов лимфоузлов. Также VCAM-1 обладает селективной лейкоцитарной адгезией, таким образом обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической [16]. Повышенный уровень данной молекулы обнаружен при аутоиммунных заболеваниях (рассеянный склероз, склеродемия, системная красная волчанка), инфекциях (сепсис, менингит, малярия) и др. [1, 2, 16].

В нашем исследовании при изучении концентрации молекулы межклеточной адгезии VCAM-1 выявили ее более высокое содержание у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких КТ-2, 3, 4 в сравнении с группой контроля в 1,3; 1,7; 1,8 раз соответственно (p < 0,0001). Также обнаружено большее содержание VCAM-1 в сыворотке крови у пациентов с более тяжелым течением заболевания (таблица 3).

PECAM-1 (CD31) — это трансмембранный гликопротеин, в основном экспрессируется сосудистыми клетками и считается иммуногистохимическим маркером состояния ангиогенеза кровеносных сосудов. Данная ММА обнаружена на тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах и CD8+ Т-клетках [2]. Последние исследования подтверждают участие PECAM-1 в воспалительных процессах и взаимодействии лейкоцитов с ЭК. Миграция лейкоцитов в область воспаления может быть поделена на 3 стадии, одна из которых — проникновение лейкоцитов через межклеточные переходы ЭК сосудов — осуществляется под воздействием PECAM-1 [17].

Изучение в нашей работе молекулы межклеточной адгезии PECAM-1 также выявило большую

ее концентрацию в группах больных в сравнении с группой контроля. Разница между пациентами с COVID-19-ассоциированным поражением легких КТ-1 и группой контроля составила – 1,4 [1,2; 1,6] раза ($p < 0,0001$), с уровнем поражения КТ-2 – 1,6 [1,5; 1,9] раз ($p < 0,0001$), с уровнем поражения КТ-3 – 1,6 [1,5; 1,9] раз ($p < 0,0001$), и с уровнем поражения КТ-4 – 1,6 [1,5; 1,9] раз ($p < 0,0001$). Также обнаружена разница между 1 группой пациентов (КТ-1) и остальными группами исследуемых пациентов (таблица 4).

Таблица 4

Концентрация молекулы межклеточной адгезии PECAM-1 в крови у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы		Концентрация PECAM-1, пг/мл Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика		
			Краскелла-Уоллиса	Манна-Уитни	
				Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Группа контроля, n=56	к	2 567 [2 286,09; 2 642,17]	H = 115,516 df = 4, P < 0,0001	$U_{к-1} = 560,5$, $p_{к-1} < 0,0001$; $U_{к-2} = 126,0$, $p_{к-2} < 0,0001$; $U_{к-3} = 100,0$, $p_{к-3} < 0,0001$; $U_{к-4} = 145,0$, $p_{к-4} < 0,0001$.	$U_{1-2} = 650,5$, $p_{1-2} < 0,0001$; $U_{1-3} = 554,5$, $p_{1-3} < 0,0001$; $U_{1-4} = 635,5$, $p_{1-4} < 0,0001$; $U_{2-3} = 1174,5$, $p_{2-3} = 0,603$; $U_{2-4} = 1224,0$, $p_{2-4} = 0,858$; $U_{3-4} = 1188,0$, $p_{3-4} = 0,669$;
Группа 1 (КТ-1), n = 50	1	3 577,7 [3 180,16; 3 694,21]			
Группа 2 (КТ-2), n = 50	2	4 006,4 [3 978,86; 4 526,6]			
Группа 3 (КТ-3), n = 50	3	4 124,4 [4 042,6; 4 522,26]			
Группа 4 (КТ-4), n = 50	4	4 034,6 [3 957,6; 4 520,57]			

Примечание: см. таблицу 1

В опубликованной на сегодняшний день отечественной литературе представлены данные о том, что при COVID-19 инфекции повышается уровень растворимых молекул клеточной адгезии, в частности ICAM-1 [6, 11, 18]. В ряде работ подробно изучены изменения уровня растворимых молекул адгезии ICAM-1 (sICAM-1) в крови больных с коронавирусной инфекцией. В ретроспективном исследовании больных с COVID-19 из Китая было показано, что уровень sICAM-1 увеличивался в крови по мере повышения тяжести заболевания. В фазе выздоровления этот показатель нормализовался [19]. У больных с COVID-19 и циррозом печени повышенный уровень ICAM-1 в плазме служит независимым предиктором смертности [11, 20]. Предпринята попытка определить уровни ICAM-1 в крови выздоравливающих больных COVID-19 в интервале от 2 до 33 недель после постановки диагноза. Обнаружено, что уровни ICAM-1 сохранялись низкими через 2 недели после выявления COVID-19 и увеличивались в 6 раз через 5 недель с последующей их нормализацией [11, 18]. По данным зарубежной литературы также был изучен уровень ICAM-1 у пациентов с COVID-19 инфекцией через 2 недели и 5 недель заболевания. Установлено, что через 5 недель произошло увеличение ICAM-1 в 6 раз по сравнению с первоначальными данными [18]. В нашей работе исследование концентрации молекул межклеточной адгезии в плазме крови осуществлялось через 1 месяц после выписки пациентов из моностационара и полученные результаты согласуются с данными других авторов, изучавших содержание молекул адгезии в различные периоды коронавирусной инфекции. сопровождаются наиболее выраженным повреждением эндотелия по сравнению с бактериальными пневмониями вне эпидемии.

Выводы. Таким образом, уровни молекул межклеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов в крови, являющиеся маркерами патологической активации эндотелия, отражают тяжесть поражения легочной ткани на фоне коронавирусной инфекции, в том числе и в период реконвалесценции.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования – Караченова А.М., Романова Е.Н.

Анализ литературы по теме исследования – Караченова А.М., Романова Е.Н.

Написание текста – Караченова А.М.

Редактирование – Романова Е.Н.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Долевое участие каждого автора:

Караченова А.М – 60%,

Романова Е.Н. – 40%.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.18 – Внутренние болезни.

Список литературы.

1. Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. ТМЖ. 2018. № 2 (72). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekuly-kletochnoy-adgezii-icam-1-i-vcam-1-pri-infektsionnoy-patologii> (дата обращения: 08.09.2024).
2. Nat Pernick. CD Markers. [Internet]. 2014 [cited 2024 Sept 15]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/stains.html>.
3. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. J Gastroenterol. 2007. 42 (1). 16–25. doi: 10.1007/s00535-006-1995-7.
4. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M., et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1072288.
5. Павленко В.В., Амирханова Л.З., Катаганова Г.А. и др. Растворимые молекулы адгезии (ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектин) при язвенном колите. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimye-molekuly-adgezii-icam-1-icam-2-i-l-selektin-pri-yazvennom-kolite> (дата обращения: 15.09.2024).
6. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in convalescent COVID-19 serum: a case report. Ann. Clin. Lab. Sci. [Internet]. 2021. 51 (5). 730–4. [cited 2024 Sept 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>.
7. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. Virulence. 2013. 4 (6). 556–563. doi: 10.4161/viru.26143.
8. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. et al. Adhesion molecules: Master controllers of the circulatory system. Compr. Physiol. 2016. 6 (2). 945–973. doi: 10.1002/cphy.c150020.
9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М., Логосфера, 2022; 143 с.
10. Jones SC, Banks RE, Haidar A et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. Gut. 1995. 36 (5). 724–30. doi: 10.1136/gut.36.5.724.
11. Новиков В.В., Караулов А.В. «Шторм» растворимых дифференцировочных молекул при COVID-19. Иммунология. 2022. 43 (4). 458–467. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467>.
12. Романова Е.Н. Пневмонии у больных гриппом А/Н1N1/09: клинико-патогенетические закономерности и исходы [диссертация, док. мед. наук]. «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ. 2014.
13. Lyck R., Enzmann G. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. Curr Opin Hematol. 2015. 22 (1):53-9. DOI: 10.1097/MOH.000000000000103.
14. Sokolovskaya A., Korneeva E., Zaichenko D. et al. Changes in the Surface Expression of Intercellular Adhesion Molecule 3, the Induction of Apoptosis, and the Inhibition of Cell-Cycle Progression of Human Multidrug-Resistant Jurkat/A4 Cells Exposed to a Random Positioning Machine. Int J Mol Sci. 2020. 28. 21 (3) : 855. DOI: 10.3390/ijms21030855.
15. Van Acker H.H., Capsomidis A., Smits E.L. et al. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for

Cytotoxicity? *Front Immunol.* 2017. 24 (8). 892. doi: 10.3389/fimmu.2017.00892.

16. Kong D.H., Kim Y.K., Kim M.R. et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018. 2. 19 (4) : 1057. DOI: 10.3390/ijms19041057.
17. Villar J., Muros M., Cabrera-Benítez N.E. et al. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, a biomarker of ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2014. 3. 18(2). DOI: 10.1186/cc13754.
18. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Levels in Convalescent COVID-19 Serum: A Case Report. *Ann Clin Lab Sci.* [Internet]. 2021 Sept [cited 2024 Sept 15]. 51 (5). 730–734. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>.
19. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J. Infect. Dis.* 2020. 222. 894–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa349>.
20. Kaur S., Hussain S., Kolhe K. et al. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis. *JHEP Rep.* 2021. 3 (4): 100303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100303>.

References:

1. Moskalets O.V. Molecules of cellular adhesion icam-1 and vcam-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal.* [Internet]. 2018. № 2 (72). [cited 2024 Sept 8]. [about 5 p.]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekuly-kletochnoy-adgezii-icam-1-i-vcam-1-pri-infektsionnoy-patologii>.
2. Nat Pernick. CD Markers. [Internet]. 2014 [cited 2024 Sept 15]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/stains.html>.
3. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2007. 42 (1). 16–25. doi: 10.1007/s00535-006-1995-7.
4. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M., et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1072288.
5. Pavlenko V.V., Amirkhanova L.Z., Kataganova G.A. et al. Soluble adhesion molecules (icam-1, icam-2 and l-selectin) at ulcerative colitis. [Internet]. 2012. № 1. [cited 2024 Sept 8]. [about 3 p.] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimye-molekuly-adgezii-icam-1-icam-2-i-l-selektin-pri-yazvennom-kolite>.
6. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in convalescent COVID-19 serum: a case report. *Ann. Clin. Lab. Sci.* [Internet]. 2021. 51 (5). 730–4. [cited 2024 Sept 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>
7. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence.* 2013. 4 (6). 556–563. doi: 10.4161/viru.26143.
8. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. et al. Adhesion molecules: Master controllers of the circulatory system. *Compr. Physiol.* 2016. 6 (2). 945–973. doi: 10.1002/cphy.c150020.
9. Mudrov V.A.. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language). M, Logosphere. 2022; 143 p. [In Russian].
10. Jones S.C., Banks R.E., Haidar A. et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995. 36 (5). 724–30. doi: 10.1136/gut.36.5.724.
11. Novikov V.V., Karaulov A.V. «Storm» of soluble differentiation molecules in COVID-19. *Immunologiya.* 2022. 43 (4). 458–467. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467>.
12. Romanova E.N. Pneumonia in patients with influenza A/H1N1/09: clinical and pathogenetic patterns and outcomes [dissertation, Doctor of Medical Sciences]. Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2014.
13. Lyck R., Enzmann G. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. *Curr Opin Hematol.* 2015. 22 (1) : 53–9. DOI: 10.1097/MOH.000000000000103.
14. Sokolovskaya A., Korneeva E., Zaichenko D. et al. Changes in the Surface Expression of Intercellular Adhesion Molecule 3, the Induction of Apoptosis, and the Inhibition of Cell-Cycle Progression of Human Multidrug-Resistant Jurkat/A4 Cells Exposed to a Random Positioning Machine. *Int J Mol Sci.* 2020. 28.

21 (3) : 855. DOI: 10.3390/ijms21030855.

15. Van Acker HH, Capsomidis A, Smits EL et al. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for Cytotoxicity? Front Immunol. 2017. 24 (8). 892. doi: 10.3389/fimmu.2017.00892.
16. Kong D.H., Kim Y.K., Kim M.R. et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. Int J Mol Sci. 2018. 2. 19 (4):1057. DOI: 10.3390/ijms19041057.
17. Villar J., Muros M., Cabrera-Benítez N.E. et al. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, a biomarker of ventilator-induced lung injury. Crit Care. 2014. 3. 18(2). DOI: 10.1186/cc13754.
18. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Levels in Convalescent COVID-19 Serum: A Case Report. Ann Clin Lab Sci. [Internet]. 2021 Sept [cited 2024 Sept 15]. 51 (5). 730–734. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>
19. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. J. Infect. Dis. 2020. 222. 894–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa349>.
20. Kaur S., Hussain S., Kolhe K. et al. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis. JHEP Rep. 2021. 3 (4): 100303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100303>.

Сведения об авторах:

1. Караченова Анастасия Михайловна, Ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации e-mail: b_a_m_2010@mail.ru; Author ID РИНЦ:1012219, Author ID Scopus:57311228800.

2. Романова Елена Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации; e-mail: elena-r-chita@yandex.ru; Author ID RSCI:1012219, Author ID Scopus:57311228800.

Information about the authors.

1. Karachenova A.M., Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with a course of medical rehabilitation e-mail: b_a_m_2010@mail.ru; Author ID РИНЦ:1012219, Author ID Scopus:57311228800.

2. Romanova E.N., Doctor of Medical Sciences. Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with a course of medical rehabilitation; e-mail: elena-r-chita@yandex.ru; Author ID RSCI:1012219, Author ID Scopus:57311228800.

Информация.

Дата опубликования 29.11.2024.