



Роль генетического полиморфизма TLR4 (Asp229Gly) при реабилитации пациентов с постковидным синдромом

Дудченко Л.Ш.¹, Белоглазов В.А.², Яцков И.А.², Андреева Г.Н.^{1,*},
 Соловьева Е.А.¹, Шуляк И.В.¹

¹ ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», Ялта, Россия

² ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Многовариантность клинического течения постковидного синдрома (ПКС) связывают с генетической неоднородностью популяции, что приводит к высокому интересу в изучении генотипов.

ЦЕЛЬ. Оценить роль полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 4 (TLR4 (Asp229Gly) в формировании ПКС и реабилитационного потенциала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было включено 92 пациента с диагнозом ПКС в возрасте от 21 до 75 лет. Всем пациентам при поступлении и выписке проводилось комплексное клиническое, лабораторное, функциональное обследование и оценка качества жизни. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты и постановку аллель-специфической полимеразной цепной реакции осуществляли из цельной крови с помощью наборов «Литех» (Россия) согласно инструкции производителя. Формирование групп для статистической обработки осуществляли в соответствии с результатами генетического анализа. Пациенты получали комплексную реабилитацию, включающую климатотерапию, лечебную физическую культуру, массаж, ароматерапию, респираторную терапию. Оценка эффективности проводилась на основании динамики изучаемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Из 92 пациентов, включенных в исследование, 22 (23,9 %) составили гомозиготы AA, 33 (35,8 %) — GG и 37 (40,3 %) — гетерозиготы AG. По возрасту группы были сопоставимы. В гендерном соотношении преобладал женский пол во всех группах. По исходным характеристикам состояние пациентов с более выраженными клиническими симптомами было в группе больных с генотипом AG. Во всех группах отмечена разной степени положительная динамика. Установлена зависимость выраженности ПКС и эффективности реабилитации от генетической предрасположенности. Выявлена разная выраженность исходных клинических симптомов и отклонений функциональных показателей. Значимые различия обнаружены при оценке эффективности реабилитации. Позитивная динамика наблюдалась во всех группах, однако наиболее успешно в группе AG. Это подтверждает роль TLR4 в иммунологическом ответе на SARS-CoV-2 и его генетического полиморфизма в широком спектре проявлений как острого COVID-19, так и ПКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эффективность реабилитации пациентов с ПКС взаимосвязана с генетической гетерогенностью TLR4. Гетерозиготный вариант генотипа AG формирует более выраженные клинические проявления ПКС и более высокий реабилитационный потенциал, что способствует успешному прохождению реабилитации. Минорная аллель TLR4 (Asp229Gly) G связана с утяжелением течения ПКС. Пациенты с гомозиготным генотипом GG нуждаются в более длительном курсе реабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), генетический полиморфизм, постковидный синдром, реабилитация

Для цитирования / For citation: Дудченко Л.Ш., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Андреева Г.Н., Соловьева Е.А., Шуляк И.В. Роль генетического полиморфизма TLR4 (Asp229Gly) при реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Вестник восстановительной медицины. 2024; 23(5):41-51. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-5-41-51> [Dudchenko L.Sh., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Andreeva G.N., Solovyova E.A., Shulyak I.V. The Role of Toll-Like Receptor 4 Asp229Gly Genetic Polymorphism in Rehabilitation of Patients with Post-COVID Syndrome. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(5):41-51. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-5-41-51> (In Russ.).]

* **Для корреспонденции:** Андреева Галина Николаевна, E-mail: galinaandreeva2901@internet.ru, niisechenova@mail.ru

Статья получена: 18.01.2024
Статья принята к печати: 08.04.2024
Статья опубликована: 16.10.2024

The Role of Toll-Like Receptor 4 Asp299Gly Genetic Polymorphism in Rehabilitation of Patients with Post-COVID Syndrome

 Leyla Sh. Dudchenko¹,  Vladimir A. Beloglazov²,  Igor A. Yatskov²,  Galina N. Andreeva^{1,*},
 Elena A. Solovyova¹,  Irina V. Shulyak¹

¹ Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named by I.M. Sechenov, Yalta, Russia

² V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The multivariability of the clinical course of post-COVID syndrome (PCS) is associated with genetic heterogeneity of the population, which leads to a high interest in the study of genotypes.

AIM. To evaluate the role of Toll-like receptor 4 (TLR4 (Asp229Gly) polymorphism in the formation of PCS and rehabilitation potential.

MATERIALS AND METHODS. The study included 92 patients diagnosed with PCS between the ages of 21 and 75. All patients received a comprehensive clinical, laboratory, functional examination and quality of life assessment at admission and discharge. Deoxyribonucleic acid isolation and allele-specific polymerase chain reaction were performed from whole blood using «Lytech» kits (Russia) according to the manufacturer's instructions. Formation of groups for statistical processing was carried out in accordance with the results of genetic analysis. Patients received comprehensive rehabilitation, including: climatotherapy, exercise therapy, massage, aromatherapy, respiratory therapy. Performance was assessed based on the dynamics of the studied indicators.

RESULTS AND DISCUSSION. Of the 92 patients included in the study, 22 (23.9 %) were AA homozygotes, 33 (35.8 %) were GG, and 37 (40.3 %) were AG heterozygotes. By age, the groups were comparable. The gender ratio was predominantly female in all groups. According to the initial characteristics, the condition of patients with more pronounced clinical symptoms was in the group of patients with the AG genotype. All groups showed varying degrees of positive dynamics. The dependence of the severity of PCS and the effectiveness of rehabilitation on genetic predisposition was established. Different severity of initial clinical symptoms and deviations of functional parameters were revealed. Significant differences were found when assessing the effectiveness of rehabilitation. Positive dynamics was observed in all groups, but most successfully in the AG group. This confirms the role of TLR4 in the immunological response to SARS-CoV-2 and its genetic polymorphism in a wide range of manifestations of both acute COVID-19 and PCS.

CONCLUSIONS. The effectiveness of rehabilitation in patients with PCS is interrelated with the genetic heterogeneity of TLR4. The heterozygous variant of the AG genotype forms more pronounced clinical manifestations of PCS, but also a higher rehabilitation potential, which contributes to the successful completion of rehabilitation. The minor allele TLR4 (Asp299Gly) G is associated with a worsening of the course of PCS. Patients with the homozygous GG genotype need a longer course of rehabilitation.

KEYWORDS: Toll-like receptor 4 (TLR4), genetic polymorphism, post-COVID syndrome, rehabilitation

For citation: Dudchenko L.Sh., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Andreeva G.N., Solovyova E.A., Shulyak I.V. The Role of Toll-Like Receptor 4 Asp299Gly Genetic Polymorphism in Rehabilitation of Patients with Post-COVID Syndrome. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(5):41-51. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-5-41-51> (In Russ.).

***For correspondence:** Galina N. Andreeva, E-mail: galinaandreeva2901@internet.ru, niisechenova@mail.ru

Received: 18.01.2024

Accepted: 08.04.2024

Published: 16.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Фенотип воспалительного заболевания, спровоцированного патогенным агентом, связан с активацией Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) и степенью противовоспалительного ответа врожденной иммунной системы организма [1]. На сегодня известно, что TLR4 играет важную роль в первичном иммунном ответе на инфицирование SARS-CoV-2, а именно, связь спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 с TLR4 приводит к активации и увеличению экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 на поверхности клетки, облегчая проникновение вируса SARS-CoV-2 внутрь клетки [2].

В зависимости от генетических вариантов TLR4 течение инфекционного процесса может существенно различаться. В частности, в исследованиях на европейской популяции выявлено преобладание генети-

ческого варианта 1805 G гена TLR1, что обеспечивает умеренную воспалительную реакцию и способствует более легкому течению COVID-19 [3]. Его присутствие снижает риск развития микрососудистых осложнений благодаря модуляции экспрессии фактора некроза опухоли (TNFα) и васкулярной молекулы клеточной адгезии (VCAM-1) [4]. В исследовании 2021 г. Таха и др. было генотипировано 300 взрослых египетских пациентов с COVID-19 по SNP TLR4 (Asp299Gly) и выявлено, что минорная аллель TLR4 (Asp299Gly) G связана с высоким уровнем тяжести течения острого COVID-19, а также с развитием цитокинового шторма и летальным исходом [5, 6]. Был обнаружен высокий уровень IL-6 при наличии мутантных аллелей 299Gly (G). Генотип Asp299Asp (AA) выявлен у пациентов с легкой формой течения острого COVID-19 и значительно более низким уровнем IL-6 [5].

В основном полученные сведения о роли генетического полиморфизма TLR4 касаются острой фазы течения COVID-19. В то же время известен широкий спектр клинических проявлений после этой фазы, получивший название постковидного синдрома (ПКС). Существует предположение, что при ПКС сохраняется длительный воспалительный процесс, развившийся в остром периоде COVID-19. После острого COVID-19 сохраняется низкоинтенсивное воспаление (low-grade inflammation — LGI), которое способствует окислительному стрессу и, как результат, повреждению тканей [7, 8].

Изучению ПКС посвящено большое количество научных публикаций, однако роль генетической гетерогенности организма человека в протекании ПКС и в особенности восстановительных лечебных мероприятий практически не изучена.

ЦЕЛЬ

Оценить роль полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 4 (TLR4 (Asp229Gly) в формировании ПКС и реабилитационного потенциала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 92 пациента с диагнозом ПКС, прошедших курс реабилитации на базе отделения пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», г. Ялта. Критериями включения в исследование были: наличие ПКС, состояние после перенесенного COVID-19 с поражением легких, возраст от 21 до 75 лет. Критериями исключения явились: возраст более 75 лет, положительный тест на SARS-CoV-2, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, новообразования неуточненного характера.

Дизайн работы включал клиническое и генетическое исследования. Клиническое обследование проводили при поступлении и накануне выписки. Оно включало сбор анамнестических данных, клиническое обследование, результаты которых оценивались в баллах: 0 — отсутствие признака, 1 балл — слабо выражен, 2 балла — умеренно выражен, 3 балла — сильно выражен, 4 балла — резко выражен. Лабораторные исследования включали клинический и биохимический анализы крови. Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирометрии, исследование проводилось с соблюдением необходимых требований ATS на аппарате Quark PFT, компании «COSMED», Италия. Проведен анализ следующих функциональных показателей: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), емкость вдоха (ЕВ), объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), индекс Генслера ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковая объемная скорость (ПОС) выдоха, максимальная средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75 % (СОС 25–75) ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25 % (МОС 25), 50 % (МОС 50) и 75 % (МОС 75) ФЖЕЛ; данные выражались в процентах от должной величины. Определение физической работоспособности проводили по 6-минутному шаговому тесту (6МШТ) / 6-minute walk test (6MWT) [9]. Также применяли опросники для балльной оценки одышки: шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council),

шкала BDI (Baseline Dyspnea Index, исходный индекс одышки) / TDI (Transition Dyspnea Index, динамический индекс одышки), диаграмма цены кислорода (Oxygen Cost Diagram — OCD).

Психологическое восприятие внутренней картины болезни оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) и опросника качества жизни SF-36 (The Short Form-36) в соответствии с временными методическими рекомендациями по медицинской реабилитации новой коронавирусной инфекции COVID-19 [10]. Опрос проводился методом самозаполнения анкет. Опросник SF-36 включает 36 вопросов, отражающих 8 критериев здоровья по шкале от 0 % до 100 %: физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, боль, общее здоровье, жизнедеятельность, социальная активность, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, психическое здоровье.

Генетический анализ проводили посредством аллель-специфической полимеразной цепной реакции для определения полиморфизма гена Asp299Gly TLR4. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты и постановку аллель-специфических полимеразных цепных реакций осуществляли из цельной крови с помощью наборов «Литех» (Россия) согласно инструкции производителя. Детекцию продуктов амплификации для полиморфизма Asp299Gly TLR4 осуществляли методом горизонтального электрофореза в 3 % агарозном геле.

Программу реабилитации пациенты получали в соответствии с разработанными в ГБУЗ РК «АНИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова» методическими рекомендациями по реабилитации больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 в условиях крымских здравниц. Она включала следующие виды лечебных мероприятий: климатотерапию, лечебную физическую культуру, массаж, ароматерапию, респираторную терапию (ингаляции, инспираторные тренажеры, высокочастотную осцилляцию органов грудной клетки, гипоксически-гиперкапнические тренировки), медикаментозные препараты по показаниям.

Формирование групп для статистической обработки осуществляли в соответствии с результатами генетического анализа.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программного пакета «Statistica 12». Соответствие нормальному распределению устанавливали с помощью W-критерия Шапиро — Уилка. Для связанных выборок использовали T-критерий Вилкоксона, для несвязанных выборок U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

Оценку эффективности реабилитации проводили на основании анализа амплитуды изменений изучаемых показателей до и после курса реабилитации внутри выявленных групп пациентов. Для оценки роли генетического полиморфизма в формировании ПКС и реабилитационного потенциала использовали межгрупповые сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая специфику отделения, на реабилитацию направлялись пациенты, перенесшие COVID-19 преимущественно с поражением легких и имеющие остаточные изменения в виде дыхательных расстройств, то есть с респираторным вариантом ПКС.

Результаты генетического исследования выявили три варианта генотипа AA, AG, GG, в соответствии с которыми обследуемые пациенты разделились на три группы: 22 человека (23,9 %) — гомозиготы AA, 37 (40,3 %) — гетерозиготы с генотипом AG и 33 (35,8 %) — гомозиготы GG. При этом гендерно-возрастных различий в распределении генов не выявлено (табл. 1), однако во всех группах преобладал женский пол, в генотипе GG женщины соста-

вили все 100 %. По возрасту пациенты групп были сопоставимы, статистически значимых различий не выявлено.

Индекс массы тела (ИМТ) в группе с генотипом AA составил 30,46 (29,10; 35,19), что расценено как ожирение 1-й степени; в группах с генотипами AG и GG — 28,98 (25,17; 31,12) и 29,67 (25,45; 33,39) соответственно, то есть пациенты страдали избыточной массой тела, однако различия не были статистически значимыми.

Исходная балльная оценка клинических симптомов постковидных пациентов показала, что частота кашля, чувство тяжести в груди и низкая физическая активность в большей степени были выражены в группе пациентов с генотипом AG; одышка, утомляемость — в группе пациентов с генотипом AA (табл. 2).

Таблица 1. Возрастное и гендерное распределение в зависимости от генетического полиморфизма Asp229Gly TLR4 у пациентов с постковидным синдромом

Table 1. Age and gender distribution by genetic polymorphism Asp229Gly TLR4 in patients with post-covid syndrome

Значение / Variable		Генотип / Genotype			p
		AA	AG	GG	
		n = 22	n = 37	n = 33	
Возраст (годы) / Age (years) (Me (Q1; Q3))		68,00 (62,00; 69,25)	65,00 (57,00; 68,50)	65,50 (58,50; 69,00)	p1 = 0,32 p2 = 0,77 p3 = 0,84
Пол / Gender	Женщины / Female, абс. / abs., (%)	17 (77,27)	33 (89,19)	33 (100)	—
	Мужчины / Male, абс. / abs., (%)	5 (22,73)	4 (10,81)	0 (0)	—

Примечание: значимость различий между группами с генотипами: p1 — AA и AG; p2 — AA и GG; p3 — AG и GG.

Note: significance of differences between groups with genotypes: p1 — AA and AG; p2 — AA and GG; p3 — AG and GG.

Таблица 2. Балльная оценка клинических симптомов пациентов с постковидным синдромом до и после реабилитации в зависимости от полиморфизма TLR4 (Asp299Gly) (M ± SD)

Table 2. Clinical symptom score in patients with post-covid syndrome, depending on from polymorphism TLR4 (Asp299Gly) before and after rehabilitation, (M ± SD)

Показатель / Indicator	Генотип / Genotype						p
	AA		AG		GG		
	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After	
Кашель, баллы / Cough, score	0,63 ± 1,41	0,11 ± 0,00*	1,35 ± 1,14	0,45 ± 0,68**	0,93 ± 1,04	0,22 ± 0,51**	p1 = 0,11 p2 = 0,41 p3 = 0,44
Одышка, баллы / Dyspnoea, score	1,41 ± 0,00	0,73 ± 0,71*	1,22 ± 0,92	0,89 ± 0,74**	1,21 ± 0,82	0,82 ± 0,53**	p1 = 0,07 p2 = 0,21 p3 = 0,45
Чувство тяжести в груди, баллы / Feeling heavy in the chest, score	0,42 ± 0,71	0,05 ± 0,00	0,52 ± 0,77	0,16 ± 0,45**	0,26 ± 0,59	0,04 ± 0,19*	p1 = 0,54 p2 = 0,75 p3 = 0,26
Физическая активность, баллы / Physical activity, score	1,00 ± 0,00	0,74 ± 0,00	1,35 ± 0,84	0,94 ± 0,57**	1,22 ± 0,70	0,85 ± 0,53**	p1 = 0,36 p2 = 0,45 p3 = 0,87
Утомляемость, баллы / Fatigue, score	1,18 ± 1,41	0,32 ± 0,71**	0,84 ± 0,96	0,19 ± 0,46***	0,94 ± 1,03	0,24 ± 0,44**	p1 = 0,39 p2 = 0,50 p3 = 0,86

Примечание: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001. Значимость различий между группами с генотипами: p1 — AA и AG; p2 — AA и GG; p3 — AG и GG.

Note: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001. Significance of differences between groups with genotypes: p1 — AA and AG; p2 — AA and GG; p3 — AG and GG.

Из анамнестических данных известно, что в группе больных с генотипом AA 12 (54,6 %) пациентов имели рентгенологическое подтверждение поражения легких, без выделения объема поражения, КТ 1–2 (объем поражения легочной ткани до 50 %) — 5 (22,7 %) пациентов и КТ 3–4 (объем поражения легочной ткани более 50 %) — 5 (22,7 %). В группе больных с генотипом AG рентгенологическое подтверждение поражения легких имели 15 (40,5 %) пациентов, КТ 1–2 — 17 (46,0 %) пациентов и КТ 3–4 — 5 (13,5 %). В группе больных с генотипом GG рентгенологическое подтверждение поражения легких имели 19 (57,6 %) пациентов, КТ 1–2 — 12 (36,4 %) пациентов и КТ 3–4 — 2 (6,0 %). Сроки от начала острой фазы заболевания до поступления на реабилитацию в санаторно-курортное учреждение были от 2 до 15 месяцев, в группе больных с генотипом AA — $10,42 \pm 1,42$ месяцев, в группе с генотипом AG — $9,48 \pm 5,66$ месяцев и в группе с генотипом GG — $11,70 \pm 5,93$ месяцев. Анализ сопутствующей патологии выявил наличие 1–2 сопутствующих заболеваний у большинства больных во всех трех выделенных группах, в группе с генотипом AA у 72,8 % больных были сопутствующие заболевания, в группе с генотипом AG —

у 67,6 % и в группе с генотипом GG — у 66,7 %. Чаше других встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) у 59,1 % в группе AA, 48,6 % — в группе AG и 39,3 % — в группе GG.

Восстановительный процесс протекал более эффективно в группах AG и GG, о чем свидетельствовали статистически значимые положительные сдвиги по всем симптомам. В группе AA динамические изменения таких симптомов, как чувство тяжести в груди и физическая активность не достигли уровня статистической значимости. При этом наиболее выраженные изменения с высокой степенью статистической значимости были в группе AG: частота кашля снизилась на 77 %, чувство тяжести в груди уменьшилось на 69 %, физическая активность улучшилась на 31 %. При межгрупповом сравнении статистически значимых различий не установлено.

Значения функциональных показателей у пациентов всех групп при поступлении находились в пределах нормы за исключением более низкой величины пиковой объемной скорости (ПОС) (табл. 3) в группе пациентов с генотипом AG.

Таблица 3. Изменения функциональных показателей у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от полиморфизма TLR4 (Asp299Gly) до и после реабилитации, (M ± SD)

Table 3. Changes in functional indicators in patients with post-covid syndrome depending on the polymorphism of the TLR4 (Asp299Gly) before and after rehabilitation, (M ± SD)

Показатель / Indicator	Генотип / Genotype						p
	AA		AG		GG		
	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До/ Before	После / After	
SpO2, %	97,00	98,00	97,00	98,00	97,00	98,00	p1 = 0,85
	(96,50;	(97,25;	(96,00;	(97,00;	(95,25;	(97,00;	p2 = 0,86
	97,50)	98,00)**	97,00)	98,00)***	98,00)	98,00)**	p3 = 0,72
ФЖЕЛ/FVC, %	103,50	105,00	100,00	102,00	97,00	92,50	p1 = 0,04
	(93,50;	(91,25;	(88,75;	(94,50;	(84,00;	(86,00;	p2 = 0,88
	115,25)	118,00)	112,00)	113,00)**	108,00)	109,25)	p3 = 0,11
ОФВ ₁ /FEV ₁ , %	98,50	98,50	95,50	94,00	90,00	90,50	p1 = 0,10
	(81,75;	(85,50;	(80,25;	(84,50;	(76,00;	(77,50;	p2 = 0,55
	111,25)	108,50)	106,25)	108,50)	103,00)	103,00)	p3 = 0,15
ПОС/PEF, %	92,00	84,00	84,00	92,00	87,50	90,00	p1 = 0,001
	(84,50;	(77,00;	(71,00;	(78,25;	(79,50;	(83,00;	p2 = 0,057
	106,50)	108,00)	101,50)	102,00)**	99,25)	105,00)	p3 = 0,18
ЕВ/IC, %	112,50	117,00	103,00	108,00	99,50	101,00	p1 = 0,86
	(102,75;	(103,50;	(93,50;	(100,00;	(90,75;	(91,00;	p2 = 0,30
	116,25)	126,50)	124,50)	116,75)*	109,50)	104,00)	p3 = 0,23
6МШТ, м/6MWT	495,50	526,00	465,50	514,00	536,00	549,00	p1 = 0,07
	(464,25;	(504,00;	(418,75;	(486,00;	(488,00;	(520,00;	p2 = 0,81
	571,50)	600,00)	546,50)	584,00)***	559,00)	574,00)**	p3 = 0,04

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Значимость различий между группами с генотипами: p1 — AA и AG; p2 — AA и GG; p3 — AG и GG.

Note: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Significance of differences between groups with genotypes: p1 — AA and AG; p2 — AA and GG; p3 — AG and GG.

В результате реабилитации в группе AG наблюдали статистически значимые изменения всех анализируемых показателей кроме ОФВ₁, что свидетельствовало об улучшении функции внешнего дыхания. В группе GG статистической значимости достигла динамика показателя SpO₂ и 6МШТ, а в группе AA значимо увеличился только показатель SpO₂.

При межгрупповом сравнении обнаружены статистически значимые различия произошедших изменений ФЖЕЛ и ПОС между группами AA и AG, 6МШТ между группами AG и GG. В группе AG прирост преодолеваемой дистанции составил 49 м, в то время как в группе GG — только 13 м.

Сравнение лабораторных показателей крови статистически значимых изменений не выявило (табл. 4).

Все показатели до и после восстановительных мероприятий в основном были в пределах референсных значений, однако отмечена тенденция к снижению уровня холестерина в группе с генотипом GG с 6,20 (5,38; 7,05) до 5,80 (5,23; 6,25) ммоль/л. СРБ в группе пациентов с генотипом AG составил 4,00 (3,00; 4,00) мг/л. Выявлены статистически значимые отличия в произошедшей за время реабилитации динамике между AG и GG по уровню СОЭ, причем в группе GG СОЭ к концу реабилитации повышалась.

Анализ полученных по опросникам mMRC и BDI/TDI данных не выявил статистически значимых изменений

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от полиморфизма TLR4 (Asp299Gly) до и после реабилитации (M ± SD)
Table 4. Changes in laboratory indicators in patients with post-covid syndrome depending on the polymorphism of the TLR4 (Asp299Gly) before and after rehabilitation (M ± SD)

Показатель / Indicator	Генотип / Genotype						p
	AA		AG		GG		
	n = 22		n = 37		n = 33		
	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After	
Гемоглобин, г/л, / HGB g/l	145,00 (134,25; 151,00)	141,50 (136,50; 150,50)	127,00 (121,00; 138,00)	131,00 (123,75; 137,50)	134,00 (128,00; 141,00)	134,50 (128,50; 142,00)	p1 = 0,20 p2 = 0,79 p3 = 0,37
Лейкоциты10 ⁹ /л / WBC 10 ⁹ /l	6,10 (5,33; 7,45)	6,25 (5,40; 7,00)	6,80 (5,90; 7,50)	6,60 (6,05; 7,60)	6,40 (5,60; 7,20)	5,70 (5,18; 7,50)	p1 = 0,88 p2 = 0,07 p3 = 0,05
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч / ESR mm/h	15,00 (7,25; 19,75)	12,50 (9,00; 20,75)	16,00 (7,00; 25,00)	15,50 (7,00; 23,50)	14,00 (6,00; 20,00)	16,50 (9,00; 24,25)	p1 = 0,19 p2 = 0,41 p3 = 0,03
Общий холестерин, ммоль/л / CHOL mmol/l	5,95 (5,25; 7,48)	5,70 (5,20; 7,30)	5,70 (4,90; 6,70)	5,60 (4,40; 6,93)	6,20 (5,38; 7,05)	5,80 (5,23; 6,75)	p1 = 0,64 p2 = 0,25 p3 = 0,37
Сахар крови, ммоль/л / GLU mmol/l	5,45 (5,03; 6,45)	5,55 (4,83; 6,00)	5,60 (5,10; 6,10)	5,70 (5,15; 6,35)	5,40 (4,90; 5,90)	5,30 (4,90; 5,75)	p1 = 0,78 p2 = 0,63 p3 = 0,48
С-реактивный белок (СРБ), мг/л / CRP mg/l	3,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 4,00)	4,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 4,00)	p1 = 0,21 p2 = 0,68 p3 = 0,44
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, FF g/l	3,70 (2,98; 3,98)	3,70 (3,25; 3,83)	3,80 (3,20; 4,30)	4,10 (3,70; 4,70)	3,40 (3,10; 4,30)	4,05 (3,40; 4,45)	p1 = 0,57 p2 = 0,11 p3 = 0,38

Примечание: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001. Значимость различий между группами с генотипами: p1 — AA и AG; p2 — AA и GG; p3 — AG и GG.
Note: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001. Significance of differences between groups with genotypes: p1 — AA and AG; p2 — AA and GG; p3 — AG and GG.

в результате реабилитации, однако отмечены статистически значимые изменения OCD группах AG и GG при отсутствии межгрупповых различий (табл. 5).

Определение состояния высших психических функций и уровня качества жизни вывило субклинический уровень тревоги у больных в группах AG и GG, низкое качество жизни по таким шкалам, как симптом боли, роль эмоциональных и физических проблем, общее здоровье во всех группах (табл. 6).

В процессе реабилитации выявлено статистически значимое снижение уровня тревоги по госпитальной шкале HADS в группе AG и группе GG. По данным опросника качества жизни SF-36 статистически значимо выросли уровни социальной активности во всех трех группах, с более высокой степенью ($p < 0,01$) — в группе AG, жизнеспособностью — в группе AG и в группе GG.

Таким образом, результаты выполненного исследования позволяют констатировать, что полиморфизм генотипов AA, AG, GG обуславливает некоторые различия в эффективности реабилитации.

Многовариантность проявлений ПКС привела к разработке различных подходов классификации данного состояния. Опубликованы различные варианты выделения клинических фенотипов ПКС. Наиболее часто встречающиеся: с неврологическими нарушениями (80,8 % пациентов), поражением дыхательной системы (74,8 %), поражением сердечно-сосудистой системы (74,3 %) [11].

Опыт работы с реконвалесцентами COVID-19 вынуждает констатировать тот факт, что ни тяжесть течения острого периода заболевания, ни объем поражения легочной ткани не всегда объясняют длительность и выраженность постковидных проявлений. Поиск факторов, объясняющих длительность и выраженность постковидных симптомов, в том числе и респираторного характера, представляет научный интерес.

По мнению ведущих специалистов (Тюрин И.Е., 2020) изменения в легких у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, имеют тенденцию к обратному развитию. Не выявлено закономерностей в характере и объеме изменений легочной ткани при рентгенологическом исследовании и типе нарушений функции дыхания, в частности, выраженности одышки, бронхиальной обструкции, снижения ФЖЕЛ и других показателей [12].

Генотипирование позволяет объективно выделить группы пациентов в зависимости от расположения аллелей. Исходной гипотезой данного исследования было определение различий в группах в зависимости от генетического полиморфизма как в исходном состоянии в анамнестических данных, так и в реабилитационных резервах.

Определение широкого спектра показателей, характеризующих разные аспекты состояния организма постковидных пациентов отделения пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», демонстрируют в разной степени выраженные различия в исходном состоянии и эффективности реабилитации в зависимости от принадлежности к генотипам AA, AG, GG.

В исследуемой популяции пациентов с ПКС 23,9 % составили гомозиготы по типу совпадения аллелей AA. Эта группа имела высокий ИМТ (30,46 кг/м²), что изначально снижало реабилитационный потенциал таких пациентов. Следует отметить, что исходные показатели в группе гомозигот AA были ближе к нормальным значениям, чем в группах AG и GG. При сравнении показателей до и после курса реабилитации в группе с генотипом AA выявлены статистически значимые изменения в клиническом проявлении ПКС: уменьшилась одышка,

Таблица 5. Балльная оценка одышки у пациентов с постковидным синдромом разных генотипов до и после реабилитации (M ± SD)

Table 5. Dyspnea score in patients with post-covid syndrome of different genotypes before and after rehabilitation (M ± SD)

Показатель / Indicator	Генотип / Genotype						p
	AA		AG		GG		
	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After	
mMRC, баллы / Score	1,26 ± 0,00	1,26 ± 0,01	1,57 ± 0,73	1,50 ± 0,68	1,59 ± 0,69	1,38 ± 0,57	p1 = 0,72 p2 = 0,49 p3 = 0,67
BDI/TDI, Баллы / Score	8,11 ± 0,71	7,83 ± 0,71	7,23 ± 2,51	7,53 ± 21,93	7,00 ± 1,59	7,12 ± 1,58	p1 = 0,47 p2 = 0,54 p3 = 0,91
OCD, баллы / Score	7,26 ± 2,12	7,95 ± 0,00	6,83 ± 1,68	7,43 ± 1,70**	6,63 ± 2,20	7,46 ± 1,88*	p1 = 1,00 p2 = 0,78 p3 = 0,66

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Значимость различий между группами с генотипами: p1 — AA и AG; p2 — AA и GG; p3 — AG и GG.

Note: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Significance of differences between groups with genotypes: p1 — AA and AG; p2 — AA and GG; p3 — AG and GG.

Таблица 6. Изменение показателей психологического состояния у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от полиморфизма TLR4 (Asp299Gly) до и после реабилитации (M ± SD)
Table 6. Change in psychological indicators in patients with post-covid syndrome, depending on the polymorphism of the TLR4 (Asp299Gly) before and after rehabilitation (M ± SD)

Показатель / Indicator	Генотип / Genotype						p
	AA		AG		GG		
	До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After	
Госпитальная шкала тревоги, баллы / Hospital Anxiety Scale (HADS), score	6,95 ± 5,66	6,89 ± 4,24	7,37 ± 3,09	6,20 ± 3,25***	7,58 ± 3,68	6,60 ± 4,01*	p1 = 0,01 p2 = 0,08 p3 = 0,50
Госпитальная шкала депрессии, баллы / Hospital Depression Scale (HADS), score	7,11 ± 4,24	6,63 ± 354	6,33 ± 3,44	6,17 ± 3,28	6,38 ± 3,13	5,56 ± 3,58	p1 = 0,33 p2 = 0,82 p3 = 0,28
Физическая активность / Physical Functioning, SF-36, %	55,95 ± 21,21	62,14 ± 10,61	53,38 ± 23,35	57,94 ± 22,87	55,63 ± 21,62	59,19 ± 23,34	p1 = 0,34 p2 = 0,41 p3 = 0,51
Боль / Bodily pain, SF-36, %	41,90 ± 7,07	52,71 ± 23,33**	54,44 ± 20,43	57,68 ± 18,28	52,34 ± 20,61	53,55 ± 20,15	p1 = 0,13 p2 = 0,01 p3 = 0,53
Жизнеспособность / Vitality, SF-36, %	51,43 ± 3,54	57,14 ± 7,07	53,88 ± 15,36	58,53 ± 14,28**	54,53 ± 12,47	61,61 ± 13,75**	p1 = 0,96 p2 = 0,62 p3 = 0,23
Роль физических проблем / Role- Physical Functioning, SF-36, %	29,76 ± 17,68	35,71 ± 35,36	26,38 ± 36,90	35,03 ± 40,81	28,91 ± 37,63	34,68 ± 42,66	p1 = 0,51 p2 = 0,84 p3 = 0,50
Социальная активность / Social Functioning, SF-36, %	59,52 ± 26,52	66,07 ± 26,52*	66,54 ± 23,78	75,00 ± 18,97**	70,31 ± 18,72	76,61 ± 16,38*	p1 = 0,78 p2 = 0,82 p3 = 0,85
Роль эмоциональных проблем / Role- Emotional, SF-36, %	38,09 ± 47,16	47,27 ± 47,14	38,24 ± 43,53	39,21 ± 40,60	39,58 ± 41,86	45,16 ± 42,64	p1 = 0,61 p2 = 0,92 p3 = 0,24
Психическое здоровье / Mental Health, SF-36, %	53,13 ± 35,85	56,54 ± 53,74	59,29 ± 24,39	61,45 ± 20,79	58,49 ± 22,57	60,22 ± 22,36	p1 = 0,56 p2 = 0,93 p3 = 0,28
Общее здоровье / General Health, SF-36, %	41,33 ± 12,02	42,57 ± 0,00	43,18 ± 11,35	44,35 ± 10,35	47,88 ± 9,93	48,52 ± 12,19	p1 = 0,84 p2 = 0,54 p3 = 0,88

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Значимость различий между группами с генотипами: p1 — AA и AG; p2 — AA и GG; p3 — AG и GG.
Note: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Significance of differences between groups with genotypes: p1 — AA and AG; p2 — AA and GG; p3 — AG and GG.

ДУДЧЕНКО Л.Ш. И ДР. | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

снизилась утомляемость. В функциональных тестах, лабораторных исследованиях и определении выраженности одышки по стандартизованным опросникам динамики не наблюдалось.

Группа с гетерозиготным расположением аллелей AG составила 40,3 % пациентов. ИМТ соответствовал избыточному весу. Некоторые исходные характеристики данной группы пациентов характеризовались наибольшей амплитудой отклонений от средних значений нормы, а клинические симптомы были наиболее выраженными. Динамика клинических симптомов и функциональных тестов статистически значимо улучшилась в процессе реабилитации, снизилась частота кашля, уменьшилось чувство тяжести в груди, увеличилась физическая активность и насыщение крови кислородом SpO_2 , возросли ФЖЕЛ, ПОС и ЕВ. Уровень СРБ у пациентов генотипом AG сохранялся на уровне, соответствующем низкоинтенсивному воспалению по современным исследованиям, что подтверждало целесообразность проведения реабилитационных мероприятий и необходимость дальнейшего наблюдения за ними [13, 14].

Группа с генотипом GG составила 35,8 % от изучаемой популяции, также характеризовалась избыточным весом. Динамика изученных характеристик в этой группе в процессе реабилитации имела менее выраженную положительную направленность, чем в группе гетерозигот AG.

Приведенные выше результаты согласуются с данными современных исследований, в которых рассматривается участие TLR4 в рамках индукции воспалительных реакций как предиктора развития хронического воспаления жировой ткани [15].

Таким образом, при отсутствии гендерно-возрастных различий между группами с различными генотипами выявлена разная выраженность исходных клинических симптомов и отклонений функциональных показателей. Еще более значимые различия обнаружены при оценке эффективности реабилитации. Позитивная

динамика наблюдалась во всех группах, однако наиболее успешно в группе AG. Это согласуется с данными исследований о роли TLR4 в иммунологическом ответе на SARS-CoV-2 и его генетического полиморфизма в широком спектре проявлений как острого COVID-19, так и ПКС [16, 17].

Следовательно, в условиях, когда пандемия COVID-19 и течение ПКС оставляют большое количество все еще неразрешенных вопросов, факт установления зависимости эффективности восстановления организма от его врожденных свойств может иметь большое значение для тактики ведения пациентов [18, 19].

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что гетерозиготный вариант генотипа формирует более выраженные клинические проявления ПКС и более высокий реабилитационный потенциал, что способствует более успешному прохождению реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность восстановительного лечения взаимосвязана с генетической гетерогенностью TLR4. Гетерозиготный вариант генотипа AG формирует более выраженные клинические проявления ПКС и более высокий реабилитационный потенциал, что способствует успешному прохождению реабилитации. Минорная аллель TLR4 (Asp299Gly) G связана с утяжелением течения ПКС. Пациенты с гомозиготным генотипом GG нуждаются в более длительном курсе реабилитации. У пациентов с гомозиготным вариантом генотипа AA реабилитационный потенциал значительно ниже, что может быть связано с преобладанием метаболических процессов и необходимостью внесения коррекции в программы реабилитации пациентов с ПКС. Изучение ПКС с позиций генетического полиморфизма открывает возможности более детального рассмотрения реабилитационной помощи пациентам, перенесшим COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дудченко Лейла Шамилевна, доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Белоглазов Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Яцков Игорь Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Андреева Галина Николаевна, научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова».

E-mail: galinaandreeva2901@internet.ru, niisechenova@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>

Соловьёва Елена Александровна, научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

Шуляк Ирина Владимировна, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова».

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2696-7337>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн

исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Дудченко Л.Ш. — разработка концепции и дизайна исследования, отбор и клиническое обследование пациентов, научная редакция текста рукописи; Белоглазов В.А. — разработка концепции и дизайна исследования, научная редакция текста рукописи; Яцков И.А. — разработка дизайна исследования, научная редакция текста рукописи; Андреева Г.Н. — написание текста, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи; Соловьёва Е.А. — верификация данных, статистическая обработка данных; Шуляк И.В. — подготовка и проведение клинико-лабораторных исследований.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках программы «Приоритет-2030» от 30 сентября 2021 г. № 075-15-2021-1323 Минобрнауки России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Авторы заявляют, что все процедуры, использованные в данной статье, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводивших исследование, и соответствуют Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Проведение исследования одобрено комиссией по вопросам этики при ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт им. И.М. Сеченова», протокол № 3 от 22 декабря 2022 г. (г. Ялта) и локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», протокол № 8 от 6 сентября 2022 г. (г. Симферополь).

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Leyla Sh. Dudchenko, D.Sc. (Med.), Head of the Pulmonology Research Department of the Academic Research Institute of Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov.

<https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Vladimir A. Beloglazov, D.Sc. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Igor A. Yatskov, Ph.D. (Med.), Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Galina N. Andreeva, Research Fellow of the Pulmonology Research Department of the Academic Research Institute of Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov.

E-mail: galinaandreeva2901@internet.ru, niisechenova@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>

Elena A. Solovyova, Research Fellow of the Pulmonology Research Department of the Academic Research Institute of Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

Irina V. Shulyak, Head of Clinical and Diagnostic Laboratory of the Academic Research Institute of Physical Therapy, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2696-7337>

Author Contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors

contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special Contributions: Dudchenko L. Sh. — development of the concept and design of the study, selection and clinical examination of patients, scientific revision of the text of the article; Beloglazov V.A. — development of the concept and design of the study, scientific revision of the text of the article; Yatskov I.A. — development of the design of the study, scientific revision of the text of the article; Andreeva G.N. — text writing, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article; Solovyova E.A. — data verification, statistical data processing; Shulyak I.V. — preparation and conduct of clinical and laboratory tests.

Funding. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, program «Priority-2030» No. 075-15-2021-1323 dated 30.09.2021.

Disclosure. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics Approval. The authors declare that all procedures used in this article are in accordance with the ethical standards of the institutions that conducted the study and are consistent with the 2013 Declaration of Helsinki. Study was approved by the Ethics Commission at the «Academic Scientific-Research Institute for Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation. I.M. Sechenov» Institute of Physical Therapy, Protocol No. 3 dated 22.12.2022 (Yalta) and the local ethical committee of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Protocol No. 8 dated 06.09.2000 (Simferopol).

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Список литературы / References

- Белоглазов В.А., Яцков И.А., Усеинова Р.Х. Экспрессия и полиморфизм рецепторов TLR4 в патогенезе хронической обструктивной болезни легких: современный взгляд. Медицинская иммунология. 2021; 23(2): 231–236. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EAP-2147> [Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Useinova R.H. Expression and polymorphism of ITLR4 receptors in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: a modern view. Medical Immunology (Russia). 2021; 23(2): 231–236 <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EAP-2147> (In Russ.).]
- Aboudounya M.M., Heads R.J. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. Mediators of inflammation. 2021; 2021(1): 8874339. <https://doi.org/10.1155/2021/8874339>

3. Евдокимов А.В., Суслова Т.А., Беляева С.В. и др. Полиморфизм генов TLR и течение двусторонней пневмонии при COVID-19. Медицинский академический журнал. 2021; 21(4): 57–66. <https://doi.org/10.17816/MAJ90324> [Evdokimov A.V., Suslova T.A., Belyaeva S.V., et al. Polymorphism of TLR genes and the course of COVID-19 bilateral pneumonia. Medical academic journal. 2021; 21(4): 57–66. <https://doi.org/10.17816/MAJ90324> (In Russ.).]
4. Воропай А.А., Левкович М.А., Галкина Г.А. и др. Роль полиморфизма генов TLR2, TLR4 в формировании микрососудистых осложнений у подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Медицинская иммунология. 2021; 23(4): 895–902. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROT-2271> [Voropai A.A., Levkovich M.A., Galkina G.A. Role of TLR2, TLR4 gene polymorphism in developing microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Medical Immunology (Russia). 2021; 23(4): 895–902. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROT-2271> (In Russ.).]
5. Taha S.I., Shata A.K., Baoumy S.A., et al. Toll-Like Receptor 4 Polymorphisms (896A/G and 1196C/T) as an Indicator of COVID-19 Severity in a Convenience Sample of Egyptian Patients. Journal of inflammation research. 2021; 14: 6293–6303. <https://doi.org/10.2147/JIR.S343246>
6. Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M., et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. The European respiratory journal. 2020; 56(2): 2001754. <https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020>
7. Щукина Е.В., Шестерина Ю.Б., Майлян Д.Э. и др. Роль системного воспаления в реализации риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и вероятности развития постковидного синдрома. Актуальные проблемы медицины. 2023; 46(2): 113–122. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2023-46-2-113-122> [Shchukina E.V., Shesterina Yu.B., Maylyan D.E., et al. The Role of Inflammation in Realizing the Risk of Severe Coronavirus Infection and Probability of Post-COVID-19 Syndrome Initiation. Challenges in Modern Medicine. 2023; 46(2): 113–122. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2023-46-2-113-122> (In Russ.).]
8. Maamar M., Artime A., Pariente E., et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. Curr Med Res Opin. 2022; 38(6): 901–909. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991>
9. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002; 166(1): 111–117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
10. Временные методические рекомендации Минздрава России. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022). Доступно на: <https://clck.ru/3DFSsS> (Дата обращения 01.01.2024). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii. Medicinskaya reabilitaciya pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 3 (01.11.2022) Available at: <https://clck.ru/3DFSsS> (Accessed January 12, 2024) (In Russ.).]
11. Исаева А.В., Ветлужская М.В., Коробейникова А.Н. и др. Клинические фенотипы и особенности течения постковидного синдрома. Профилактическая медицина. 2023; 26(9): 66–73. <https://doi.org/10.17116/profmed20232609166> [Isaeva A.V., Vetluzhskaya M.V., Korobeynikova A.N., et al. Clinical phenotypes and features of the post-COVID syndrome course. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2023; 26(9): 66–73. <https://doi.org/10.17116/profmed20232609166> (In Russ.).]
12. Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). Пульмонология. 2020; 30 (5): 658–670. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670> [Tyurin I.E., Strutynskaya A.D. Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data). Pulmonologiya. 2020; 30(5): 658–670. 2020; 30 (5): 658–670. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670> (In Russ.).]
13. Rifai N., Ridker P.M. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. Clinical chemistry. 2003; 49(4): 666–669. <https://doi.org/10.1373/49.4.666>
14. Imhof A., Fröhlich M., Loewel H., et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. Clinical chemistry. 2003; 49(4): 669–672. <https://doi.org/10.1373/49.4.669>
15. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. и др. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения. Ожирение и метаболизм. 2020; 17(1): 56–63. <https://doi.org/10.14341/omet10336> [Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., et al. Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity. Obesity and metabolism. 2020; 17(1): 56–63. <https://doi.org/10.14341/omet10336> (In Russ.).]
16. Кантемирова Б.И., Василькова В.В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022; 11(3): 130–137. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137> [Kantemirova B.I., Vasilkova V.V. Polymorphism of genes in patients with new coronavirus infection COVID-19. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2022; 11(3): 130–137. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137> (In Russ.).]
17. Смирнова С.В., Сальникова Л.Е. Риск развития пневмонии и полиморфизма генов TLR2 и TLR4: мета-анализ. Общая реаниматология. 2015; 11(6): 6–18. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-6-18> [Smirnova S.V., Salnikova L.E. Risk for pneumonia and gene polymorphisms TLR2 and TLR4: meta-analysis. General Reanimatology. 2015; 11(6): 6–18. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-6-18> (In Russ.).]
18. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X., et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology. 2021; 27 (4): 328–337. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
19. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. Пульмонология. 2021; 31 (5): 580–587. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587> [Savushkina O.I., Chernyak A.V., Krjukov E.V. et al. Dinamika funktsional'nogo sostojaniya sistemy dyhanija cherez 4 mesjaca posle perenesennogo COVID-19. Pulmonologiya. 2021; 31 (5): 580–587. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587> (In Russ.).]