

# ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ – 2019 (COVID-19), ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

## И.Т. Муркамилов

к.м.н., и.о. доцента кафедры факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева; ст. преподаватель, ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет»; нефролог, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек (г. Бишкек, Кыргызстан)  
ORCID: 0000-0001-8513-9279  
E-mail: murkamilov.i@mail.ru

## И.С. Сабиров

д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2, ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет»; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек (г. Бишкек, Кыргызстан)  
ORCID: 0000-0002-8387-5800  
E-mail: sabirov\_is@mail.ru.

## В.В. Фомин

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2682-4417  
E-mail: fomin@mma.ru

## И.О. Кудайбергенова

д.м.н., профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева (г. Бишкек, Кыргызстан)  
ORCID: 0000-0003-3007-8127  
E-mail: k\_i\_o2403@mail.ru.

## Ж.А. Муркамилова

аспирант, кафедра терапии №2, ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет» (г. Бишкек, Кыргызстан)  
ORCID: 0000-0002-7653-0433  
E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru

## Ф.А. Юсупов

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, Ошский государственный университет, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек, главный невролог Южного региона Кыргызстана (г. Ош, Кыргызстан)  
ORCID: 0000-0003-0632-6653  
E-mail: furcat\_y@mail.ru

**Цель исследования.** Изучение фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) при новой коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19).

**Материал и методы.** Объект исследования – пациенты (36 мужчин и 28 женщин, средний возраст  $48,9 \pm 15,3$  лет) с лабораторно и клинико-эпидемиологически подтвержденным диагнозом COVID-19, осложненной пневмонией. Проанализированы общие и биохимические показатели крови. Сывороточные уровни концентрации фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) оценивались количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от пола (мужчины,  $n=36$  (56,25%); женщины,  $n=28$  (43,75%)) и две подгруппы в зависимости от степени насыщения крови кислородом (группа А,  $n=26$  (40,62%) уровень  $\text{SaO}_2$  ниже 90%; группа Б,  $n=38$  (59,38%) уровень  $\text{SaO}_2$  выше 90%).

**Результаты.** В группе мужчин с COVID-19, осложненной пневмонией, выявлены достоверно низкие показатели насыщения гемоглобина (Hb) кислородом, числа лимфоцитов, а также высокие уровни лейкоцитов и креатинина крови. Содержание Hb и средняя концентрация Hb в эритроцитах (MCHC) были достоверно ниже у женщин с COVID-19, осложненной пневмонией. В группе А наблюдалось существенное повышение концентрации ФРЭС. Наличие тесной взаимосвязи регистрировалось между концентрацией ФРЭС и показателями:  $\text{SaO}_2$  ( $r=-0,341$ ,  $p=0,019$ ), средним содержанием Hb в эритроците (MCH) ( $r=-0,201$ ,  $p=0,045$ ), относительным числом лимфоцитов ( $r=-0,362$ ,  $p=0,018$ ), шириной распределения эритроцитов ( $r=0,381$ ,  $p=0,010$ ), числом тромбоцитов ( $r=0,503$ ,  $p=0,007$ ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ( $r=0,555$ ,  $p=0,001$ ), а также с содержанием С-реактивного белка (СРБ) ( $r=0,394$ ,  $p=0,005$ ).

**Выводы.** Концентрация ФРЭС коррелирует с показателями насыщения Hb кислородом, числом тромбоцитов, относительным количеством лимфоцитов, шириной распределения эритроцитов, СОЭ, МСН, а также уровнем СРБ крови. Предиктором тяжести COVID-19 у мужчин являлись уровень сатурации кислородом, количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов и креатинина крови, а у лиц женского пола – дополнительно уровень Hb и показатель МСНС.

**Ключевые слова:** COVID-19, пневмония, фактор роста эндотелия сосудов, морфология эритроцитов, гипоксия, эндотелий.

**Для цитирования:** Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Фактор роста эндотелия сосудов при новой коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19), осложненной пневмонией. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(6):3–10. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-06-01>

На протяжении более одного года на страницах российских и зарубежных периодических изданий активно обсуждается проблема коронавирусной инфекции [1–3]. К настоящему времени выявленная в конце 2019 г. новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала серьезной медико-социальной проблемой. В момент написания данной статьи, по всему миру было зарегистрировано более 111 млн случаев заболевания. Ведущей клинической формой COVID-19 является пневмония [1, 2]. Вирус обладает тропностью к бокаловидным клеткам, содержащимся в слизистой оболочке дыхательных путей. Активная репликация вируса, значительно снижает защитные функции бокаловидных клеток, что также способствует проникновению вируса в организм человека [4]. В основе прогрессирования COVID-19 лежит диффузное альвеолярное повреждение с образованием гиалиновых мембран, возникновением отека легких. Установлено, что возбудитель COVID-19 вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2), проникая в эндотелий сосудов, взаимодействует с расположенными там АПФ-2-рецепторами, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции со всеми вытекающими последствиями [4, 5]. В настоящее время при COVID-19 особый интерес сфокусирован на ключевых молекулах ангиогенеза и выживаемости эндотелия. Многими исследованиями показано, что в образовании фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) принимают участие макрофаги, фибробласты, гепатоциты, тучные, мезангиальные, эпителиальные, эндотелиальные и другие клетки [6, 7]. Фактор роста эндотелия сосудов участвует в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке эндотелиальных клеток, взаимодействуя с ними через специфические тирозинкиназные рецепторы [6–8]. Тирозинкиназы передают сигнал внутрь клеток, что приводит к увеличению внутриклеточного кальция и усилению гликолиза, повышению синтеза белка, синтезу дезоксирибонук-

леиновой кислоты и ускорению деления клеток [9]. На поверхности эндотелия сосудов имеются рецепторы ФРЭС. У взрослых продукция ФРЭС продолжается во всех обильно васкуляризированных тканях (легкие, почки, головной мозг), поскольку этот фактор активно участвует в поддержании общего сосудистого гомеостаза и выживаемости эндотелиальных клеток [10]. В некоторых исследованиях установлено, что повышение уровня ФРЭС в сыворотке крови является фактором сердечно-сосудистого, нефро-церебрального риска [11, 12]. Значение роли ФРЭС, как маркера воспаления при COVID-19 и ассоциированного с пневмонией изучено недостаточно.

**Цель исследования** – изучение фактора роста эндотелия сосудов при COVID-19-ассоциированной пневмонии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 64 пациентов (28 женщин и 36 мужчин, средний возраст  $48,9 \pm 15,3$  лет) с различными степенями тяжести COVID-19, осложненной пневмонией. В верификации диагноза использовали эпидемиологические, клинические и лабораторные данные. Случаи пневмонии были диагностированы с помощью компьютерной томографии легких. Возрастной состав участников исследования представлен на рисунке. У всех обследованных пациентов оценивали степень сатурации крови ( $\text{SaO}_2$ , %). Анализировали данные концентрации гемоглобина (Hb, г/л), гематокрита (Ht, %), числа эритроцитов ( $\times 10^{12}/\text{л}$ ), тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) и лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) с оценкой абсолютного ( $\times 10^9/\text{л}$ ) и относительного (%) содержания лимфоцитов в периферической крови. Также исследовали показатели морфологии эритроцитов: средний объем эритроцитов (MCV,  $\text{мкм}^3$ ), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (МСН, пг), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (МСНС, г/дл), ширину распределения эритроцитов (%), скорость оседания эритроцитов

(СОЭ, мм/ч). Сывороточные уровни ФРЭС определяли количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа VEGF-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Нормальный диапазон для ФРЭС по данным иммунологической лаборатории Университетского госпитального центра Клермон-Феррана (Франция) составляет для сывороточного ФРЭС 62–707 пг/мл, а для плазменного ФРЭС он ниже 115 пг/мл [13]. В исследовании за верхнюю границу нормы ФРЭС приняли концентрацию, равную 700 пг/мл. Участников исследования разделили на две группы в зависимости от пола (мужчины,  $n=36$  (56,25%) и женщины,  $n=28$  (43,75%)) и от степени насыщения крови кислородом (группа А,  $n=26$  (40,62%), уровень  $SaO_2$  ниже 90% [14, 15]; группа Б,  $n=38$  (59,38%), уровень  $SaO_2$  выше 90%). Терапия пациентов обеих групп была сопоставима, причем пациенты не получали лекарственные средства, влияющие на уровень ФРЭС. Результаты были проанализированы с помощью программ статистической обработки Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.1 (русская версия). Проверку нормальности распределения проводили с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Данные представлены, как среднее  $\pm$  стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением,

медианы и квартильного отклонения ( $Me \pm Q$ ) для переменных с непараметрическим распределением. Значимость различий между группами оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента (для переменных с нормальным распределением) и теста Манна–Уитни (для переменных с непараметрическим распределением). Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли способ Пирсона в случае нормального распределения и Спирмена – при непараметрическом распределении переменных. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

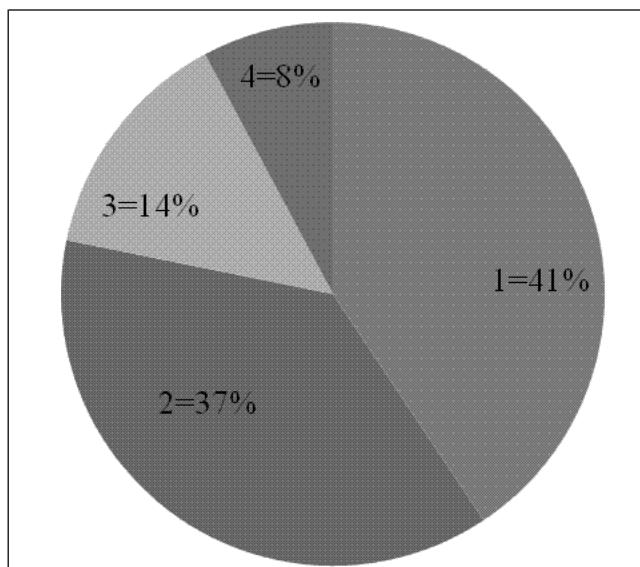
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных с COVID-19-ассоциированной пневмонией лица молодого и среднего возраста составляли 41 и 37% соответственно (рисунок). Доля пациентов пожилого и старческого возрастов равнялась 22%. Наличие признаков дыхательной недостаточности были выявлены у 26 пациентов (40,62% случаев). Показатели среднего возраста мужчин и женщин достоверно не отличались (табл. 1). Показатель степени насыщения периферической крови кислородом оказался существенно меньше в группе мужчин по сравнению с женщинами ( $80,09 \pm 6,97\%$  против  $87,90 \pm 9,83\%$ ;  $p < 0,05$ ).

**Таблица 1. Лабораторные показатели у обследованных пациентов**

Показатель	Мужчины, $n=36$	Женщины, $n=28$
Возраст, годы	$48,6 \pm 15,6$	$49,3 \pm 15,2$
$SaO_2$ , %	$80,09 \pm 6,97^*$	$87,90 \pm 9,83$
Гемоглобин, г/л	$145,74 \pm 17,89$	$134,30 \pm 19,58^*$
Гематокрит, %	$42,83 \pm 5,07$	$40,50 \pm 4,94$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,93 \pm 0,69$	$4,63 \pm 0,49$
Средний объем одного эритроцита, $\mu м^3$	$86,60 \pm 3,12$	$87,20 \pm 6,03$
Среднее содержание гемоглобина, пг	$29,30 \pm 1,32$	$29,08 \pm 2,40$
Средняя концентрация гемоглобина, г/дл	$34,04 \pm 1,05$	$33,00 \pm 1,54^*$
Ширина распределения эритроцитов, %	$11,88 \pm 1,26$	$11,70 \pm 1,08$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$261,04 \pm 72,56$	$270,33 \pm 71,36$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$7,694 \pm 1,312^*$	$6,121 \pm 1,711$
Абсолютное число лимфоцитов, $\times 10^9/л$	$1,894 \pm 0,949$	$2,099 \pm 0,721$
Относительное количество лимфоцитов, %	$27,12 \pm 10,00^*$	$33,56 \pm 5,79$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$12,5 [5,00;50,00]$	$10,0 [5,00;27,50]$
Креатинин, $\mu моль/л$	$85,12 \pm 20,06^*$	$63,93 \pm 7,09$
С-реактивный белок, мг/л	$4,05 [1,30;56,90]$	$1,90 [1,00;16,30]$
Фибриноген, г/л	$3,80 [2,80;4,80]$	$3,40 [2,55;3,85]$
Фактор роста эндотелия сосудов, пг/мл	$298,930 [178,620;441,330]$	$223,270 [103,30;540,620]$
Распределение больных по показателю сатурации кислорода		
Фактор роста эндотелия сосудов, пг/мл	Группа А, $SaO_2 < 90\%$ ( $n=26$ )	Группа Б, $SaO_2 > 90\%$ ( $n=38$ )
	$403,540^* [290,550;530,410]$	$201,090 [133,950;379,480]$

Примечание:  $n$  – число участников; \* –  $p < 0,05$ .



**Рисунок.** Возрастной состав участников исследования: 1 – молодой возраст; 2 – средний возраст; 3 – пожилой возраст; 4 – старческий возраст

При анализе параметров периферической крови выяснилось, что содержание Hb ( $134,30 \pm 19,58$  г/л против  $145,74 \pm 17,89$  г/л;  $p < 0,05$ ) и МСНС ( $33,00 \pm 1,54$  г/дл против  $34,04 \pm 1,05$  г/дл;  $p < 0,05$ ) было достоверно ниже среди лиц женского пола.

Различий по содержанию эритроцитов, МСН, МCV, ширине распределение эритроцитов, Ht, тромбоцитов и абсолютному числу лимфоцитов периферической крови, а также СОЭ получено не было (табл. 1). Количество лейкоцитов в периферической крови оказалось существенно меньше у пациентов женского пола ( $6,121 \pm 1,711 \times 10^9$ /л против  $7,694 \pm 1,312 \times 10^9$ /л;  $p < 0,05$ ). Тогда как у пациентов мужского пола отмечалось статистически значимое снижение относительного количества лимфоцитов в периферической крови ( $27,12 \pm 10,00\%$  против  $33,56 \pm 5,79\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Содержание креатинина сыворотки крови было существенно выше в группе мужчин и составило  $85,12 \pm 20,06$  мкмоль/л против  $63,93 \pm 7,09$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ . Медиана и квартильные показатели СРБ, фибриногена и ФРЭС сыворотки крови у лиц мужского и женского пола значимо не различались (табл. 1). Достоверно высокие уровни ФРЭС наблюдались среди пациентов, имеющих признаки дыхательной недостаточности. Это послужило основанием для проведения корреляционного анализа (табл. 2), показавшего, что между концентрацией ФРЭС сыворотки крови и уровнем SaO<sub>2</sub> регистрировалась обратная зависимость ( $r = -0,341$ ,  $p = 0,019$ ).

**Таблица 2. Корреляционный анализ взаимосвязи между концентрацией фактора роста эндотелия сосудов и лабораторными показателями у обследованных пациентов**

Показатель	Фактор роста эндотелия сосудов, пг/мл	
	<i>r</i>	<i>p</i>
SaO <sub>2</sub> , %	-0,341	0,019
Гемоглобин, г/л	-0,074	0,657
Гематокрит, %	-0,074	0,655
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	-0,075	0,654
Средний объем одного эритроцита, фл	0,032	0,844
Среднее содержание гемоглобина, пг	-0,201	0,045
Средняя концентрация гемоглобина, г/дл	-0,009	0,948
Ширина распределения эритроцитов, %	0,381	0,010
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	0,503	0,007
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	0,182	0,234
Абсолютное число лимфоцитов, $\times 10^9$ /л	-0,200	0,181
Относительное количество лимфоцитов, %	-0,362	0,018
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	0,555	0,001
Креатинин, мкмоль/л	0,722	0,620
С-реактивный белок, мг/л	0,394	0,005
Фибриноген, г/л	0,234	0,229

Примечание: *r* – корреляция; *p* – достоверность.

Схожая взаимосвязь наблюдалась и со стороны морфологических показателей эритроцитов. В частности, достоверная отрицательная корреляция была выявлена между уровнем ФРЭС с величиной МСН ( $r=-0,201$ ,  $p=0,045$ ) и относительным количеством лимфоцитов ( $r=-0,362$ ,  $p=0,018$ ). Вместе с тем уровень ФРЭС положительно коррелировал с шириной распределения эритроцитов ( $r=0,381$ ,  $p=0,010$ ), числом тромбоцитов ( $r=0,503$ ,  $p=0,007$ ), СОЭ ( $r=0,555$ ,  $p=0,001$ ) и концентрацией СРБ ( $r=0,394$ ,  $p=0,005$ ).

Более высокая заболеваемость пневмонией при COVID-19 объясняется тем, что АПФ-2 экспрессируется в сурфактанте, секретлируемом альвеолоцитами 2-го типа из компонентов плазмы крови [4]. Имеются сведения, что к одной мишени может прикрепиться до трех вирусов [4]. В более пораженных участках легких отмечается кровоизлияние, некроз и геморрагический инфаркт. При аутопсии гистологическая картина легких характеризуется организацией альвеолярных экссудатов и развитием интерстициального фиброза [16]. У лиц с тяжелым течением COVID-19 наблюдается увеличение проницаемости эндотелия сосудов с развитием сосудистой тромбофилии и склонностью к тромбообразованию, что приводит к расстройству микроциркуляции [17]. Важную роль в регуляции процесса ангиогенеза играет ФРЭС и его рецепторы. Так, введение ФРЭС приводило к быстрому кратковременному повышению проницаемости сосудов, развитию хемотаксиса моноцитов и других клеточных элементов, активации экспрессии оксида азота, простаглицлина, провоспалительных цитокинов, способствующих вазодилатации [18]. Фактор роста эндотелия сосудов повышает проницаемость сосудов, что ведет к дезорганизации сосудистой стенки, усугубляется гипоксия, а это, в свою очередь, способствует прогрессированию патологического процесса [19]. Ряд исследователей считают, что изучение терапевтических эффектов ингибитора ФРЭС у пациентов с COVID-19 может оказаться весьма ценным [20]. В публикации Y. Kong подчеркнуто, что высокий уровень ФРЭС предсказывает прогрессирование COVID-19 [20]. В нашей работе у мужчин с COVID-19 были более низкие значения  $\text{SaO}_2$  периферической крови по сравнению с женщинами (табл. 1). Кроме того, в когорте мужчин с COVID-19 выявлено снижение относительного количества лимфоцитов и увеличение уровня лейкоцитов в периферической крови (табл. 1). Сравнительный

анализ уровня ФРЭС у лиц мужского и женского пола продемонстрировал клинически более значимое повышение его у мужчин, чем у женщин ( $Me$  (298,930) пг/мл против  $Me$  (223,270) пг/мл). Известно, что гипоксия стимулирует продукцию ФРЭС [21, 22]. В исследовании удалось продемонстрировать (табл. 2) тесную корреляционную взаимосвязь между выраженностью снижения уровня  $\text{SaO}_2$  периферической крови и степенью повышения уровня ФРЭС ( $r=-0,341$ ,  $p=0,019$ ), где достоверно высокие уровни его наблюдались среди пациентов, имеющих признаки дыхательной недостаточности (в группе А с уровнем  $\text{SaO}_2$  ниже 90%  $Me$  403,540 пг/мл против  $Me$  201,090 пг/мл в группе Б с уровнем  $\text{SaO}_2$  выше 90%).

Другим фактором, играющим большую роль в прогрессировании патологического процесса с активацией ФРЭС, считаются изменения морфологии эритроцитов. Как показано в табл. 2, высокие уровни ФРЭС коррелируют со степенью снижения показателя МСН. Эритроцитарные индексы позволяют оценить размер эритроцитов и содержание в них гемоглобина. Имеются данные, утверждающие, что неструктурные белки коронавируса способны видоизменять структуру  $\text{Hb}$  в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода [4]. Это может привести к усилению воспалительных процессов в легких, окислительному стрессу, гипоксемии, гипоксии [4, 23–25].

В представленном исследовании (табл. 1) у пациентов женского пола с COVID-19 содержание  $\text{Hb}$  и показатель МСНС были достоверно ниже ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что МСНС характеризует «плотность» заполнения эритроцита  $\text{Hb}$  и является более чувствительным показателем нарушения образования  $\text{Hb}$ . Одним из патогенетических механизмов поражения внутренних органов при COVID-19 является тромбообразование [26]. Была выявлена взаимосвязь между повышением уровня ФРЭС и числом тромбоцитов ( $r=0,503$ ,  $p=0,007$ ) периферической крови. Фактор роста эндотелия сосудов является также митогеном для тромбоцитов, фибробластов, гладкомышечных и других типов клеток, играя важную роль в поддержании воспаления при COVID-19 (табл. 2). Показатель СОЭ и содержание СРБ среди групп мужчин и женщин не отличались (табл. 1). Тем не менее при проведении корреляционного анализа (см. табл. 2) установлена положительная взаимосвязь между уровнем ФРЭС с показателями СОЭ и СРБ крови.

## ВЫВОДЫ

При COVID-19 высокие уровни ФРЭС могут служить лабораторным признаком тяжести патологического процесса. Концентрация ФРЭС коррелирует с показателями сатурации кислорода, числом тромбоцитов и относительным количеством лимфоцитов, шириной распределения эритроцитов, СОЭ, МСН, а также уровнем СРБ крови. Предиктором тяжести COVID-19 у мужчин являлись уровень сатурации кислорода, количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, уровень креатинина крови, а у лиц женского пола, помимо этих показателей, еще и уровень Нб, а также показатель МНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин. Фармакол. тер.* 2020; 29(2): 21–29. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
2. White D., Mac Donald S., Edwards T., et al. Evaluation of COVID-19 coagulopathy; laboratory characterization using thrombin generation and nonconventional haemostasis assays. *International journal of laboratory hematology.* 2021; 43(1):123–130. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13329>
3. Qi X., Liu Y., Wang J., et al. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study. *Gut.* 2021; 70(2): 433–436. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321666>
4. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архив внутренней медицины.* 2020; 10(3): 188–197. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>
5. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19). *The Scientific Heritage.* 2020; 49-2(49): 49–58.
6. Xiaqi W., Xin B., Xu Z., et al. Network Representation Learning-based Drug Mechanism Discovery and Anti-inflammatory Response against COVID-19.2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12531314.v2>
7. Villegas G., Lange-Sperandio B., Tufro A. Autocrine and paracrine functions of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal tubular epithelial cells. *Kidney international.* 2005; 67(2): 449–457. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67101.x>
8. Мнихович М.В., Геризон Д., Брикман М. и др. Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2012; 1(3): 53–65.
9. Todderud G., Carpenter G. Epidermal growth factor: the receptor and its function. *Bio Factors.* 1999; 2(1): 11–15.
10. Захарова Н., Воскресенская О., Тарасова Ю. Ангиогенез и фактор роста эндотелия сосудов при цереброваскулярной патологии. *Врач.* 2014; 10: 12–14.
11. Ghazizadeh H., Rezaei M., Avan A., et al. Association between serum cell adhesion molecules with hs-CRP, uric acid and VEGF genetic polymorphisms in subjects with metabolic syndrome. *Molecular biology reports.* 2020; 47(2): 867–875. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05081-2>
12. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Исследование эндотелиального фактора роста сосудов, маркеров воспаления и жесткости сосудов при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2020; 2: 43–51. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.43-51>
13. Smets P., Devauchelle-Pensec V., Rouzair P.O., et al. Vascular endothelial growth factor levels and rheumatic diseases of the elderly. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18(1): 283. Published 2016 Dec 1. <https://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1184-x>
14. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины.* 2020; 10(2): 87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
15. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Временные методические рекомендации.* М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2020.
16. Bradley V.T., Maioli H., Johnston R., et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet.* 2020; 396(10247): 320–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
17. Borczuk A.C., Salvatore S.P., Seshan S.V., et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1>
18. Park M., Jung H.L., Shim Y.J., et al. Serum cytokine profiles in infants with infantile hemangiomas on oral propranolol treatment: VEGF and bFGF, potential biomarkers predicting clinical outcomes. *Pediatric Research.* 2020; 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0862-1>
19. Felmerer G., Stylianaki A., Hollmén M., et al. Increased levels of VEGF-C and macrophage infiltration in lipedema patients without changes in lymphatic vascular morphology. *Scientific Reports.* 2020; 10(1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67987-3>
20. Kong Y., Han J., Wu X., et al. VEGF-D: a novel biomarker for detection of COVID-19 progression. *Critical Care.* 2020; 24 (1): 1–4. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03079-y>
21. Yin X.X., Zheng X.R., Peng W., et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Vital Target for Brain Inflammation during the COVID-19 Outbreak. *ACS Chemical Neuroscience.* 2020. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00294>
22. Dong G., Lin X.H., Liu H.H., et al. Intermittent hypoxia alleviates increased VEGF and pro-angiogenic potential in liver cancer cells. *Oncology letters.* 2019; 18(2): 1831–1839. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10486>
23. Синопальников А.И. Американские (ATS/IDSA, 2019) и российские (ПРО/МАКМАХ, 2019) рекомендации по ведению внебольничной пневмонии у взрослых. Два взгляда на актуальную проблему. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (3): 22–27. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200084>
24. Şener A., Kurtoglu Çelik G., Özhasenekler A., et al. Evaluation of dynamic thiol/disulfide homeostasis in adult patients with community-acquired pneumonia. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine.* 2019; 26(6): 343–350. <https://doi.org/10.1177/1024907918802956>
25. Price L.C., Mc Cabe C., Garfield B., Wort S.J. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! 2020; 56: 2001608. <https://doi.org/10.1183/13993003.01608-2020>
26. Муркамилов И.Т. Цитокиновый статус при новой коронавирусной болезни (COVID-19). *Вестник КРСУ.* 2020; 20(9): 55–65.

Поступила 24 марта 2021 г.

# GROWTH FACTOR OF VESSEL ENDOTHELIUM IN NEW CORONAVIRAL DISEASE – 2019 (COVID-19) COMPLICATED WITH PNEUMONIA

© Authors, 2021

## **I.T. Murkamilov**

Ph.D. (Med.), Acting Associate Professor of the Department of faculty therapy of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev;  
Senior Lecturer, Kyrgyz-Russian Slavic University, Nephrologist,  
Chairman of the board of Chronic Kidney Disease Specialists Society of Kyrgyzstan (Bishkek, Kyrgyzstan)  
ORCID: 0000-0001-8513-9279  
E-mail: murkamilov.i@mail.ru

## **I.S. Sabirov**

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy № 2, SEIHPE Kyrgyz-Russian Slavic University,  
board member of Chronic Kidney Disease Specialists Society of Kyrgyzstan (Bishkek, Kyrgyzstan)  
ORCID: 0000-0002-8387-5800  
E-mail: sabirov\_is@mail.ru

## **V.V. Fomin**

Dr.Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Faculty Therapy № 1, Sklifosovsky Institute;  
Vice-rector in Clinical Work and continuous Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2682-4417  
E-mail: fomin@mma.ru

## **I.O. Kudaibergenova**

Dr.Sc. (Med.), Professor, Rector of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (Bishkek, Kyrgyzstan)  
ORCID: 0000-0003-3007-8127  
E-mail: k\_i\_o2403@mail.ru

## **Zh.A. Murkamilova**

Post-graduate Student, the Department of Therapy № 2, SEIHPE Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)  
ORCID: 0000-0002-7653-0433  
E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru

## **F.A. Yusupov**

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,  
Medicinal Faculty, Osh State University,  
Board Member of Chronic Kidney Disease Specialists Society of Kyrgyzstan;  
Chief Neurologist of Southern Region of Kyrgyzstan (Osh, Kyrgyzstan)  
ORCID: 0000-0003-0632-6653  
E-mail: furcat\_y@mail.ru

**The aim of the study** is to study the vascular endothelial growth factor in the new coronavirus disease – 2019 (COVID-19).

**Material and methods.** The object of the study is patients (36 men and 28 women, mean age  $48.9 \pm 15.3$  years) with laboratory and clinical and epidemiologically confirmed diagnosis of COVID-19, complicated by pneumonia. The indicators of peripheral and biochemical blood were analyzed. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration were assessed by quantitative enzyme-linked immunosorbent assay. The patients were divided into 2 groups depending on gender (men,  $n = 36$  (56.25%); women,  $n = 28$  (43.75%) and the degree of blood oxygen saturation (group A,  $n = 26$  (40.62 %) SaO<sub>2</sub> level below 90%; group B,  $n = 38$  (59.38%) SaO<sub>2</sub> level above 90%).

**Results.** In the subgroup of men with COVID-19 complicated by pneumonia, significantly low levels of hemoglobin (Hb) oxygen saturation, lymphocyte counts, as well as high levels of leukocytes and blood creatinine were detected. The content of Hb and the average concentration of Hb in erythrocytes (MHC) were significantly lower among women with COVID-19 complicated by pneumonia. In a subgroup of men, there was a significant increase in VEGF concentration. A close relationship was recorded between concentration of VEGF and SatO<sub>2</sub> ( $r = -0.341, p = 0.019$ ), average Hb content in erythrocyte (MCH) ( $r = -0.201, p = 0.045$ ), relative number of lymphocytes ( $r = -0.362, p = 0.018$ ), distribution width erythrocytes ( $r = 0.381, p = 0.010$ ), the number of platelets ( $r = 0.503, p = 0.007$ ), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $r = 0.555, p = 0.001$ ), as well as with the concentration of C-reactive protein (CRP) ( $r = 0.394, p = 0.005$ ).

**Conclusion.** The VEGF concentration correlates with the indices of Hb oxygen saturation, the number of platelets, the relative number of lymphocytes, the width of distribution of erythrocytes, ESR, MCH, as well as the level of CRP in the blood. The predictor of the severity of COVID-19 in men was the level of oxygen saturation, the number of leukocytes, the relative number of lymphocytes and blood creatinine, and in females - additionally also the level of Hb and the MCHS indicator.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, vascular endothelial growth factor, erythrocyte morphology, hypoxia, endothelium.

**For citation:** Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. Growth factor of vessel endothelium in new coronaviral disease – 2019 (COVID-19) complicated with pneumonia. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(6):3–10. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-06-01>

## REFERENCES

- Glybochko P., Fomin V., Avdeev S., et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther.* 2020;29(2):21–29. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
- White D., Mac Donald S., Edwards T., et al. Evaluation of COVID-19 coagulopathy; laboratory characterization using thrombin generation and nonconventional haemostasis assays. *International journal of laboratory hematology.* 2021; 43(1):123–130. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13329>
- Qi X., Liu Y., Wang J., et al. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study. *Gut.* 2021; 70(2): 433–436. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321666>
- Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(3): 188–197. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197> (in Russian).
- Sabirov I., Murkamilov I., Fomin V. Hepatobiliary system and novel coronavirus infection (COVID-19). *The Scientific Heritage.* 2020;49-2(49): 49–58 (in Russian).
- Xiaoqi W., Xin B., Xu Z., et al. Network Representation Learning-based Drug Mechanism Discovery and Anti-inflammatory Response against COVID-19.2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12531314.v2>
- Villegas G., Lange-Sperandio B., Tufro A. Autocrine and paracrine functions of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal tubular epithelial cells. *Kidney international.* 2005; 67(2): 449–457. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67101.x>
- Mnikhovich M.V., Gershzon D., Brikman M., Morphogenetic mechanisms of cellular interaction in angiogenesis. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2012; 1(3): 53–65 (in Russian).
- Todderud G., Carpenter G. Epidermal growth factor: the receptor and its function. *Bio Factors.* 1999; 2(1): 11–15.
- Zakharova N., Voskresenskaya O., Tarasova Yu. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor in cerebrovascular disease. *Vrach (The Doctor).* 2014; 10: 12–14 (in Russian).
- Ghazizadeh H., Rezaei M., Avan A., et al. Association between serum cell adhesion molecules with hs-CRP, uric acid and VEGF genetic polymorphisms in subjects with metabolic syndrome. *Molecular biology reports.* 2020; 47(2): 867–875. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05081-2>
- Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., et al. Study of endothelial vascular growth factor, markers of inflammation and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Clinical Nephrology.* 2020; 2: 43–51. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.43-51> (in Russian).
- Smets P., Devauchelle-Pensec V., Rouzaire P.O., et al. Vascular endothelial growth factor levels and rheumatic diseases of the elderly. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18(1): 283. Published 2016 Dec 1. <https://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1184-x>
- Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(2):87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93> (in Russian).
- Kamkin E.G. Prevention, diagnosis, and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): temporary guidelines. Moscow, 2020. V. 6 (in Russian).
- Bradley B.T., Maioli H., Johnston R., et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet.* 2020; 396(10247): 320–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
- Borczuk A.C., Salvatore S.P., Seshan S.V., et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1>
- Park M., Jung H.L., Shim Y.J., et al. Serum cytokine profiles in infants with infantile hemangiomas on oral propranolol treatment: VEGF and bFGF, potential biomarkers predicting clinical outcomes. *Pediatric Research.* 2020; 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0862-1>
- Felmerer G., Stylianaki A., Hollmén M., et al. Increased levels of VEGF-C and macrophage infiltration in lipedema patients without changes in lymphatic vascular morphology. *Scientific Reports.* 2020; 10(1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67987-3>
- Kong Y., Han J., Wu X., et al. VEGF-D: a novel biomarker for detection of COVID-19 progression. *Critical Care.* 2020; 24 (1): 1–4. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03079-y>
- Yin X.X., Zheng X.R., Peng W., et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Vital Target for Brain Inflammation during the COVID-19 Outbreak. *ACS Chemical Neuroscience.* 2020. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00294>
- Dong G., Lin X.H., Liu H.H., et al. Intermittent hypoxia alleviates increased VEGF and pro-angiogenic potential in liver cancer cells. *Oncology letters.* 2019; 18(2): 1831–1839. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10486>
- Sinopalnikov A.I. United States (ATS/IDSA, 2019) and Russian (RRS/IACMAC, 2019) guidelines on community-acquired pneumonia management in adults. Two points of view on a pressing issue. *Consilium Medicum.* 2020; 22(3): 22–27. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200084> (in Russian).
- Şener A., Kurtoğlu Çelik G., Özhasenekler A., et al. Evaluation of dynamic thiol/disulfide homeostasis in adult patients with community-acquired pneumonia. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine.* 2019; 26(6): 343–350. <https://doi.org/10.1177/1024907918802956>
- Price L.C., Mc Cabe C., Garfield B., Wort S.J. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! 2020; 56: 2001608. <https://doi.org/10.1183/13993003.01608-2020>
- Murkamilov I.T. Cytokine status in new coronavirus disease (COVID-19). *KRSU bulletin.* 2020;20(9): 55–65 (in Russian).