



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.001>



Перевезенцев О.А.<sup>1,2</sup>✉, Мамедов И.С.<sup>2</sup>, Крапивкин А.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

## Ассоциация носительства SARS-CoV-2 с уровнем гиперметилованных форм аргинина в плазме крови как новых информативных биомаркеров эндотелиальной дисфункции

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста – Перевезенцев О.А.; концепция и дизайн исследования, написание текста – Мамедов И.С.; редактирование, общее руководство работой – Крапивкин А.С.

**Финансирование:** исследование не имело финансовой поддержки.

Подана: 23.01.2024

Принята: 09.04.2024

Контакты: pzpo@mail.ru

### Резюме

**Введение.** Инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) и вызванные ею отдаленные последствия в виде нарушения состояния метаболических и физиологических процессов в настоящее время составляют весьма важную медицинскую проблему. Одной из особенностей SARS-CoV-2 является то, что в ряде случаев у пациентов не наблюдается симптомов респираторного заболевания, но при этом вирус SARS-CoV-2 определяется методами молекулярно-генетической диагностики. Ключевым звеном этиопатогенеза COVID-19 является эндотелиальная дисфункция, о состоянии и выраженности которой представляется возможным судить на основании результатов, получаемых с использованием нового информационного теста – определения гиперметилованных форм аргинина.

**Цель.** Установление предполагаемой ассоциации носительства SARS-CoV-2 с гиперметилованными формами аргинина (маркерами эндотелиальной дисфункции) – асимметричного диметиларгинина (ADMA) и симметричного диметиларгинина (SDMA).

**Материалы и методы.** Были обследованы 220 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, у которых на момент сдачи биоматериала и в течение двух недель после его забора не выявлялось клинически выраженных симптомов респираторного заболевания, характерных для COVID-19. Молекулярно-генетическая диагностика SARS-CoV-2 проводилась методами RT-PCR с ручным и автоматическим выделением вирусной РНК с использованием набора «РеалБест РНК SARS-CoV-2» («Вектор Бест», Россия). У пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 и отрицательным (группа контроля) методом ВЭЖХ-МС определялись уровни гиперметилованных форм аргинина ADMA и SDMA.

**Результаты.** Положительный результат методом ПЦР SARS-CoV-2 был выявлен у 52 индивидуумов (23,6%). Среди всех представителей общей выборки оказалось

60 контактных пациентов (положительный результат выявлен у 29 человек (56%), 110 медицинских работников (положительный результат выявлен в 6 случаях, или 5%) и 50 контактных медицинских работников (положительный результат в 17 случаях, или 34%). В группе бессимптомных пациентов с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 уровни АДМА и СДМА были достоверно повышены ( $173 \pm 15$  мкг/л и  $161 \pm 13$  мкг/л соответственно) по сравнению с группой контроля индивидуумов с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 ( $78 \pm 9$  мкг/л и  $57 \pm 8$  мкг/л соответственно).

**Заключение.** Полученные результаты позволяют судить о том, что даже при носительстве SARS-CoV-2 имеет место эндотелиальная дисфункция, которая может определяться с помощью соответствующих метаболических маркеров. Таким образом, даже в случае носительства вируса SARS-CoV-2 проявляются эндотелиальные нарушения как одни из ключевых факторов этиопатогенеза новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, носительство, ПЦР, ГХ-МС, гиперметилированные формы аргинина

---

Perevezentsev O.<sup>1,2</sup>✉, Mamedov I.<sup>2</sup>, Krapivkin A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russia

## Association of SARS-CoV-2 Carriage with Arginine Hypermethylated Forms Level in Blood Plasma as New Informative Biomarkers for Endothelial Dysfunction

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept and design, material collecting, text writing – Perevezentsev O.; study concept and design, text writing – Mamedov I.; editing, general supervision – Krapivkin A.

**Funding:** the study had no sponsor support.

Submitted: 23.01.2024

Accepted: 09.04.2024

Contacts: pzpо@mail.ru

---

### Abstract

**Introduction.** SARS-CoV-2 (COVID-19) infection and its long-term consequences such as disruption of metabolic and physiological processes currently constitute a very important medical issue. One of SARS-CoV-2 features is that in some cases patients do not present respiratory disease symptoms, but yet SARS-CoV-2 virus is detected by molecular genetic diagnostic methods. The key element in COVID-19 etiopathogenesis is endothelial dysfunction, the state and severity of which can be assessed by using results of a new information test: determination of hypermethylated arginine forms.

**Purpose.** To establish a putative association of SARS-CoV-2 carriage with hypermethylated arginine forms (endothelial dysfunction markers) such as asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA).



**Materials and methods.** A total of 220 patients aged 18 to 65 years who had no clinically evident symptoms of respiratory disease characteristic for COVID-19 at the time of biomaterial sampling and within two weeks after sampling were examined. Molecular genetic diagnosis of SARS-CoV-2 was carried out by RT-PCR with manual and automatic isolation of viral RNA using the RealBest RNA SARS-CoV-2 kit (Vector Best, Russia). In both SARS-CoV-2 PCR positive and SARS-CoV-2 PCR negative (control group) patients, hypermethylated arginines ADMA and SDMA levels were determined by HPLC-MS.

**Results.** SARS-CoV-2 PCR positivity was detected in 52 individuals (23.6%). In the total sample, there were 60 contact patients (positive result was detected in 29 cases (56%)), 110 medical workers (positive result was detected in 6 cases (5%)), and 50 contact medical workers (positive result was detected in 17 cases (34%)). In the group of asymptomatic SARS-CoV-2 PCR positive patients ADMA and SDMA levels were significantly increased ( $173 \pm 15$   $\mu\text{g/L}$  and  $161 \pm 13$   $\mu\text{g/L}$ , respectively) compared to the control group of SARS-CoV-2 PCR negative individuals ( $78 \pm 9$   $\mu\text{g/L}$  and  $57 \pm 8$   $\mu\text{g/L}$ , respectively).

**Conclusion.** The results obtained suggest that even in SARS-CoV-2 carriage, endothelial dysfunction occurs, which can be determined using appropriate metabolic markers. Thus, even in the case of SARS-CoV-2 virus carriage, endothelial disorders appear as one of the key factors involved in etiopathogenesis of the new coronavirus infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, carriage, PCR, GC-MS, hypermethylated forms of arginine

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы (CoV) (Coronaviridae) – семейство вирусов, содержащих в качестве наследственного материала одноцепочечную (+) РНК со специфическими гликопротеидными шипами (спайками) вокруг вирусного капсида, которые при электронном микрокопировании похожи на солнечную корону [1]. Семейство коронавирусов делится на несколько подсемейств, включающих четыре рода (от альфа до дельта), которые потенциально патогенны для различных видов млекопитающих, включая человека [2]. За последние 20 лет, кроме ранее известных четырех видов коронавирусов у человека, входящих в структуру сезонных ОРВИ, были описаны новые, более патогенные виды данного семейства, а именно: SARS-CoV (подрод Sarbecovirus), описанный в 2002 году и ставший в 2002–2003 годах причиной вспышки атипичной пневмонии (тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС, SARS) в Китае; MERS-CoV (подрод Merbecovirus), который в 2012 году вызвал вспышку ближневосточного респираторного синдрома в Саудовской Аравии и в 2015 году – в Южной Корее (MERS), а также новый коронавирус SARS-CoV-2 (как и вирус атипичной пневмонии, относящийся к подроду Sarbecovirus), который вызвал вспышку болезни, названной COVID-19, в китайской провинции Ухань, перешедшей в настоящее время в глобальную пандемию [3]. Достаточно высокая степень трансмиссии нового коронавируса (среднее медианное значение индекса репродукции 2,2, разброс 3,3–5,47), его способность, в отличие от вируса SARS-CoV, передаваться от человек к человеку и потенциальная тяжесть последствий заболевания COVID-19, вызываемого данным вирусом, превратили его в острейшую проблему медицины [4].

Изучение механизмов проявления патогенности коронавируса SARS-CoV-2 показало, что в клетки человека он проникает через рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (АПФ2, ACE2), который достаточно широко представлен в различных тканях: он экспрессируется в легких на уровне альвеол, в кишечнике, гонадах, почках и т. д. [5]. Поэтому при новой коронавирусной инфекции потенциально могут поражаться не только дыхательные пути, но и другие ткани и органы [1, 5, 6]. С диагностической точки зрения это означает, что вирус может обнаруживаться не только в биологическом материале из дыхательных путей (назофарингеальные соскобы, БАЛ, мокрота), но и в других биологических жидкостях (фекалии, моча, кровь) [1, 5, 7, 8]. Теоретически он может обнаруживаться также в моче и в семенной жидкости у мужчин, хотя исследования последнего времени этого не подтверждают [1].

В настоящее время специфическими методами диагностики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 являются молекулярно-генетические, в частности в качестве референсного используется метод ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией вирусной РНК [9]. Базисной лабораторной платформой для ПЦР-диагностики новой коронавирусной инфекции является рекомендованная ВОЗ тест-система, в которой используются праймеры к генам SARS-CoV РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) и капсидного белка (Е), то есть данная тест-система основана на детекции специфичной для РНК последовательности двух компонентов вируса [10]. Это связано с тем, что диагностические ПЦР тест-системы, основанные на выявлении специфической последовательности только одного компонента (Е гена) SARS-CoV-2, являются более чувствительными, чем основанные на выявлении RdRp. Но при этом может быть затруднена интерпретация результата из-за высокой сказываемости на качестве ПЦР сторонних факторов [11]. Также для ПЦР-диагностики в реальном времени новой коронавирусной инфекции могут применяться тест-системы, которые содержат праймеры к двум локусам вирусного нуклеокапсида (N1 и N2) и гену человеческой РНКазы Р [9].

Из-за стремительного распространения нового коронавируса по миру важное значение приобретает максимально широкий охват молекулярно-генетическим тестированием на SARS-CoV-2 населения различных стран для эффективного проведения противоэпидемических мероприятий и оперативное и точное проведение специфической лабораторной диагностики [9]. Метод RT-PCR является достаточно долгим и ограничен применением только в стационарной молекулярно-генетической лаборатории. Поэтому для ускорения молекулярно-генетической диагностики SARS-CoV-2 был предложен другой метод, основанный на петлевой изотермической амплификации с обратной транскрипцией вирусной РНК (метод LAMP) [12]. В нем для детекции вирусной РНК используются 6 праймеров к генам *orf1ab*, *S* и *N*. Преимуществом данного метода является небольшая продолжительность получения результата (до 30 минут) и достаточно высокая аналитическая чувствительность (80 копий/мл). Предполагалось, что более высокая чувствительность метода LAMP может быть критически важна для выявления бессимптомных носителей SARS-CoV-2, а также пациентов в инкубационном периоде [13]. К сожалению, в настоящее время показано, что системы, основанные на методе LAMP, имеют, по сравнению с ПЦР в реальном времени, гораздо более низкую чувствительность и специфичность к выявлению SARS-CoV-2 даже в фазе активного инфекционного процесса с ярко выраженной симптоматикой [14].



Эпидемиологические исследования показывают, что носители новой коронавирусной инфекции являются важными участниками эпидемического процесса [15]. В ряде работ установлено, что вирусная нагрузка и вирусывыделение у полностью бессимптомных носителей новой коронавирусной инфекции сходны с таковыми у пациентов COVID-19, у которых есть симптомы заболевания [16]. Поэтому крайне важно оперативно выявлять таких индивидуумов методами ПЦР-диагностики [15, 17].

Одним из важнейших звеньев этиопатогенеза COVID-19 является дисфункция эндотелия [18]. К числу метаболических маркеров эндотелиальной дисфункции может быть отнесено повышение в плазме крови гиперметилованных форм аргинина – асимметричного диметиларгинина (АДМА) и симметричного диметиларгинина (СДМА). Значение этих соединений в организме состоит в их влиянии на продукцию оксида азота – основного фактора релаксации эндотелия и поддержания интимы сосудов и сосудистого эндотелия в функциональном состоянии. В нормальных, физиологических условиях синтезированный в эндотелиоцитах NO мигрирует в миоциты, располагающиеся в нижележащих слоях стенки сосуда, и активирует растворимую гуанилатциклазу, что повышает содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), понижает концентрацию ионов кальция и расслабляет гладкомышечные клетки, обеспечивая кровоснабжение тканей [18].

Важным процессом, детерминирующим продукцию NO, является транспорт L-аргинина из кровотока в эндотелиальные клетки. В число причин снижения биодоступности оксида азота для клеток входит и повышенный уровень АДМА. При этом наблюдается снижение активности фермента диметиларгининдиметиламиногидролазы (ДДАГ), катализирующего разрушение АДМА. Кроме того, этот фермент чувствителен к окислительному стрессу. Состояние гипергликемии увеличивает продукцию активных форм кислорода и тем самым вносит вклад в снижение активности ДДАГ и накопление АДМА [19]. Взаимосвязь между окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией отражается на уровне АДМА [20]. SARS-CoV-2, взаимодействуя с локализованными в эндотелии кровеносных сосудов рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, вызывает развитие повреждение эндотелия, повышение проницаемости, нарушение микроциркуляции, формирование сосудистой тромбофилии и тромбообразование, дополнительное повреждение эндотелия. Устойчивая вазоконстрикция, опосредованная АДМА, приводит к потенцированному и быстрому развитию эндотелиальной дисфункции, что в дальнейшем опосредует развитие сердечно-сосудистых осложнений и появление новых жалоб в период после перенесенной инфекции COVID-19 [18]. Потенциально эндотелиальная дисфункция может развиваться и при носительстве SARS-CoV-2 при отсутствии симптоматики COVID-19, но в литературе данные исследования пока не отражены. Поэтому представляется важным изучить развитие данного патологического процесса в ситуации бессимптомного инфицирования пациента новой коронавирусной инфекцией.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести исследование ассоциации носительства SARS-CoV-2 с гиперметилованными формами аргинина (маркерами эндотелиальной дисфункции) – асимметричного диметиларгинина (АДМА) и симметричного диметиларгинина (СДМА).

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективно обследованы 220 пациентов в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст – 42 года), которые на момент сдачи биологического материала и в течение двух недель после проведения ПЦР-анализа не имели клинически выраженных симптомов респираторного заболевания COVID-19. Из процедуры исследования исключались пациенты с нефропатиями и почечной недостаточностью, так как нарушение функции почек ассоциировано со значительным повышением уровня ADMA в плазме крови [21]. В критерии исключения входил также ряд сердечно-сосудистых заболеваний, для этиопатогенеза которых характерна эндотелиальная дисфункция: гипертоническая болезнь, атеросклероз (по данным УЗДГ), нарушения свертывания крови (по данным расширенной коагулограммы), острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, а также диабет 2-го типа [22]. Из исследования исключались пациенты с гиперхолестеринемией и с индексом атерогенности выше верхней референтной границы 3,5. В группу обследуемых пациентов были включены 60 человек, которые имели в течение недели перед сдачей материала контакты с пациентами с COVID-19, диагноз у которых был подтвержден молекулярно-генетическим анализом (в возрасте от 32 до 48 лет, средний возраст 39 лет), 110 медицинских работников без подтвержденных контактов с пациентами с новой коронавирусной инфекцией (в возрасте от 30 до 49 лет, средний возраст 40 лет) и 50 контактных медицинских работников (в возрасте от 34 до 50 лет, средний возраст 43 года). Молекулярно-генетическая диагностика SARS-CoV-2 проводилась методами RT-PCR с ручным и автоматическим выделением вирусной РНК с использованием набора РеалБест РНК SARS-CoV-2 («Вектор-Бест», Россия) (заявленная чувствительность – 1000 копий/мл) с использованием автоматического выделения вирусной ДНК на платформе KingFisherFlex (Thermo Fisher Scientific) набором «РеалБестУниМаг». Положительный анализ на COVID-19 фиксировался в образцах, в которых уровень специфического сигнала по каналу FAM пересекал пороговую линию до 40-го цикла амплификации. При анализе использовался один положительный и один отрицательный контрольный образец.

У пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 и отрицательным (группа контроля) методом ВЭЖХ-МС определялись уровни гиперметилированных форм аргинина АДМА и СДМА. ВЭЖХ-МС проводилась с использованием газового хроматографа с масс-спектрометром Agilent 6490 (Agilent Technologies, Германия) и колонки C18 Zorbax (Agilent Technologies, США). Венозную кровь на определение АДМА и СДМА у пациентов забирали утром натощак.

Получение и хранение проб сыворотки крови выполнялось в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкциях к наборам реактивов. После центрифугирования сыворотку крови замораживали и хранили при температуре –20 °С. Образцы с липемией и гемолизом в связи с вызванной ими вероятностью потенциальных неправильных результатов для анализа не использовались.

Полученные результаты анализировались в программе Statistica 10.0. Для описания данных использовались медианные значения показателей исследуемых метаболитов с указанием межквартильного интервала. Для оценки достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводился однофакторный анализ. Также выполнялся корреляционный анализ, в ходе которого рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены обобщенные результаты тестирования бессимптомных пациентов на SARS-CoV-2 методом RT-PCR с выделением нескольких подгрупп тестируемых.

В табл. 2 представлены медианы с указанием межквартильного интервала для уровней монометиларгинина (MMA), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) в группе пациентов с выявленными методом ПЦР в реальном времени SARS-CoV-2 и в контрольной группе.

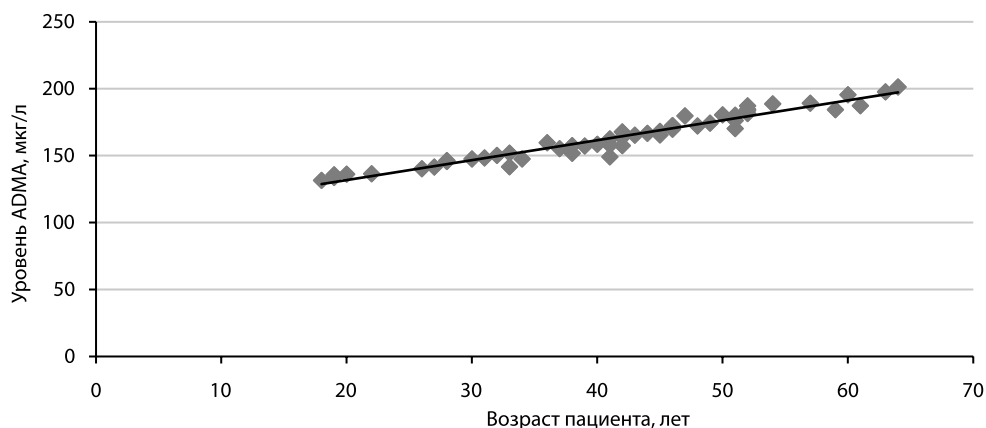
Выявлена корреляция уровня ADMA с возрастом пациентов – носителей SARS-CoV-2 ( $r=0,970$ ) (см. рисунок). Для пациентов контрольной группы корреляции между возрастом и уровнем данного метаболита не обнаружено.

**Таблица 1**  
**Сводная таблица результатов молекулярно-генетического тестирования бессимптомных пациентов на инфекцию SARS-CoV-2**  
**Table 1**  
**Summary table of molecular genetic testing results for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic patients**

| Группа пациентов<br>(% от общего числа)   | Общее число<br>пациентов | Количество положи-<br>тельных результатов | Доля положительных<br>результатов, % |
|-------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|
| Всего (100%)                              | 220                      | 52                                        | 23,6                                 |
| Контактные (54%)                          | 60                       | 29                                        | 56                                   |
| Медицинские работники (50%)               | 110                      | 6                                         | 5                                    |
| Контактные медицинские<br>работники (22%) | 50                       | 17                                        | 36                                   |

**Таблица 2**  
**Уровни монометиларгинина (MMA), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) в группе бессимптомных носителей SARS-CoV-2 и в контрольной группе**  
**Table 2**  
**Monomethylarginine (MMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA), and symmetric dimethylarginine (SDMA) levels in the group of SARS-CoV-2 asymptomatic carriers and in the control group**

| Метаболит                                 | Медианное значение<br>у носителей<br>SARS-CoV-2, мкг/л<br>(52 пациента) | Медианное значение<br>пациентов контроль-<br>ной группы, мкг/л<br>(168 пациентов) | Референтные значения,<br>мкг/л [18, 23, 24]                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Монометиларгинин<br>(MMA)                 | 13,5 (10,2–25,3)                                                        | 152,5 (95,2–301,2)                                                                | 94,2–316,5                                                                              |
| Асимметричный<br>диметиларгинин<br>(ADMA) | 175,3 (131,5–201,3)                                                     | 81,5 (75,4–119,7)                                                                 | <100 – низкий уровень;<br>100–123 – промежуточный<br>уровень;<br>>123 – высокий уровень |
| Симметричный<br>диметиларгинин<br>(SDMA)  | 163,1 (140,6–175,2)                                                     | 51,3 (31,2–70,5)                                                                  | <73 – низкий уровень;<br>73–135 – промежуточный<br>уровень;<br>>135 – высокий уровень   |



**Корреляционная зависимость уровня асимметричного диметиларгинина (ADMA) от возраста в группе носителей SARS-CoV-2 ( $r=0,970$ )**  
**Correlation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) level with age in the SARS-CoV-2 carriers group ( $r=0.970$ )**

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам данного исследования, в общей когорте пациентов без симптомов респираторного заболевания количество выявленных случаев инфекции SARS-CoV-2 составляет 23,6% (52 пациента). У 168 пациентов ПЦР-анализ на SARS-CoV-2 имеет отрицательный результат. В составе общей популяции на порядок выше величина инфицирования среди лиц, которые находились в контакте с заболевшими COVID-19 (56%). Среди медицинских работников уровень носительства SARS-CoV-2 составил всего 5%, у контактных же медицинских работников уровень носительства SARS-CoV-2 был 36%, что ниже процента носительства у контактных пациентов немедицинских специальностей. Этот результат может быть объяснен тем, что медицинские работники, которые потенциально контактируют с инфицированными COVID-19, лучше соблюдают противоэпидемический режим, контроль за которым в медицинских учреждениях осуществляется более строго, чем в общей популяции.

Следует отметить, что определенные виды специфического лабораторного тестирования новой коронавирусной инфекции должны применяться только для решения конкретных диагностических задач [14]. Важными параметрами являются специфичность и особенно чувствительность теста. Если принять за базис стадийность степени репликации SARS-CoV-2 в зависимости от стадии заболевания и тяжести его протекания, ПЦР-тесты с низкой чувствительностью подойдут для тестирования симптоматических пациентов, для выявления же бессимптомного носительства могут потребоваться более чувствительные тест-наборы для выявления SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени.

Результаты определения уровней гиперметилированных форм аргинина у носителей SARS-CoV-2 методом хромато-масс-спектрометрии показали достоверное увеличение ADMA (175,3 (131,5–201,3) мкг/л) и SDMA (163,1 (140,6–175,2) мкг/л) в сравнении с контрольной группой (81,5 (75,4–119,7) мкг/л и 51,3 (31,2–70,5) мкг/л).



соответственно,  $p=0,03$ ), при этом значения данных показателей существенно превышали референтные значения ( $100 \pm 1,1$  мкг/л и  $75 \pm 0,8$  мкг/л соответственно), причем это увеличение коррелирует со снижением уровня монометиларгинина как предшественника в метаболической цепочке ADMA и SDMA. Зависимость же уровня ADMA у носителей SARS-CoV-2 от возраста пациента может говорить о том, что при носительстве новой коронавирусной инфекции с возрастом повышается вероятность эндотелиальной дисфункции, опосредованной SARS-CoV-2, что и отражается в уровнях данного метаболического маркера в плазме крови. Таким образом, можно полагать, что даже в случае носительства нового коронавируса в организме возникает эндотелиальная дисфункция, которая теоретически способна вызвать постковидные осложнения в виде нарушения микроциркуляции, развития тромбофилических состояний, что может приводить к сердечно-сосудистым нарушениям [18]. Поэтому даже легкие и бессимптомные случаи новой коронавирусной инфекции следует рассматривать (с точки зрения патогенетических процессов) как потенциально дающие постковидные осложнения, которые могут приводить к органным и системным дисфункциям. Разработка новых методов диагностики ковидных и постковидных воспалительных изменений позволит создать схему персонализированной терапии данного заболевания.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о том, что даже при носительстве SARS-CoV-2 выявляется эндотелиальная дисфункция, которая может быть установлена с использованием соответствующих метаболических маркеров. Таким образом, именно сосудистые эндотелиальные нарушения являются одними из ключевых в этиопатогенезе новой коронавирусной инфекции даже в случае бессимптомного инфицирования.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilio F, Mazzuti L, Turriziani O. et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *Journal of Endocrinological Investigation*. [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Apr 23. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>
2. Ashour H.M., Elkhatab W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens* [Internet]. MDPI AG. 2020;9(3):186. Available at: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
3. Center for Systems Science and Engineering (2020) *Coronavirus COVID-19 global cases*. Johns Hopkins University. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed 3 Apr 2020)
4. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn S.C., Di Napoli R. *Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19)*. StatPearls Publishing. 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> (accessed 3 Apr 2020).
5. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [Internet]. Elsevier BV. 2020;525(1):135–40. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
6. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D.K., et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* [Internet]. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). 2020;25(3). doi: 10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045.
7. Xie C., Jiang L., Huang G., Pu H., Gong B., Lin H., et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier BV. 2020;93:264–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050>
8. Peng X., Xu X., Li Y., Cheng L., Zhou X., Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC. 2020;12(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
9. Cheng M.P., Papenburg J., Desjardins M., Kanjilal S., Quach C., Libman M., et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. American College of Physicians. 2020 Apr 13. Available at: <https://doi.org/10.7326/m20-1301>
10. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA). 2020 Mar 11. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>

11. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: [www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html) (accessed 27 March 2020).
12. Huang W.E., Lim B., Hsu C., Xiong D., Wu W., Yu Y., et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. *Microbial Biotechnology* [Internet]. Wiley. 2020 Apr 25. Available at: <https://doi.org/10.37473/dac/10.1101/2020.05.07.20093542>
13. FIND. COVID-19 Diagnostics Resource Centre. Available at: [www.finddx.org/covid-19](http://www.finddx.org/covid-19) (accessed March 21 2020).
14. Perevesentsev O., Chlodnaya T., Burtsev D. Foreign experience in molecular genetic and immunological diagnostics of SARS-CoV-2 (review). *Laboratory Service*. 2021;10(4):47–54. Available at: <https://doi.org/10.17116/labs20211004147> (in Russian)
15. Lai C.-C., Liu Y.H., Wang C.-Y., Wang Y.-H., Hsueh S.-C., Yen M.-Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. Elsevier BV. 2020 Mar. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
16. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society. 2020;382(12):1177–9. Available at: <https://doi.org/10.3410/f.737402166.793571513>
17. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. AME Publishing Company; 2020;8(7):497–497. Available at: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.157>
18. Kukes I., Salmasi J., Ternovoy K., Kazimirskii A., Obodzinskaya T., Lim V., Glagovskiy P., Mamedov I., Poryadin G., Savicheva A., Kukes E., Ptitsyn M., Andreev A. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Medical Council*. 2021;12:72–88. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88> (in Russian)
19. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M., Stuehlinger M., Tsao P.S. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1201–3. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02063-x.
20. Riccioni G., D'Orazio N., Speranza L., Di Ilio E., Glade M., Bucciarelli V., Scotti L., Martini F., Pennelli A., Bucciarelli T. Carotenoids and asymptomatic carotid atherosclerosis. *J BiolRegulHomeostAgents*. 2010;24(4):447–52.
21. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med* 2005;10 Suppl 1:73–81.
22. Rodionov R., Blokhin I., Galagudza M., Shlyakhto E., Lentz S. The emerging role of asymmetric dimethylarginine in cardiovascular disease. *Arterial Hypertension*. 2008;14(4):306–314. Available at: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-4-306-314> (in Russian)
23. Jacobi J., Tsao P.S. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation limits? A systematic review. *Am J Nephrol*. 2008;28:224–237.
24. Hov G.G., Sagen E., Bigonah A., Asberg A. Health-associated reference values for arginine, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) measured with high-performance liquid chromatography. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(8):868–76. doi: 10.1080/00365510701429836.