

И. А. Кадырова¹, Д. М. Туребекова^{1*}, А. Б. Марченко¹, Д. А. Солянов¹

ВКЛАД ДИСРЕГУЛЯЦИИ ТРИПТОФАНА И ТРИМЕТИЛАМИН-N-ОКСИДА В МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ LONG COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КТ-СТАДИИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

¹Научно-исследовательская лаборатория Института наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Динара Мейрамовна Туребекова** – PhD-докторант, младший научный сотрудник, Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Dturbekova@qmu.kz

Актуальность. COVID-19, вызываемый вирусом SARS-CoV-2, характеризуется многообразием клинических проявлений — от бессимптомного течения до критических форм с полиорганной недостаточностью. Одним из ключевых прогностических факторов тяжести заболевания является степень поражения легочной ткани по данным КТ, отражающая выраженность воспалительного и иммунного ответа. У пациентов сохраняются симптомы после острого периода, включая усталость, когнитивные нарушения и миалгии, патогенез которых до конца не изучен. Современные данные указывают на значимую роль метаболических нарушений в развитии Long COVID-19. Показано, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и более высоким баллом по КТ наблюдается снижение уровня триптофана, активация его катаболизма по кинурениновому пути, а также повышение уровней триметиламин-N-оксида (ТМАО), обладающего провоспалительной активностью. Несмотря на многочисленные исследования данных о роли молекул триптофана и триметиламин-N-оксида в патогенезе Long COVID-19 и их связь со степенью тяжести в период острого COVID-19 недостаточно.

Цель. Изучение взаимосвязи между степенью тяжести поражения легких по данным КТ при остром COVID-19 и уровнями триптофана и ТМАО у пациентов с Long COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, которое включало в себя 30 человек. Определение концентрации триптофана и ТМАО в плазме пациентов проводилось с помощью метода высоко эффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС/МС).

Результаты и обсуждение. В результате медиана уровня триптофана в группе средней степени тяжести составила 9,62 [8,11; 10,50] мкмоль/л, в группе тяжелой степени тяжести — 4,68 [2,81; 5,05] мкмоль/л соответственно. Медиана уровня ТМАО в группе средней степени тяжести составила 0,57 [0,51; 0,81] мкмоль/л, в группе тяжелой степени тяжести — 1,88 [1,07; 3,08] мкмоль/л.

Выводы. Были выявлены статистически значимые различия между уровнем триптофана и группами «средней степени» и «тяжелой степени» тяжести поражения легких. Уровень значимости при сравнении концентраций триптофана составил $p < 0,001$. Также были обнаружены статистически значимые различия между уровнем ТМАО и степенями тяжести поражения легких, уровень значимости составил $p < 0,001$.

Ключевые слова: Long COVID-19; степень тяжести; молекулярные механизмы; цитокиновый шторм; триптофан; ТМАО; КТ легких

ВВЕДЕНИЕ

Возбудителем заболевания COVID-19 является новый коронавирус SARS-CoV-2, впервые выделенный в Ухане (Китай) в декабре 2019 года [12]. Распространение инфекции быстро приобрело глобальный характер, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией [8].

Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомных и легких форм до пневмонии и критических состояний с полиорганной недостаточностью. По данным ВОЗ, примерно 80% случаев протекают в легкой или умеренной форме без выраженной дыхатель-

ной недостаточности. На долю тяжелой формы (около 13,8%) приходятся пациенты с прогрессирующей пневмонией, выраженной одышкой ($\text{ЧД} \geq 30$ в мин). Критические случаи (приблизительно 6,1%) характеризуются развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септическим шоком и мультиорганной дисфункцией [22].

М. Z. Тау и др. было отмечено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени через рецептор ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), после чего развивается сложный иммунный ответ организма. Вначале задействуется врожденный иммунитет: при взаимодействии вируса с рецепторами-распознавателями за-

пускается каскад провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α и др.), привлекающий нейтрофилы и макрофаги к очагам инфекции. Затем активируется адаптивный иммунитет: Т-лимфоциты уничтожают инфицированные клетки, В-лимфоциты продуцируют специфические антитела. При тяжелом течении COVID-19 характерна лимфопения: резко снижается число CD4+ и CD8+ Т-клеток, что отражает выраженную дисфункцию иммунной системы [20].

Так, у ряда пациентов развивается гиперактивный воспалительный ответ – так называемый цитокиновый шторм: повышается продукция IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α и других медиаторов воспаления [11]. Избыточное воспаление приводит к повреждению тканей. В исследовании G. Rappone и др. на аутопсиях наблюдались признаки диффузного альвеолита, образование гиалиновых мембран и утолщение альвеолярной перегородки, характерные для ОРДС [17].

Согласно сообщению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для легких случаев заболевания коронавирусной инфекцией, время от начала до клинического выздоровления составляет 14 сут, а для пациентов с более тяжелой формой выздоровление занимает от 3 до 6 нед. Но позднее стало очевидным, что многие симптомы сохраняются в течение нескольких месяцев или не исчезают полностью. Также, у лиц с легким течением заболевания было отмечено затяжное поражение легких, ЦНС, сердца, почек и сердечно-сосудистой системы [26].

В связи с этим, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) классифицировал случаи COVID-19 на несколько уровней, для более эффективного диагностирования, лечения и управления состоянием больных [15].

К данным этапам относится следующее:

1. Острый COVID-19 – признаки и симптомы сохраняются до 1 мес.

2. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – признаки и симптомы, сохраняющиеся от 1 до 3 мес.

3. Синдром после COVID-19 – признаки и симптомы развиваются во время или после инфекции, сохраняются на протяжении 3 мес. и более, не объясняются альтернативным диагнозом. Постковидный синдром представляет собой совокупность симптомов, которые могут изменяться, исчезать и влиять на многие системы организма.

4. Long COVID-19 включает в себя признаки и симптомы, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19. К данному этапу относятся как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 1 до 3 месяцев), так и синдром после COVID-19 (3 месяца и более) [15].

Long COVID-19 является плохо изученной патологией, так как встречается у пациентов, перенесших ПЦР-положительные и ПЦР-негативные случаи COVID-19 в отдаленном периоде (3-12 мес.), и не всегда его симптомы сопоставляются с фактом перенесенного случая коронавирусной инфекции, тем более не всегда проводится исследование механизмов их возникновения [24].

Степень тяжести острого COVID-19 способна определять выраженность последующих метаболических нарушений. Так, при тяжелой форме COVID-19 с сильной системной воспалительной реакцией авторами А. М. Abdallah и др. были обнаружены более резкие отклонения в обмене триптофана и его микробных производных. В частности, у госпитализированных пациентов с низким уровнем триптофана обнаруживается более высокая концентрация провоспалительных цитокинов; снижение синтеза микробного триптофана ассоциируется с повышением риска тяжелого течения и формирования долгосрочных симптомов [1].

Как правило, путь кинуренина (метаболита триптофана) активируется в ответ на воспаление, что может усугублять течение заболевания за счёт подавления иммунитета. Также, при инфицировании SARS-CoV-2 лимфоциты дыхательных путей приводят к повышению уровня провоспалительных цитокинов, что способствует активации кинуренинового пути. Недавние исследования отмечают, что соотношение кинуренина к триптофану является важным маркером воспалительного состояния при COVID-19, что может использоваться при выборе лечебной тактики [13].

Так, исследователями Almulla и др. выявлены нарушения метаболизма триптофана. Мета-анализ показал, что у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 отмечается значимое снижение уровня триптофана и увеличение отношения кинуренина к триптофану по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует об активации индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и ускоренном катаболизме триптофана по пути кинуренина. Уменьшение доступного триптофана может приводить к снижению выработки серотонина и мелатонина, а накопление метаболитов кинуренинового пути (например, 3-гидроксикинуренина и кининовой кислоты) ассоциируется с нейротоксичностью. Отмечено, что дефицит триптофана связан с когнитивными нарушениями, выраженной усталостью и слабостью мышц – симптомы, наблюдаемые у пациентов с Long COVID-19 [4].

Кинуренин, в свою очередь, активирует арилу-глутаматный рецептор (AhR), что сопровождается усилением синтеза провоспалительных цитокинов и одновременным подавлением компонентов врожденного противовирусного иммунитета. Патологическая значимость активации AhR обусловлена тем, что данный сигнальный путь способен усиливать воспалительные реакции и нарушать антивирусную защиту, особенно в условиях сопутствующих хронических заболеваний. В частности, сахарный диабет 2 типа и ожирение, выступающие в качестве основных факторов риска тяжелого течения COVID-19, ассоциированы с повышенной экспрессией лигандов AhR и сенсибилизацией к их действию [5].

Другим важным метаболитом является триметиламин-N-оксид (ТМАО), образующийся при микробном метаболизме пищевых холина и L-карнитина. ТМАО признан проатерогенным и провоспалительным агентом: он нарушает обмен холестерина, способствует формированию атеросклеротических бляшек, усили-

вает агрегацию тромбоцитов и воспаление эндотелия. Экспериментально показано, что ТМАО стимулирует активацию NLRP3-инфламмосомы и высвобождение провоспалительных цитокинов. Высокие уровни ТМАО коррелируют с хроническим системным воспалением и могут усугублять воспалительный ответ при SARS-CoV-2-инфекции [19].

Путь ядерного фактора каппа-В (NF-κB) является одним из ключевых регуляторов экспрессии генов, отвечающих за воспалительный ответ. В исследовании Seldin и соавт. было показано, что повышение уровня ТМАО, обусловленное потреблением рациона, обогащенного холином, способствует активации воспалительных процессов у мышей путём воздействия на сигнальный каскад NF-κB. Авторы выявили, что ТМАО кишечного происхождения индуцирует экспрессию ряда провоспалительных молекул, включая Е-селектин, IL-6, циклооксигеназу-2 и молекулу внутриклеточной адгезии 1, что обусловлено активацией NF-κB-зависимого пути [18].

Согласно данным, представленным Ottiger и соавт., уровень ТМАО ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов, страдающих острой воспалительной пневмонией. В исследовании, включающем 317 пациентов с данным заболеванием, авторы оценили концентрации ТМАО в образцах крови и выявили статистически значимую корреляцию между повышенным уровнем этого метаболита и летальным исходом. Полученные результаты указывают на потен-

циальную роль ТМАО, синтезируемого микробиотой кишечника, в регуляции воспалительных процессов через различные биомеханизмы, что может способствовать утяжелению течения вирусных инфекций, включая COVID-19 [16].

В проспективном исследовании у больных COVID-19 пациенты с летальным исходом имели значимо более высокие сывороточные концентрации ТМАО на момент госпитализации по сравнению с выжившими пациентами ($p < 0.05$) [3].

Однако прямых клинических данных о том, что тяжелая степень по КТ прямо приводит к более выраженным, связанным с Long COVID-19 метаболическим нарушениям недостаточно, данная связь требует дальнейшего изучения. Тем не менее, накопленные результаты позволяют предположить, что чем выше поражение легких и выраженность цитокинового ответа, тем более значимы будут нарушения метаболизма триптофана и ТМАО и связанные с ними последствия у пациентов с Long COVID-19.

Цель работы – изучение взаимосвязи между степенью поражения легких при остром COVID-19 и уровнями триптофана и ТМАО у пациентов с Long COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное исследование проводилось в Научно-исследовательской лаборатории Института наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (г. Караганда, Республика Казахстан) в



Рисунок 1 – Дизайн ретроспективного когортного исследования

соответствии с этическими принципами и после получения информированного согласия пациентов. Дизайн ретроспективного когортного исследования представлен на рисунке 1.

Из общей выборки исследования проекта BR 11065386-OT-22 «COVID-19: Научно-технологическое обоснование системы реагирования на распространение новых респираторных инфекций, включая корона-вирусную инфекцию» в качестве пилотного исследования были выбраны 30 человек (от 44 до 75 лет), из которых было 73,3% женщин. Деформация структуры выборки по полу в определенной степени обусловлена имеющимся перевесом женского населения по сравнению с мужским, кроме того, мужчины чаще отказывались от участия в исследовании.

Пациенты, перенесшие COVID-19 в 2021-2022 гг. и получавшие в период 6-12 мес. после выздоровления реабилитационную медицинскую помощь, были сформированы в группы со средней и тяжелой степенью тяжести поражения легких.

Использовали систему оценки – «эмпирическую» визуальную шкалу КТ 0 – 4 [25]. «Эмпирическая» визуальная шкала предполагает разделение на пять степеней: КТ-0 – отсутствие характерных проявлений; КТ-1 – минимальный объем (распространенность менее 25% объема легких); КТ-2 – средний объем (распространенность 25-50% объема легких); КТ-3 – значительный объем (распространенность 50-75% объема легких); КТ-4 – субтотальный объем (распространенность более 75% объема легких).

Биологический материал для ретроспективных групп «средней степени» и «тяжелой степени» был использован из биологического архива (в глубокой заморозке).

Определение концентрации триптофана и ТМАО в плазме пациентов проводилось с помощью метода высоко эффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС/МС), на хроматографической системе Agilent 1260 Infinity с MSD 6130B Quadrupole LC/MS.

Полученные результаты были обработаны с помощью программного обеспечения *Agilent Lab Advisor*. Количественное содержание вещества в анализируемых образцах было рассчитано по внешнему стандарту.

Методы статистической обработки результатов. Для статистической обработки использовалась программа STATISTICA 6. Анализ данных проводился на уровне значимости $\alpha=0.05$. Проверка нормального распределения количественных данных проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка (S-W). Согласно критерию Шапиро – Уилка, $p < 0,01$ – это меньше уровня значимости (0,05), что указывает на то, что распределение показателя является аномальным. Критерий Шапиро – Уилка был выбран потому, что объем выборки составлял менее 50 ($n < 50$).

Описание количественных данных проводилось на основе среднего значения и параметров квартилей. Для сравнения независимых групп использовался U-критерий Манна – Уитни. В качестве метода исследования был выбран критерий Манна – Уитни, поскольку

данные являлись количественными, распределение отличалось от нормального, выборки были независимы, а уровень значимости равнялся $\alpha=0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных.

Из выборки для пилотного исследования ($n=30$), были сформированы 2 группы по степени тяжести поражения легочной ткани при COVID-19: средней степени тяжести (КТ-1, 2) ($n=15$) и тяжелой степени тяжести (КТ-3, 4) ($n=15$). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Группа обследованных лиц была представлена как мужчинами, так и женщинами. После формирования групп, медиана возраста в группе средней степени тяжести составила 60 лет (IQR 49;71), в группе тяжелой степени тяжести – 67 лет (IQR 59;69).

При рассмотрении выборки по половому признаку среди обследованных преобладали лица женского пола: в группе средней степени тяжести – 73,3%, в группе тяжелой степени – 66,6%.

Для проведения сравнительного анализа уровней триптофана и ТМАО в зависимости от степени тяжести пациентов было проведено сравнение групп с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни.

Результаты оценки связи между уровнями триптофана и ТМАО у групп средней и тяжелой степени тяжести в мужской и женской популяциях представлены в таблице 2.

Медиана уровня триптофана в группе средней степени тяжести составила 9,62 мкмоль/л. Нижний квартиль Q25 (или 25%) обследованных лиц (мужчин и женщин) имели уровень триптофана меньше 8,11 мкмоль/л. Аналогично верхний квартиль Q75 показал, что 25% совокупности имели уровень триптофана 10,50 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин соответственно.

У 50% пациентов группы тяжелой степени тяжести уровень триптофана был выше, чем 4,68 мкмоль/л. Нижний квартиль Q25 (25%) обследованных лиц (мужчин и женщин) имели уровень триптофана ниже 2,81 мкмоль/л. Верхний квартиль Q75 показал, что 25% совокупности имели уровень триптофана 5,05 мкмоль/л (как мужчины, так и женщины) (рис. 2).

Медиана уровня ТМАО в группе средней степени тяжести составила 0,57 мкмоль/л. Нижний квартиль Q25 (или 25%) обследованных лиц (мужчин и женщин) имели уровень триптофана ниже 0,51 мкмоль/л. Аналогично верхний квартиль Q75 демонстрировал, что 25% совокупности имели уровень ТМАО 0,81 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин соответственно.

У 50% пациентов группы тяжелой степени уровень ТМАО составил 1,88 мкмоль/л. Нижний квартиль Q25 (25%) обследованных лиц (мужчин и женщин) имели показатель ТМАО ниже 1,07 мкмоль/л. Верхний квартиль Q75 показал, что 25% совокупности имели уровень ТМАО 3,08 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин соответственно (рис. 3). Метаболиты триптофана способны регулировать иммунные реакции, воспаление, нейротрансмиссию, циркадный ритм, сон специфичным для клеток образом [10].

Таблица 1 – Общая характеристика выборки по возрасту и полу

Показатель	Средняя степень тяжести (n=15)	Тяжелая степень тяжести (n=15)
Возраст, г. (Me, Q25; Q75)	60 (49; 71)	67 (59; 69)
Пол		
Мужчины, абс. (%)	4 (26%)	5 (33,3%)
Женщины, абс. (%)	11 (73,3%)	10 (66,6%)

Таблица 2 – Оценка различий между уровнями триптофана и ТМАО (мужская и женская популяции) у групп средней и тяжелой степени тяжести, Me [Q25; Q75]

Показатель	Средняя степень тяжести (n=15)	Тяжелая степень тяжести (n=15)	p
Триптофан, мкмоль/л	9,62 [8,11; 10,50]	4,68 [2,81; 5,05]	<0,000
ТМАО, мкмоль/л	0,57 [0,51; 0,81]	1,88 [1,07; 3,08]	<0,001

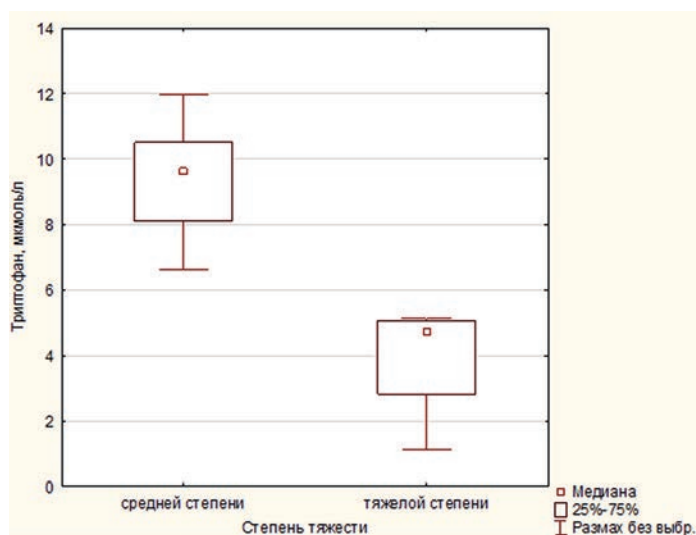


Рисунок 2 – Уровень триптофана в группах средней и тяжелой степени тяжести

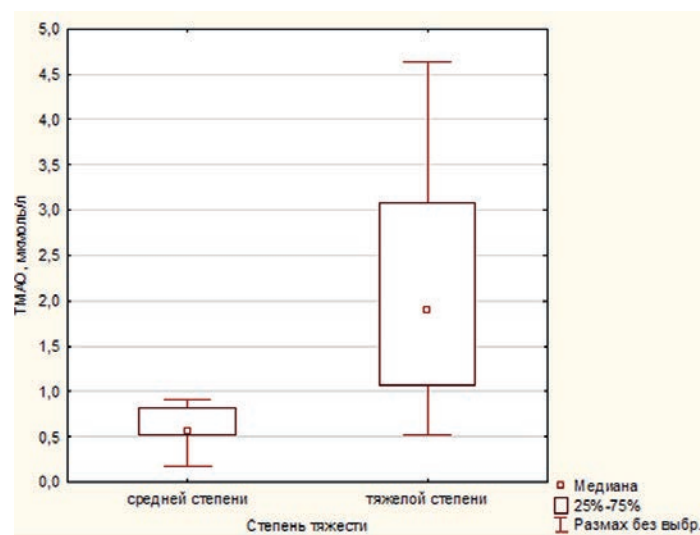


Рисунок 3 – Уровень ТМАО в группах средней и тяжелой степени тяжести

Триптофановый путь был одним из основных путей, на которые повлияла тяжелая инфекция SARS-CoV-2. Наш анализ показал, что уровень триптофана был значительно снижен в группе с тяжелой степенью тяжести по сравнению с группами со средней степенью тяжести.

Тяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2, сопровождается нарушениями метаболизма организма хозяина, которые способствуют вирусной репликации и изменяют иммунный ответ, что, в свою очередь, ведет к развитию длительных метаболических нарушений у инфицированных пациентов [6].

Ряд исследований зафиксировали существенное снижение уровня триптофана наряду с повышением концентраций кинуренина и никотиновой кислоты, что положительно связано с тяжестью течения заболевания и увеличением риска летального исхода [7, 21].

В исследовании J. O. Ahmed и др. сообщается, что у выздоровевших пациентов с COVID-19 наблюдаются определенные неврологические осложнения, а у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 может развиваться полиорганная недостаточность во время госпитализации [2].

Y. Cai и др. обнаружили снижение уровня триптофана в сыворотке крови и повышение уровней промежуточных метаболитов – кинуренина и кинуреновой кислоты – у пациентов с тяжелой формой острого COVID-19 по сравнению со здоровыми контрольными группами [5].

Было обнаружено сходство между влиянием ТМАО на иммунный ответ и коронавирусом. S. S. Shi и соавт. установлено, что при взаимодействии коронавируса и инфламасомы NLRP3 происходит усиленный синтез IL-1 и IL-18 за счет активации NF- κ B [16].

Согласно недавним исследованиям, ТМАО также способен взаимодействовать с инфламмасомой NLRP3, активируя передачу сигналов NF- κ B и активных форм кислорода, индуцируя высвобождение провоспалительных цитокинов и способствуя развитию гипервоспалительных состояний [17]. Повышенные концентрации ТМАО играют роль в развитии сердечно-сосудистых и хронических респираторных заболеваний, рака и диабета. Эти заболевания также являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

Таким образом, в проведенном исследовании наблюдались значительные различия в уровнях триптофана и ТМАО в сыворотке крови между группами с разной степенью тяжести, у пациентов с Long COVID – 19, а также между наличием сопутствующих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было выбрано 30 пациентов, подходящих под критерии включения и исключения пилотного исследования. После проведения оценки степени тяжести поражения легких по КТ, выборка была разделена на 2 группы – средней и тяжелой степени тяжести.

Проведено количественное определение уровня триптофана и ТМАО в плазме методом ВЭЖХ/МС/МС в выбранных группах. В результате медиана уровня триптофана в группе средней степени тяжести составила 9,62 [8,11; 10,50] мкмоль/л, в группе тяжелой степени тяжести – 4,68 [2,81; 5,05] мкмоль/л соответственно. Медиана уровня ТМАО в группе средней степени тяжести составила 0,57 [0,51; 0,81] мкмоль/л, в группе тяжелой степени – 1,88 [1,07; 3,08] мкмоль/л.

Были выявлены статистически значимые различия между уровнем триптофана в группах средней и тяжелой степени тяжести. Уровень значимости при сравнении концентраций триптофана составил $p < 0,000$. Также были обнаружены статистически значимые различия между уровнем ТМАО и степенями тяжести пациентов, уровень значимости составил $p < 0,001$.

Вклад авторов:

И. А. Кадырова, А. Б. Марченко – концепция и дизайн исследования.

И. А. Кадырова, Д. М. Туребекова, А. Б. Марченко – сбор и обработка материала.

И. А. Кадырова, Д. М. Туребекова, А. Б. Марченко, Д. А. Солянов – написание текста.

И. А. Кадырова, Д. М. Туребекова – статистическая обработка.

И. А. Кадырова, А. Б. Марченко, Д. А. Солянов – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Работа была выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № AP 27510159).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdallah A.M., Doudin A., Sulaiman T.O. Metabolic predictors of COVID-19 mortality and severity: a survival analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15: 135.
2. Ahmed J.O., Ahmad S.A., Hassan M.N. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022; 76: 1-6.
3. Aksoyalp Z.Ş., Erdoğan B.R., Aksun S. Trimethylamine N-oxide as a potential prognostic biomarker for mortality in patients with COVID-19 disease. *Advances in Medical Sciences*. 2025; 70 (1): 174-183.
4. Almulla A.F., Thipakorn Y., Vasupanrajit A. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in a major depressive episode with melancholia, psychotic features and suicidal behaviors: a systematic review and meta-analysis. *Cells*. 2022; 11: 1-19.
5. Cai Y., Kim D.J., Takahashi T. Kynurenine acid may underlie sex-specific immune responses to COVID-19. *Science Signaling*. 2021; 14: 1-11.
6. Chen P., Wu M., He Y. et al. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023; 1: 237.
7. Costanzo M., Caterino M., Fedele R. COVID-omics: the proteomic and metabolomic signatures of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 24.
8. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020; 91 (1): 157.
9. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (9): 938-949.
10. Kanova M., Kohout P. Tryptophan: a unique role in the critically ill. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 1-21.
11. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20 (1): 542.
12. Khan S., Siddique R., Bai Q. Coronaviruses disease 2019 (COVID-19): causative agent, mental health concerns, and potential management options. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13 (12): 1840-1844.
13. Lionetto L., Olivieri M., Capi M. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2021; 1867: 1-8.
14. McCabe J.J., Walsh C., Gorey S. C-reactive protein, interleukin-6, and vascular recurrence according to stroke subtype: an individual participant data meta-analysis. *Neurology*. 2024; 2.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 – 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (дата обращения: 24.05.2025)
16. Ottiger M., Nickler M., Steuer C. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) predicts fatal outcomes in community-acquired pneumonia patients without evident coronary artery disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 36: 67-73.

17. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S. et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infectious Agents and Cancer*. 2021; 16 (1): 34.
18. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-kappaB. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016; 5 (2): 1-12.
19. Sun X., Jiao X., Ma Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TX-NIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 481 (1-2): 63-70.
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20 (6): 363-374.
21. Valdés A., Moreno L.O., Rello S.R. Metabolomics study of COVID-19 patients in four different clinical stages. *Scientific Reports*. 2022; 12: 1-11.
22. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 28 февраля 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (дата обращения: 30.05.2025).
23. Zhu W., Gregory J.C., Org E. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016; 165 (1): 111-124.
24. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю. и др. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. *Сеченовский вестник*. 2021; 12 (3): 56-67.
25. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (6): 7-14.
26. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейropsychиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (3): 93-98.
5. Cai Y., Kim D.J., Takahashi T. Kynurenine acid may underlie sex-specific immune responses to COVID-19. *Science Signaling*. 2021; 14: 1-11.
6. Chen P., Wu M., He Y. et al. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023; 1: 237.
7. Costanzo M., Caterino M., Fedele R. COVIDomics: the proteomic and metabolomic signatures of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 24.
8. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020; 91 (1): 157.
9. Furie B., Furie B.S. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (9): 938-949.
10. Kanova M., Kohout P. Tryptophan: a unique role in the critically ill. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 1-21.
11. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20 (1): 542.
12. Khan S., Siddique R., Bai Q. Coronaviruses disease 2019 (COVID-19): causative agent, mental health concerns, and potential management options. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13 (12): 1840-1844.
13. Lionetto L., Ulivieri M., Capi M. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2021; 1867: 1-8.
14. McCabe J.J., Walsh C., Gorey S. C-reactive protein, interleukin-6, and vascular recurrence according to stroke subtype: an individual participant data meta-analysis. *Neurology*. 2024; 2.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 – 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (data obrashhenija: 24.05.2025)
16. Ottiger M., Nickler M., Steuer C. et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) predicts fatal outcomes in community-acquired pneumonia patients without evident coronary artery disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 36: 67-73.
17. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S. et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infectious Agents and Cancer*. 2021; 16 (1): 34.
18. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-kappaB. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016; 5 (2): 1-12.
19. Sun X., Jiao X., Ma Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TX-NIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 481 (1-2): 63-70.
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20 (6): 363-374.

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Abdallah A.M., Doudin A., Sulaiman T.O. Metabolic predictors of COVID-19 mortality and severity: a survival analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15: 135.
2. Ahmed J.O., Ahmad S.A., Hassan M.N. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022; 76: 1-6.
3. Aksoyalp Z.Ş., Erdoğan B.R., Aksun S. Trimethylamine N-oxide as a potential prognostic biomarker for mortality in patients with COVID-19 disease. *Advances in Medical Sciences*. 2025; 70 (1): 174-183.
4. Almulla A.F., Thipakorn Y., Vasupanrajit A. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in a major depressive episode with melancholia, psychotic features and suicidal behaviors: a systematic review and meta-analysis. *Cells*. 2022; 11: 1-19.

17. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S. et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infectious Agents and Cancer*. 2021; 16 (1): 34.
18. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-kappaB. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016; 5 (2): 1-12.
19. Sun X., Jiao X., Ma Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TX-NIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 481 (1-2): 63-70.
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20 (6): 363-374.

21. Valdés A., Moreno L.O., Rello S.R. Metabolomics study of COVID-19 patients in four different clinical stages. *Scientific Reports*. 2022; 12: 1-11.

22. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 28 fevralja 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (data obrashhenija: 30.05.2025).

23. Zhu W., Gregory J.C., Org E. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016; 165 (1): 111-124.

24. Dolgoplov I.S., Mentkevich G.L., Rykov M.Ju. i dr. Nevrologicheskie narusheniya u pacientov s long COVID sindromom i metody kletочноj terapii dlja ih korekcii: obzor literatury. *Sechenovskij vestnik*. 2021; 12 (3): 56-67.

25. Morozov S.P., Gombolevskij V.A., Chernina V.Ju. Prognozirovanie letal'nyh ishodov pri COVID-19 po dannym komp'yuternoj tomografii organov grudnoj kletki. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020; 98 (6): 7-14.

26. Hasanova D.R., Zhitkova Ju.V., Vaskaeva G.R. Postkovidnyj sindrom: obzor znanij o patogeneze, nejropsihiatricheskix projavlenijah i perspektivah lechenija. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2021; 13 (3): 93-98.

Поступила 21.04.2025

Направлена на доработку 18.05.2025

Принята 23.06.2025

Опубликована online 30.09.2025

I. A. Kadyrova¹, D. M. Turebekova^{1*}, A. B. Marchenko¹, D. A. Solyanov¹

CONTRIBUTION OF TRYPTOPHAN AND TRIMETHYLAMINE N-OXIDE DYSREGULATION TO THE MOLECULAR MECHANISMS OF LONG COVID-19 DEVELOPMENT DEPENDING ON THE CT STAGE OF LUNG INVOLVEMENT

¹Scientific Research Laboratory of the Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Dinara Meiramovna Turebekova** – PhD student, Junior Researcher, Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda c., Gogolya str., 40; e-mail: Dturebekova@qmu.kz

Relevance. COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, is characterized by a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic to critical forms with multiple organ failure. One of the key prognostic factors of the severity of the disease is the degree of damage to the lung tissue according to CT data, reflecting the severity of the inflammatory and immune response. Patients retain symptoms after the acute period, including fatigue, cognitive impairment, and myalgia, the pathogenesis of which is not fully understood. Current data indicate a significant role of metabolic disorders in the development of Long COVID-19. It has been shown that in patients with severe COVID-19 and higher CT scores, there is a decrease in tryptophan levels, activation of its catabolism via the kynurenine pathway, as well as an increase in trimethylamine N-oxide (TMAO) levels, which have proinflammatory activity. Despite numerous studies, there is insufficient data on the role of tryptophan and trimethylamine N-oxide molecules in the pathogenesis of Long COVID-19 and their relationship to severity during acute COVID-19.

Aim. To study the relationship between the degree of lung damage in acute COVID-19 and tryptophan and TMAO levels in patients with Long COVID-19.

Materials and methods. The retrospective cohort study was conducted, which included 30 people. The concentration of tryptophan and TMAO in the patients' plasma was determined using the method of highly efficient liquid chromatography with mass-selective mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS).

Results and discussion. As a result, the median tryptophan level in the moderate group was 9.62 [8.11; 10.50] $\mu\text{mol/l}$, in the severe group was 4.68 [2.81; 5.05] $\mu\text{mol/l}$, respectively. The median TMAO level in the moderate group was 0.57 [0.51; 0.81] $\mu\text{mol/l}$, in the severe group 1.88 [1.07; 3.08] $\mu\text{mol/l}$.

Conclusions. Statistically significant differences were found between tryptophan levels and the moderate and severe groups. The significance level when comparing tryptophan concentrations was $p=0.000$. Statistically significant differences were also found between the level of TMAO and the severity of patients, the significance level was $p<0.001$.

Key words: Long COVID-19; severity; molecular mechanisms; cytokine storm; tryptophan; TMAO

И. А. Кадырова¹, Д. М. Туребекова^{1*}, А. Б. Марченко¹, Д. А. Солянов¹

ТРИПТОФАН МЕН ТРИМЕТИЛАМИН-N-ОКСИД ДИСРЕГУЛЯЦИЯСЫНЫҢ LONG COVID-19 ҚАЛЫПТАСУЫНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІНЕ КТ БОЙЫНША ӨКПЕ ЗАҚЫМДАНУ САТЫСЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ҚОСҚАН ҮЛЕСІ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институтының ғылыми-зерттеу зертханасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

***Динара Мейрамовна Туребекова** – «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институтының кіші ғылыми қызметкері, PhD-докторанты; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: Dturebekova@qmu.kz

Өзектілігі. SARS-CoV-2 вирусынан туындаған COVID-19 клиникалық көріністердің кең ауқымымен сипатталады – асимптоматикалық ағымнан бастап көп мүшелік жеткіліксіздігі бар сыни формаларға дейін. Аурудың ауырлығының негізгі болжамды факторларының бірі-қабыну және иммундық жауаптың ауырлығын көрсететін КТ мәліметтері бойынша өкпе тінінің зақымдану дәрежесі. Науқастарда жедел кезеңнен кейін симптомдар сақталады, соның ішінде шаршау, когнитивті бұзылулар және миалгия, олардың патогенезі толық түсінілмеген. Қазіргі деректер Long COVID-19 дамуындағы метаболикалық бұзылулардың маңызды рөлін көрсетеді. Ауыр COVID-19 және КТ деңгейі жоғары емделушілерде триптофан деңгейінің төмендеуі, оның кинуренин жолындағы катаболизмінің белсендірілуі, сондай – ақ қабынуға қарсы белсенділігі бар триметиламин N-оксиді (ТМАО) деңгейінің жоғарылауы көрсетілген. Триптофан молекулалары мен триметиламин N-оксидінің Long COVID-19 патогенезіндегі рөлі және олардың жедел COVID-19 кезеңіндегі ауырлық дәрежесімен байланысы туралы көптеген зерттеулерге қарамастан, жеткіліксіз.

Мақсат. Long COVID-19 пациенттеріндегі жедел COVID-19 өкпенің зақымдану дәрежесі мен триптофан мен ТМАО деңгейлері арасындағы байланысты зерттеу.

Материалдар және әдістер. 30 адамды қамтитын ретроспективті – когорттық зерттеу жүргізілді. Пациенттердің плазмасындағы триптофан мен ТМАО концентрациясын анықтау масс-селективті масс-спектрометриялық детекциямен (HPLC-MS/MS) жоғары тиімді сұйық хроматография әдісімен жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. Нәтижесінде орташа топтағы триптофан деңгейінің медианасы сәйкесінше 9,62 [8,11; 10,50], ауыр топтағы мкмоль/л 4,68 [2,81; 5,05] мкмоль/л құрады. Орташа дәрежедегі топтағы ТМАО деңгейінің медианасы 0,57 [0,51; 0,81] мкмоль/л, ауыр дәрежедегі топта 1,88 [1,07; 3,08] мкмоль/л құрады.

Қорытындылар. Триптофан деңгейі мен орташа және ауыр топтар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды. Триптофан концентрациясын салыстыру кезінде маңыздылық деңгейі $p < 0,000$ құрады. Сондай-ақ тмао деңгейі мен пациенттердің ауырлық дәрежесі арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды, маңыздылық деңгейі $p = 0,001$ құрады.

Кілт сөздер: Long COVID-19; ауырлық дәрежесі; молекулалық механизмдер; цитокиндік дауыл; триптофан; ТМАО