



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.11 + 616.12-008.331.1

EDN IWRYOK

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-206-219>

Гемостаз и реологические свойства крови: взаимосвязь с метаболизмом газомедиаторов (NO и H₂S) при гипертонической болезни и в постковидном периоде

И. А. Тихомирова ¹, А. В. Муравьев¹, Е. П. Петроченко¹, [А. С. Петроченко]²

¹Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского,
Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

²Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Сведения об авторах

Ирина Александровна Тихомирова, SPIN-код: 1097-7067, Scopus AuthorID: 6701846650, ResearcherID: M-1035-2013, ORCID: 0000-0001-9521-4017, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Алексей Васильевич Муравьев, SPIN-код: 5979-6191, Scopus AuthorID: 6701754331, ResearcherID: Q-6314-2016, ORCID: 0000-0002-5502-9164, e-mail: alexei.47@mail.ru

Елена Петровна Петроченко, SPIN-код: 9694-5481, Scopus AuthorID: 57189993343, ResearcherID: O-4491-2016, ORCID: 0000-0002-7166-7895, e-mail: epg.84@mail.ru

[Александр Сергеевич Петроченко], SPIN-код: 6510-2844, Scopus AuthorID: 56202332300, ORCID: 0000-0002-6103-1201, e-mail: asp.80@mail.ru

Для цитирования: Тихомирова, И. А., Муравьев, А. В., Петроченко, Е. П., [Петроченко, А. С.] (2026) Гемостаз и реологические свойства крови: взаимосвязь с метаболизмом газомедиаторов (NO и H₂S) при гипертонической болезни и в постковидном периоде. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 206–219. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-206-219> EDN IWRYOK

Получена 16 февраля 2026; прошла рецензирование 30 марта 2026; принята 7 апреля 2026.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-15-00172).

Права: © И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев, Е. П. Петроченко, [А. С. Петроченко] (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Регуляторная роль газомедиаторов в сердечно-сосудистой системе реализуется в том числе и через их влияние на функциональные свойства клеток крови и систему гемостаза. Метаболизм и регуляторные возможности газомедиаторов, наряду с текучими свойствами и гемостатическим потенциалом крови, приобретают особое значение при сердечно-сосудистой патологии. Цель настоящего исследования — оценка взаимосвязи метаболизма NO и H₂S с реологическими свойствами крови и системой гемостаза в норме и при гипертонической болезни (ГБ) с оценкой отдаленных последствий COVID-19. Оценивали параметры процесса свертывания цельной крови методом низкочастотной пьезотромбоэластографии с использованием программно-аппаратного комплекса АРП-01М «Меднорд» (Россия), показатели агрегации тромбоцитов — с помощью лазерного анализатора АЛАТ-2 Биола (Россия), вязкость цельной крови и плазмы измеряли с помощью ротационного вискозиметра Брукфильда DV2T (США), деформируемость и агрегацию эритроцитов оценивали, используя систему RheoScan D300 (Южная Корея). Определяли в плазме крови содержание H₂S и NOx фотометрическим методом. В условиях нормы отмечен устойчивый баланс газомедиаторов (NO и H₂S) в плазме крови, их участие в регуляции реологических свойств крови, процесса ее свертывания, и их тесное взаимодействие между собой подтверждается многочисленными корреляционными взаимосвязями реологических показателей и параметров гемостаза с содержанием NO и H₂S в плазме. У пациентов с ГБ зафиксированы повышенная на 12% (p < 0,05) вязкость плазмы, рост интенсивности контактной фазы коагуляции и полимеризационного этапа свертывания крови, увеличение NOx (на 51%, p < 0,01) в сравнении с контролем. В постковидном периоде отмечено снижение Hct, вязкости плазмы и уровня NO при сохранении высокой агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов. Нарушение баланса NO и H₂S у пациентов с ГБ проявляется в уменьшении их регуляторных влияний на реологические свойства крови и систему гемостаза.

Ключевые слова: газомедиаторы, оксид азота, сероводород, реологические свойства крови, гемостаз, гипертоническая болезнь

Hemostasis and blood rheological properties: Relationship with the metabolism of gasotransmitters (NO and H₂S) in hypertension and in the post-COVID period

I. A. Tikhomirova ¹, A. V. Muravyov ¹, E. P. Petrochenko ¹, A. S. Petrochenko ²

¹ Yaroslavl State Pedagogical University Named After K. D. Ushinsky,
108/1 Respublikanskaya Str., Yaroslavl 150000, Russia

² Yaroslavl State Medical University, 5 Revolucionnaya Str., Yaroslavl 150000, Russia

Authors

Irina A. Tikhomirova, SPIN: [1097-7067](#), Scopus AuthorID: [6701846650](#), ResearcherID: [M-1035-2013](#), ORCID: [0000-0001-9521-4017](#), e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Alexei V. Muravyov, SPIN: [5979-6191](#), Scopus AuthorID: [6701754331](#), ResearcherID: [Q-6314-2016](#), ORCID: [0000-0002-5502-9164](#), e-mail: alexei.47@mail.ru

Elena P. Petrochenko, SPIN: [9694-5481](#), Scopus AuthorID: [57189993343](#), ResearcherID: [O-4491-2016](#), ORCID: [0000-0002-7166-7895](#), e-mail: epg.84@mail.ru

Alexander S. Petrochenko, SPIN: [6510-2844](#), Scopus AuthorID: [56202332300](#), ORCID: [0000-0002-6103-1201](#), e-mail: asp.80@mail.ru

For citation: Tikhomirova, I. A., Muravyov, A. V., Petrochenko, E. P., Petrochenko, A. S. (2026) Hemostasis and blood rheological properties: Relationship with the metabolism of gasotransmitters (NO and H₂S) in hypertension and in the post-COVID period. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 206–219. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-206-219> EDN IWRYOK

Received 16 February 2026; reviewed 30 March 2026; accepted 7 April 2026.

Funding: The research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 25-15-00172).

Copyright: © I. A. Tikhomirova, A. V. Muravyov, E. P. Petrochenko, A. S. Petrochenko (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. In cardiovascular disease, the metabolism and regulatory potential of gasotransmitters, together with blood fluidity and hemostatic potential, acquire high significance. The aim of this study was to assess the interrelation between metabolism of gasotransmitters and blood rheological properties and the hemostasis system under normal conditions and in hypertension (HT), with an evaluation of the long-term consequences of COVID-19. Whole blood coagulation parameters were assessed by low-frequency piezothromboelastography using the ARP-01M Mednord analyzer (Russia), platelet aggregation was assessed using the ALAT-2 Biola laser analyzer (Russia), blood and plasma viscosity was measured with a Brookfield DV2T rotational viscometer (USA), and erythrocyte deformability and aggregation were assessed using the RheoScan D300 system (South Korea). H₂S and NOx levels in blood plasma were determined photometrically. In healthy control, a stable balance of NO and H₂S was observed. Their role in regulating blood rheological properties and coagulation, as well as their close interrelation and cross-talk, were confirmed by numerous correlations of rheological and hemostasis parameters with NO and H₂S levels in plasma. An increase in plasma viscosity (by 12%, $p < 0.05$), NOx level (by 51%, $p < 0.01$), the intensity of the contact phase of coagulation and the polymerization stage of blood coagulation was recorded in HT compared to controls. In the post-COVID period, Hct, plasma viscosity, and NO levels in HT decreased, while erythrocyte and platelet aggregation activity remained high. The imbalance of gasotransmitters in HT manifests as a decrease in their regulatory effects on blood rheology and the hemostasis system.

Keywords: gasotransmitters, nitric oxide, hydrogen sulfide, blood rheological properties, hemostasis, hypertension

Введение

Газомедиаторы — относительно новый класс регуляторных молекул. Концепция о сигнальной функции газомедиаторов сформировалась в начале XXI в., когда стало ясно, что, наряду с оксидом азота (NO), в организме человека есть и другие малые газовые молекулы (например, сероводород (H₂S) и монооксид углерода (CO)),

которые до последнего времени относили к токсичным для организма газам и скорее к ненужным и ядовитым продуктам метаболизма, до тех пор пока не было установлено, что практически все формы жизни, начиная от бактерий и заканчивая человеком, продуцируют или накапливают эти молекулы газов для реализации специфических функций (Cirino et al. 2023; Wang 2010). Грань между физиологическими и токсическими

эффектами газомедиаторов очень тонкая. Газы, несмотря на общность свойств и часто схожесть функций, имеют различные механизмы и мишени действия, но при этом тесно взаимосвязаны друг с другом (Ali et al. 2006; Whiteman, Moore 2009). Уникальность газомедиаторов как сигнальных молекул обусловлена их прекрасной растворимостью в липидах, что позволяет им легко проникать сквозь клеточные и субклеточные мембраны, при этом отпадает необходимость в вовлеченности сложного рецепторного аппарата, специальных транспортных систем и громоздких каскадов реакций.

Газомедиаторы синтезируются эндогенно и являются сигнальными молекулами, реализующими аутокринную и паракринную регуляцию во многих системах организма. Уровень газомедиаторов в тканях локально и кратковременно повышается только в ответ на специфическую стимуляцию, свой регуляторный эффект они реализуют в зоне их синтеза, затем их концентрация быстро снижается, так как они инактивируются различными способами: расщепляются ферментами, связываются с белками или реагируют с другими соединениями (Yuan et al. 2017). Такие особенности делают регуляцию с участием газомедиаторов быстрой и точной. В различных тканях и органах возможности синтеза (энзиматический, не энзиматический) газомедиаторов и их биодоступность варьируют в зависимости от специфики их физиологических функций (Giuffrè, Vicente 2018).

Субстратом для энзиматического синтеза NO выступает L-аргинин, из которого образуется этот газомедиатор при участии трех изоформ NO-синтазы: эндотелиальной (eNOS), нейрональной (nNOS) и индуцибельной (iNOS). Конститутивные ферменты (эндотелиальная и нейрональная формы NO-синтазы) являются Ca^{2+} — кальмодулин-зависимыми, их активность растет при увеличении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Индуцибельная форма NO-синтазы (iNOS) является Ca^{2+} -кальмодулин-независимой цитозольной формой и активируется, как правило, в условиях патологий, связанных с ишемией, гипоксией, воспалительными процессами под действием различных стресс-факторов, эндотоксинов и некоторых цитокинов. NO также может образовываться в ходе нитрит-редуктазных реакций с участием гем-содержащих белков в дезокси-форме (Gusakova et al. 2015).

Основными субстратами в процессах энзиматического синтеза H_2S выступают L-цистеин и гомоцистеин и участвуют три основных фермента: цистатионин-β-синтаза (CBS),

цистатионин-γ-лиаза (CSE) и 3-меркаптопируват-сульфуртрансфераза (3MST). CBS экспрессирован преимущественно в клетках нервной системы, CSE обеспечивает синтез сероводорода в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, регулирующих изменение тонуса последних, а 3MST — в эндотелиальных клетках, выстилающих изнутри просвет сосуда (Shibuya et al. 2009). Неферментативный путь образования H_2S реализуется посредством восстановления серы до H_2S при окислении глюкозы (Gusakova et al. 2015).

В сердечно-сосудистой системе основным источником NO является эндотелий. Синтез NO в эндотелиальных клетках индуцируется рядом физиологических стимуляторов и вазоактивных соединений (в том числе и действием напряжения сдвига). NO эндотелиального происхождения — важная сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе, продукция которой улучшает кровоток, снижает кровяное давление, препятствует адгезии и активации тромбоцитов (Arrigo et al. 2023). Важную роль в системном метаболизме NO играют эритроциты, они способны не только обратимо связывать, транспортировать и высвобождать оксид азота в кровеносной системе, но и могут сами синтезировать NO: экспериментально доказано присутствие в плазматической мембране и цитоплазме эритроцитов NO-синтазы эндотелиального типа (LoBue et al. 2026).

В отличие от NO, H_2S -генерирующие ферменты представлены не только в эндотелии, но и в гладких миоцитах сосудистой стенки. Все три фермента (CBS, CSE и 3MST) в активной форме присутствуют в иммунных клетках (нейтрофилах, макрофагах, базофилах, эозинофилах, Т- и В-лимфоцитах и т. д.). Эритроциты человека способны продуцировать H_2S неэнзиматическим путем из элементарной серы или неорганических полисульфидов. Такой способ продукции H_2S стимулируется в условиях гипергликемии и оксидативного стресса (Cirino et al. 2023).

Газомедиаторы играют важную роль как в физиологических условиях, так и в патогенезе ряда заболеваний. Нарушение метаболизма газомедиаторов и взаимосвязь их уровня с выраженностью проявлений патологических процессов зафиксированы в ряде исследований (Arrigo et al. 2023; Kolluru et al. 2020; Tikhomirova et al. 2021). Газомедиаторы в сердечно-сосудистой системе реализуют свою регуляторную функцию в том числе через влияние на функциональные свойства клеток крови и систему гемостаза. В условиях сердечно-сосудистой патологии метаболизм и регуляторные возможности

газомедиаторов наряду с текучими свойствами крови и ее гемостатическим потенциалом приобретают особое значение. Взаимодействие между H_2S и NO может быть сложным и варьировать от синергизма, основанного на данных, полученных в ходе изучения моделей сердечно-сосудистых заболеваний, до антагонистической регуляции друг друга, обнаруженной в условиях воспаления, особенно при легочных инфекциях (Sebová et al. 2016; Muravyov et al. 2019).

Целью настоящего исследования была оценка взаимосвязи метаболизма NO и H_2S с реологическими свойствами крови и системой гемостаза в норме и при гипертонической болезни (ГБ) с оценкой отдаленных последствий COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования и обследуемые

В исследование после получения добровольного информированного согласия были включены пациенты с диагнозом гипертоническая болезнь II ст. и практически здоровые лица (контроль), сопоставимые по возрасту и полу с группой пациентов. Каждая группа состояла

из двух подгрупп: неинфицированных лиц и лиц в постковидном периоде. Забор крови и все измерения у неинфицированных лиц были выполнены в 2019 г. до начала пандемии COVID-19, постковидным считался период в течение от трех до шести месяцев после перенесенного COVID-19 при условии верифицированного диагноза и легкой или средней тяжести течения заболевания (без госпитализации). Количественные и половозрастные характеристики обследуемых представлены в таблице 1.

Забор крови осуществлялся квалифицированным медицинским персоналом из локтевой вены локтевого сгиба с 8:00 до 9:00. Для реологических измерений использовали кровь, стабилизированную ЭДТА, для оценки параметров гемостаза в качестве антикоагулянта использовали 3,8%-ный раствор цитрата натрия. Все манипуляции с кровью проводили в течение четырех часов после ее забора в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической гемореологии (ISCH) (Baskurt et al. 2009).

Гемореологические показатели

Все гемореологические измерения проводили в соответствии с рекомендациями

Табл. 1. Характеристики обследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	Здоровые лица		Пациенты с ГБ	
	контроль n = 20	контроль + COVID n = 20	ГБ n = 27	ГБ + COVID n = 28
Средний возраст, лет	55,7 $\pm$ 4,9	59,4 $\pm$ 6,4	60,1 $\pm$ 6,3	64,3 $\pm$ 7,9
Мужчины/женщины	8/12	7/13	10/17	9/19
САД, мм рт. ст.	123 $\pm$ 7	128 $\pm$ 6	152 $\pm$ 8	156 $\pm$ 7
ДАД, мм рт. ст.	81,3 $\pm$ 4,7	84,1 $\pm$ 3,9	92,3 $\pm$ 5,8	93,8 $\pm$ 6,1

Примечание: здесь и далее: контроль — неинфицированные здоровые лица, контроль + COVID — здоровые лица в постковидном периоде, ГБ — неинфицированные пациенты с гипертонической болезнью, ГБ + COVID — пациенты с ГБ в постковидном периоде; САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Table 1. Characteristics of study groups ($M \pm \sigma$)

Parameters	Healthy control		Patients with HT	
	control n = 20	control + COVID n = 20	HT n = 27	HT + COVID n = 28
Average age, years	55.7 $\pm$ 4.9	59.4 $\pm$ 6.4	60.1 $\pm$ 6.3	64.3 $\pm$ 7.9
Men/Women	8/12	7/13	10/17	9/19
SBP, mm Hg	123 $\pm$ 7	128 $\pm$ 6	152 $\pm$ 8	156 $\pm$ 7
DBP, mm Hg	81.3 $\pm$ 4.7	84.1 $\pm$ 3.9	92.3 $\pm$ 5.8	93.8 $\pm$ 6.1

Note: control — uninfected healthy persons; control + COVID — healthy persons in the post-covid period; HT — uninfected patients with hypertension; HT + COVID — patients with hypertension in the post-covid period; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

Международного общества по клинической гемореологии (Baskurt et al. 2009).

Показатель гематокрита (объемная концентрация форменных элементов, %) цельной крови оценивали общепринятым методом с помощью микрогематокритной центрифуги (СМ-70, Латвия).

Вязкость цельной крови и плазмы измеряли с помощью ротационного вискозиметра Брукфильда DV2T (США). Плазму крови отделяли центрифугированием, поскольку плазма является ньютоновской жидкостью, ее вязкость определяли при высоких (300 с^{-1}) скоростях сдвига. Вязкость цельной крови измеряли при семи скоростях сдвига (от 1 до 300 с^{-1}).

Деформируемость красных клеток крови оценивали с помощью системы RheoScan D300 (Южная Корея), измерение основано на сочетании реометрической микрофлюидики и лазерной дифрактометрии (Shin et al. 2007). Определяли следующие показатели: индекс элонгации эритроцитов (EI) при напряжении сдвига 3 Па и максимальный индекс элонгации.

Степень агрегации эритроцитов оценивали фотометрическим методом с помощью агрегометра Мугенне МА-1 (Германия). Метод основан на изменении светопропускания при объединении клеток в агрегаты. Образующиеся при этом свободные пространства суспензионной среды способствуют увеличению прохождения света через образец крови (Schmid-Schönbein et al. 1975). Измерения агрегации проводили при двух режимах: М — измерение агрегации в стазе после полной предварительной дезагрегации эритроцитов и М1 — измерение агрегации при низкосдвиговом течении (3 с^{-1}). Запись делали в течение 5 и 10 сек для каждого режима (M_5 , M_{10} и $M1_5$, $M1_{10}$).

Скорость образования и прочность эритроцитарных агрегатов оценивали с использованием системы RheoScan D300 (Южная Корея). Определение устойчивости агрегатов к действию приложенного напряжения сдвига в данном приборе основано на принципе микрофлюидики (Shin et al. 2009). С помощью программного обеспечения после обработки записанной кривой получали следующие показатели: critical time — минимальное время, необходимое для формирования агрегатов после их полной дезагрегации (т. е. величина, обратная скорости формирования агрегатов) и critical stress — минимальная величина напряжения сдвига, необходимая для разрушения агрегатов эритроцитов, характеризующая прочность образованных агрегатов, их устойчивость к сдвиговому напряжению.

Параметры гемостаза

Оценку процесса свертывания цельной крови выполняли методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) с помощью программно-аппаратного комплекса АРП-01М «Меднорд» (Россия). Принцип действия аппарата основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента. С помощью программного обеспечения на основе полученных графических записей процесса свертывания крови рассчитывали следующие показатели: А0 — начальное значение амплитуды в начальный момент времени t_0 ; t_1 — период реакции (время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды НПТЭГ — А1); А1 — амплитуда контактной фазы коагуляции; ИКК — интенсивность контактной фазы коагуляции; t_2 — время достижения амплитуды А2 НПТЭГ; КТА — константа тромбиновой активности; А2 — увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 отн. ед.; А3 — величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования; t_3 — время свертывания крови (ВСК), точка желирования; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; А4 — величина амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования; t_4 — время достижения амплитуды А4 НПТЭГ; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; А5 — величина максимальной амплитуды НПТЭГ (в точке формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка); t_5 — время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка; МА — максимальная амплитуда сгустка; ИТС — интенсивность тотального свертывания крови, ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка (Tyutrin, Udut 2016).

Параметры *тромбоцитарного гемостаза* оценивали с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 «Биола» (Россия). В обогащенной тромбоцитами плазме крови параметры спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов регистрировали как традиционным методом, предложенным Борном и О'Брайеном, так и методом, основанным на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени, предложенным З. А. Габбасовым и соавторами (Gabbasov et al. 1989).

Оценка метаболизма NO и H_2S

Продукцию NO оценивали, измеряя общее содержание его стабильных метаболитов нитритов и нитратов в плазме крови NOx спектрофотометрическим методом, основанным

на цветной реакции с использованием реактива Грисса при длине волны 540 нм с помощью спектрофотометра UNICO 1201 (США) (Miranda et al. 2001).

Содержание H_2S в плазме крови оценивали спектрофотометрическим методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N, N-диметил-парафенилендиамина солянокислого (Norris et al. 2011). После развития цветной реакции и осаждения белков абсорбцию измеряли при длине волны 670 нм с использованием спектрофотометра UNICO 1201 (США).

Статистическая обработка

После проверки выборки на нормальность распределения статистическую обработку полученных данных производили с помощью программы STATISTICA 10 с использованием параметрических критериев: для оценки различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента, корреляционные взаимосвязи содержания газомедиаторов в плазме крови с реологическими показателями и параметрами гемостаза оценивали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона. За уровень статистической значимости принимали значения $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Метаболизм газомедиаторов

В условиях нормы отмечен устойчивый баланс газомедиаторов NO и H_2S в плазме крови,

который сохранился и после перенесенного COVID-19, в постковидном периоде не выявлено статистически значимых различий в содержании стабильных метаболитов оксида азота и сероводорода в плазме в сравнении с неинфицированным контролем (рис. 1).

Содержание H_2S в плазме крови у пациентов с ГБ, как у неинфицированных, так и в постковидном периоде, осталось практически неизменным и не отличалось от нормы (рис. 1).

Содержание циркулирующих метаболитов NO у неинфицированных пациентов с ГБ было на 51% ($p < 0,01$) выше в сравнении со здоровым контролем (рис. 1). Такой значительный прирост продукции NO не может быть обеспечен эндотелиальной NO-синтазой, синтез NO с участием конститутивной формы NOS (eNOS) обеспечивает стабильную и невысокую продукцию этого газомедиатора. Значительный прирост NO связан с активацией индуцибельной изоформы этого фермента iNOS. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта изоформа фермента (iNOS) считается патологической в отличие от конститутивной. Индуцирующими агентами для iNOS являются эндотоксины, γ -интерферон, интерлейкин-1 и ФНО- α . Активируют индукцию iNOS цитокины и липополисахариды бактерий (Pozhilova, Novikov 2015).

После перенесенного COVID-19 содержание NOx у пациентов с ГБ значительно снизилось, что может быть обусловлено как эндотелиальной дисфункцией, так и повышенным расходом этого газомедиатора в иммунных реакциях (Mahdi et al. 2022). Установлено, что SARS-CoV-2 ответственен не только за легочную патологию,

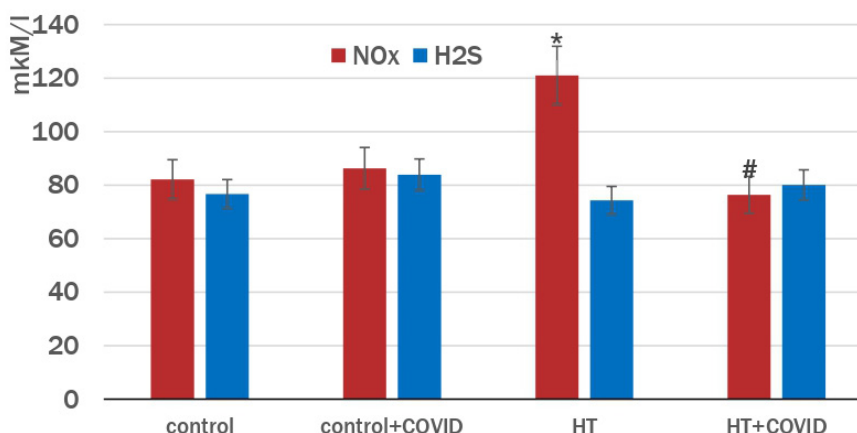


Рис. 1. Содержание газомедиаторов (NO и H_2S) в плазме крови у практически здоровых лиц и пациентов с ГБ. * — различия статистически значимы в сравнении с контролем ($p < 0,05$); # — различия значимы в сравнении с неинфицированными пациентами с ГБ ($p < 0,05$)

Fig. 1. The content of gasotransmitters (NO and H_2S) in blood plasma in healthy controls and patients with hypertension. * — statistically significant differences compared to control ($p < 0,05$); # — statistically significant differences compared to HT patients ($p < 0,05$)

но и за мультиорганные нарушения. Наличие продолжительных симптомов после перенесенного COVID-19 у госпитализированных пациентов по разным данным колеблется от 32,6% до 87%. Причины постковидного синдрома пока не установлены. Наиболее вероятным считается предположение о том, что это аутоиммунный процесс с избыточным врожденным иммунным ответом и активацией цитокинов (Lechner-Scott et al. 2021).

По данным ряда исследований при заражении SARS-CoV-2 отмечена дисрегуляция метаболитов NOx и снижение общего содержания NO у госпитализированных пациентов с COVID-19. В качестве основной причины этого рассматривается эндотелиальная дисфункция, вызванная коронавирусом, поскольку эндотелиальные клетки повреждаются при проникновении и распространении SARS-CoV-2, что способствует инактивации eNOS и снижению биодоступности NO в постковидном периоде (Nikolaidis et al. 2021).

Высказано предположение, что уровень метаболитов NO может служить предиктором состояния здоровья у пациентов, перенесших COVID-19. Измененный уровень циркулирующего NO как ключевого иммунного, сердечно-сосудистого и неврологического медиатора может лежать в основе ряда неизученных отдаленных последствий инфицирования SARS-CoV-2 у выздоровевших пациентов (Fang et al. 2021).

Реологические показатели

У неинфицированных пациентов с ГБ реологические свойства крови не отличались от этих показателей здоровых лиц за исключением

вязкости плазмы, которая была на 16% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. В постковидном периоде у пациентов с ГБ зафиксированы значительные изменения гемореологического профиля: вискозодвиговая вязкость крови была снижена (на 7,5%, $p < 0,05$) (табл. 2), что обусловлено более низким показателем гематокрита (на 4%, $p < 0,05$) и сниженной вязкостью плазмы (на 18%, $p < 0,05$).

Несмотря на это, низкосдвиговая вязкость крови была на 10,9% ($p < 0,05$) выше, чем у неинфицированных пациентов. Кровь — неньютоновская жидкость, ее вязкость зависит от скорости сдвига и при низких скоростях сдвига основной детерминантой повышенной вязкости является агрегация эритроцитов. У неинфицированных пациентов с ГБ агрегатные свойства эритроцитов были неблагоприятно изменены в сравнении с контролем: у них отмечена не только более высокая степень агрегации, но и более быстрое формирование агрегатов и их повышенная устойчивость к сдвигу (табл. 3).

В постковидном периоде степень агрегации эритроцитов при ГБ не возросла, что может быть связано с повышенным расходом фибриногена (о чем косвенно свидетельствует снижение вязкости плазмы, которая в основном зависит от содержания этого белка). Тем не менее скорость объединения эритроцитов в агрегаты возросла при высокой прочности образующихся агрегатов (табл. 2). Это указывает на сохраняющиеся в постковидном периоде последствия нарушений количественных и качественных свойств эритроцитов. Эти нарушения обусловлены тем, что SARS-CoV-2 способен взаимодействовать не только с эндотелиоцитами,

Табл. 2. Реологические свойства крови

Параметры	Контроль	Контроль + COVID-19	ГБ	ГБ + COVID-19
Hct, %	44,6 ± 6,0	43,5 ± 5,0	43,7 ± 5,7	41,9 ± 4,5#
ВП, мПа·с	2,72 ± 0,36	2,31 ± 0,39	3,05 ± 0,42*	2,50 ± 0,50#
ВК 1, мПа·с	41,3 ± 9,3	41,4 ± 8,9	39,5 ± 9,8	43,8 ± 15,3#
ВК 2, мПа·с	18,3 ± 4,8	15,9 ± 3,4	16,7 ± 3,2	14,9 ± 3,9
ВК 3, мПа·с	9,05 ± 2,29	7,80 ± 1,08	8,22 ± 1,44	7,46 ± 1,27
ВК 4, мПа·с	7,63 ± 1,71	6,99 ± 1,03	6,88 ± 0,79	6,52 ± 0,88
ВК 5, мПа·с	6,94 ± 1,45	6,40 ± 0,89	6,41 ± 0,71	5,98 ± 0,75#
ВК 6, мПа·с	6,48 ± 1,23	6,05 ± 0,81	6,14 ± 0,68	5,68 ± 0,71#
ВК 7, мПа·с	5,57 ± 0,76	5,61 ± 0,64	5,95 ± 0,59	5,37 ± 0,67#

Примечание: Hct — показатель гематокрита, ВП — вязкость плазмы, ВК — вязкость цельной крови, скорости сдвига: 1 — 1 с⁻¹, 2 — 5 с⁻¹, 3 — 50 с⁻¹, 4 — 100 с⁻¹, 5 — 150 с⁻¹, 6 — 200 с⁻¹, 7 — 300 с⁻¹. * — различия статистически значимы в сравнении с контролем ($p < 0,05$); # — различия значимы в сравнении с неинфицированными пациентами с ГБ ($p < 0,05$).

Table 2. Blood rheological properties

Parameters	control	control + COVID-19	HT	HT + COVID-19
Hct, %	44.6 ± 6.0	43.5 ± 5.0	43.7 ± 5.7	41.9 ± 4.5#
PV, mPa·s	2.72 ± 0.36	2.31 ± 0.39	3.05 ± 0.42*	2.50 ± 0.50#
BV 1, mPa·s	41.3 ± 9.3	41.4 ± 8.9	39.5 ± 9.8	43.8 ± 15.3#
BV 2, mPa·s	18.3 ± 4.8	15.9 ± 3.4	16.7 ± 3.2	14.9 ± 3.9
BV 3, mPa·s	9.05 ± 2.29	7.80 ± 1.08	8.22 ± 1.44	7.46 ± 1.27
BV 4, mPa·s	7.63 ± 1.71	6.99 ± 1.03	6.88 ± 0.79	6.52 ± 0.88
BV 5, mPa·s	6.94 ± 1.45	6.40 ± 0.89	6.41 ± 0.71	5.98 ± 0.75#
BV 6, mPa·s	6.48 ± 1.23	6.05 ± 0.81	6.14 ± 0.68	5.68 ± 0.71#
BV 7, mPa·s	5.57 ± 0.76	5.61 ± 0.64	5.95 ± 0.59	5.37 ± 0.67#

Note: Hct — hematocrit; PV — plasma viscosity; BV — whole blood viscosity; shear rates: 1 — 1 s⁻¹, 2 — 5 s⁻¹, 3 — 50 s⁻¹, 4 — 100 s⁻¹, 5 — 150 s⁻¹, 6 — 200 s⁻¹, 7 — 300 s⁻¹. * — statistically significant differences compared to control (p < 0.05); # — statistically significant differences compared to HT patients (p < 0.05)

Табл. 3. Микрореологические свойства эритроцитов (агрегация и деформируемость)

Параметры	Контроль	Контроль + COVID-19	ГБ	ГБ + COVID-19
Cr time, с	9,18 ± 1,46	9,05 ± 1,26	8,32 ± 2,07*	7,28 ± 1,64#
Cr stress, мПа	550 ± 159	540 ± 79	651 ± 155*	662 ± 110
M ₅ , отн. ед.	4,77 ± 1,04	4,54 ± 1,30	5,57 ± 1,63*	4,78 ± 1,62
M ₁₀ , отн. ед.	11,8 ± 2,3	12,6 ± 4,1	13,9 ± 3,9*	12,0 ± 2,9
M1 ₅ , отн. ед.	10,4 ± 1,7	9,08 ± 1,64	10,0 ± 1,1	9,53 ± 1,96
M1 ₁₀ , отн. ед.	22,8 ± 4,7	24,4 ± 6,8	24,7 ± 3,3	23,9 ± 5,3
EI 3Pa, отн. ед.	0,298 ± 0,012	0,317 ± 0,080	0,308 ± 0,020	0,297 ± 0,028
EI max, отн. ед.	0,533 ± 0,016	0,539 ± 0,025	0,491 ± 0,075*	0,532 ± 0,058

Примечание: Cr time — время, необходимое для начала агрегации после полного разобщения эритроцитов; Cr stress — минимальный стресс, при котором начинается разобщение агрегатов на отдельные клетки; M — степень агрегации при стазе; M1 — степень агрегации эритроцитов при низкосдвиговом течении (3 с⁻¹); нижние индексы 5 и 10 — время измерения: 5 с и 10 с. * — различия статистически значимы в сравнении с контролем (p < 0,05); # — различия значимы в сравнении с неинфицированными пациентами с ГБ (p < 0,05).

Table 3. Microrheological properties of erythrocytes (deformability and aggregation)

Parameters	control	control + COVID-19	HT	HT + COVID-19
Cr time, s	9.18 ± 1.46	9.05 ± 1.26	8.32 ± 2.07*	7.28 ± 1.64#
Cr stress, mPa	550 ± 159	540 ± 79	651 ± 155*	662 ± 110
M ₅ , r. u.	4.77 ± 1.04	4.54 ± 1.30	5.57 ± 1.63*	4.78 ± 1.62
M ₁₀ , r. u.	11.8 ± 2.3	12.6 ± 4.1	13.9 ± 3.9*	12.0 ± 2.9
M1 ₅ , r. u.	10.4 ± 1.7	9.08 ± 1.64	10.0 ± 1.1	9.53 ± 1.96
M1 ₁₀ , r. u.	22.8 ± 4.7	24.4 ± 6.8	24.7 ± 3.3	23.9 ± 5.3
EI 3Pa, r. u.	0.298 ± 0.012	0.317 ± 0.080	0.308 ± 0.020	0.297 ± 0.028
EI max, r. u.	0.533 ± 0.016	0.539 ± 0.025	0.491 ± 0.075*	0.532 ± 0.058

Note: Cr time — the time required for the onset of erythrocyte aggregates formation after their complete disruption; Cr stress — minimal shear stress required for erythrocyte aggregate disruption; M — erythrocyte aggregation in stasis; M1 — erythrocyte aggregation under low shear rate (3 s⁻¹); subscripts 5 and 10 — time of measurement: 5 s and 10 s. * — statistically significant differences compared to control (p < 0.05); # — statistically significant differences compared to HT patients (p < 0.05)

но и с эритроцитами (Al-Kuraishy et al. 2023; Jacobs, Booth 2022).

Показано, что процесс агрегации эритроцитов у пациентов с COVID-19, независимо от плазменных факторов, приводит к образованию более компактных, плотных, трехмерных агрегатов (Bosek et al. 2023). Эти агрегаты характеризуются повышенной прочностью и устойчивостью к действию напряжения сдвига, что увеличивает риск тромботических событий и нарушений микроциркуляции (COVIDSurg Collaborative... 2022).

Более того, было высказано предположение, что клеточные факторы агрегации могут быть ответственны за тромботические нарушения, наблюдаемые в течение длительного времени после заражения, даже когда плазменные факторы пришли в норму (Bosek et al. 2023).

Параметры гемостаза

У практически здоровых лиц в постковидном периоде отмечены значимые изменения показателей свертывания цельной крови, которые выражались в ингибировании фазы контактной коагуляции: амплитуда этой фазы была на 26% ($p < 0,05$) ниже, а длительность на 52% ($p < 0,01$) больше, чем у неинфицированных лиц (рис. 2).

Сниженные константа тромбиновой активности (на 39%, $p < 0,05$), интенсивность коагуляционного драйва (на 35%, $p < 0,05$) наряду с существенным замедлением полимеризационного этапа свертывания крови (время полимеризации сгустка на 26% ($p < 0,05$) превышало этот показатель в контроле) свидетельствовали о выраженном замедлении и снижении интенсивности процессов свертывания крови на всех его этапах. В результате суммарное время свертывания крови было длительнее (на 73%, $p < 0,01$) в сравнении с этим показателем у неинфицированных лиц.

Такие изменения показателей гемостаза в постковидном периоде у здоровых лиц могут быть обусловлены как остаточным эффектом профилактической антикоагулянтной терапии при лечении COVID-19, так и повышенным расходом фибриногена в ходе этого заболевания.

У неинфицированных пациентов с ГБ зафиксирована интенсификация процессов гемостаза практически на всех этапах свертывания крови в сравнении со здоровым контролем: степень агрегации тромбоцитов была на 27% ($p < 0,05$) выше, время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры на 17% ($p < 0,05$) короче, а интенсивность полимеризации сгустка

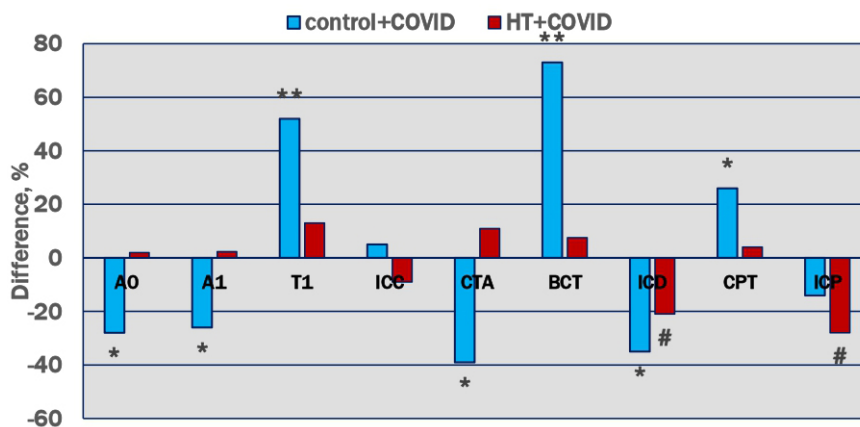


Рис. 2. Изменения параметров свертывания цельной крови после перенесенного COVID-19 (в % по отношению к показателям неинфицированных лиц). A0 — амплитуда начального этапа контактной коагуляции; A1 — амплитуда контактной коагуляции; T1 — время контактной коагуляции; ИКК — интенсивность контактной коагуляции; КТА — константа тромбиновой активности; ВСК — время свертывания крови; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; ВПС — время полимеризации сгустка; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка. * — различия статистически значимы в сравнении с контролем ($p < 0,05$); # — различия значимы в сравнении с неинфицированными пациентами с ГБ ($p < 0,05$)

Fig. 2. Changes in whole blood coagulation parameters after COVID-19 (% compared to uninfected persons). A0 — amplitude of the initial stage of contact coagulation; A1 — amplitude of contact coagulation; T1 — time of contact coagulation; ICC — intensity of contact coagulation; CTA — constant of thrombin activity; BCT — blood clotting time; ICD — intensity of the proteolytic stage of coagulation; CPT — clot polymerization time; ICP — intensity of clot polymerization. * — statistically significant differences compared to control ($p < 0.05$); # — statistically significant differences compared to HT patients ($p < 0.05$)

на 33% ($p < 0,05$) выше, что может быть обусловлено повышенным уровнем фибриногена (косвенным свидетельством чему служит высокая вязкость плазмы у этих пациентов).

В постковидном периоде у пациентов с ГБ отмечены статистически значимое замедление протеолитического этапа (снижение ИКД на 21%, $p < 0,05$) и снижение интенсивности полимеризационного этапа (снижение ИПС на 28%, $p < 0,05$), Интенсивность и время контактной фазы коагуляции оставались такими же повышенными, как у неинфицированных лиц. Такое изменение параметров только плазменного гемостаза при сохраняющейся высокой активности тромбоцитарного звена гемостаза указывает на истощение фибриногена, что подтверждается и выраженным снижением вязкости плазмы.

Взаимосвязь метаболизма газомедиаторов с реологическими свойствами крови и параметрами гемостаза

В группе здоровых лиц, как неинфицированных, так и перенесших COVID-19, отмечено большое количество значимых корреляционных

связей между содержанием оксида азота (табл. 4) и сероводорода (табл. 5) в плазме крови с гемореологическими показателями и параметрами гемостаза, как тромбоцитарного, так и плазменного. И в том, и в другом случае отмечена тесная корреляция между содержанием NO и H_2S в плазме, что указывает на их взаимосвязь и взаимовлияние.

Количество и теснота корреляционных взаимосвязей между содержанием газомедиаторов в плазме крови и ее реологическими и гемостатическими параметрами у пациентов с ГБ были значительно ниже, чем в контроле. У неинфицированных пациентов с ГБ уровень NO в плазме крови коррелировал лишь с некоторыми показателями агрегатных свойств эритроцитов и тромбоцитов, в постковидном периоде отмечены слабые корреляционные связи с показателями вязкости и свертывания крови (табл. 4).

Для сероводорода также отмечены немногочисленные значимые корреляционные взаимосвязи с параметрами гемостаза и микрореологическими свойствами эритроцитов (агрегацией и деформируемостью) у пациентов с ГБ (табл. 5).

Табл. 4. Коэффициенты корреляции r ($p < 0,05$) содержания NO в плазме крови с реологическими показателями и параметрами гемостаза

Контроль	Контроль + COVID-19	ГБ	ГБ + COVID-19
Hb (0,564)	M5 (–0,419)	Cr time (0,367)	ВП (–0,361)
M1 ₅ (–0,540)	M ₁₀ (–0,525)	Cr stress (–0,564)	БК 3 (–0,336)
БК 2 (0,719)	M1 ₁₀ (–0,461)	БК 1 (–0,417)	A0 (–0,463)
БК 3 (0,647)	Cr stress (–0,376)	АТспонт (0,397)	A1 (–0,478)
АТинд (–0,518)	БК 1 (–0,419)		T5 (0,678)
КТА (–0,524)	АТинд (0,589)		
ИКД (–0,409)	A0 (–0,753)		
ИПС (0,424)	ИПС (0,496)		
ИРАС (0,617)	T5 (0,635)		
H_2S (–0,424)	H_2S (–0,619)		

Примечание: Hb — содержание гемоглобина; ВП — вязкость плазмы; БК — вязкость крови, 1 — при 1 с^{-1} ; 2 — при 5 с^{-1} ; 3 — при 50 с^{-1} ; М — степень агрегации эритроцитов в стазе, M1 — степень агрегации эритроцитов при низкосдвиговом течении (3 с^{-1}) (индексы: 5 — измерение в течение 5 с, 10 — измерение в течение 10 с); Cr time — показатель скорости образования агрегатов эритроцитов; Cr stress — показатель прочности агрегатов эритроцитов; АТспонт — степень спонтанной агрегации тромбоцитов; АТинд — степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; A0 — амплитуда начального этапа контактной фазы коагуляции крови; A1 — амплитуда контактной коагуляции; КТА — константа тромбиновой активности; ИКД — интенсивность протеолитического этапа свертывания крови; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; T5 — время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка; ИРАС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка; H_2S — содержание сероводорода в плазме крови.

Table 4. Correlation coefficients r ($p < 0.05$) of NO content in blood plasma with rheological and hemostasis parameters

control	control+ COVID-19	HT	HT+ COVID-19
Hb (0.564)	M5 (–0.419)	Cr time (0.367)	PV (–0.361)
M1 ₅ (–0.540)	M ₁₀ (–0.525)	Cr stress (–0.564)	BV 3 (–0.336)
BV 2 (0.719)	M1 ₁₀ (–0.461)	BV 1 (–0.417)	A0 (–0.463)
BV 3 (0.647)	Cr stress (–0.376)	PAspont (0.397)	A1 (–0.478)
PAind (–0.518)	BV 1 (–0.419)		T5 (0.678)
CTA (–0.524)	PAind (0.589)		
ICD (–0.409)	A0 (–0.753)		
ICP (0.424)	ICP (0.496)		
ICRL (0.617)	T5 (0.635)		
H ₂ S (–0.424)	H ₂ S (–0.619)		

Note: Hb — hemoglobin content; PV — plasma viscosity; BV — blood viscosity, 1 — at 1 s⁻¹; 2 — at 5 s⁻¹; 3 — at 50 s⁻¹; M — erythrocyte aggregation in stasis; M1 — erythrocyte aggregation under low shear rate (3 s⁻¹); subscripts 5 and 10 — time of measurement: 5 s and 10 s; Cr time — indicator of the rate of formation of erythrocyte aggregates; Cr stress — indicator of the strength of erythrocyte aggregates; PAspont — extent of spontaneous platelet aggregation; PAind — extent of ADP-induced platelet aggregation; A0 — amplitude of the initial stage of the contact phase of blood coagulation; A1 — amplitude of the contact phase of blood coagulation; CTA — constant of thrombin activity; ICD — intensity of the proteolytic stage of coagulation; ICP — intensity of clot polymerization; T5 — time of formation of fibrin-platelet clot; ICRL — intensity of clot retraction and lysis; H₂S — hydrogen sulfide content in blood plasma

Табл. 5. Коэффициенты корреляции r ($p < 0,05$) содержания H₂S в плазме крови с реологическими показателями и параметрами гемостаза

Контроль	Контроль + COVID-19	ГБ	ГБ + COVID-19
Hb (–0,634)	M1 ₅ (0,496)	EI 3Pa (0,663)	Hct (0,342)
M ₅ (0,428)	ВП (0,407)	Cr stress (–0,435)	АТинд (–0,349)
M1 ₅ (0,681)	АТинд (–0,759)	АТспонт (–0,477)	A2 (–0,369)
M1 ₁₀ (0,528)	ИПС (–0,419)	ИРАС (0,398)	T2 (–0,389)
Cr time (–0,429)	T5 (–0,510)		ИКД (0,439)
BK 2 (–0,435)	ИТС (0,590)		МА (0,386)
A0 (–0,577)	NO (–0,619)		
A1 (–0,575)			
КТА (0,422)			
NO (–0,424)			

Примечание: Hb — содержание гемоглобина; Hct — показатель гематокрита; ВП — вязкость плазмы; BK 2 — вязкость крови при 5 с⁻¹; M — степень агрегации эритроцитов в стаже; M1 — степень агрегации эритроцитов при низкосдвиговом течении (3 с⁻¹) (индексы: 5 — измерение в течение 5 с, 10 — измерение в течение 10 с); Cr time — показатель скорости образования агрегатов эритроцитов; Cr stress — показатель прочности агрегатов эритроцитов; EI 3 Pa — индекс элонгации (деформируемость) эритроцитов при напряжении сдвига 3 Па; АТспонт — степень спонтанной агрегации тромбоцитов; АТинд — степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; A0 — амплитуда начального этапа контактной фазы коагуляции крови; A1 — амплитуда контактной коагуляции; A2 — амплитуда константы тромбина; T2 — время достижения константы тромбина; КТА — константа тромбиновой активности; ИКД — интенсивность протеолитического этапа свертывания крови; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; T5 — время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка; МА — максимальная амплитуда формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка; ИТС — интенсивность тотального свертывания крови; ИРАС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка; NO — содержание оксида азота в плазме крови.

Table 5. Correlation coefficients r ($p < 0.05$) of H_2S content in blood plasma with rheological and hemostasis parameters

control	control+ COVID-19	HT	HT+ COVID-19
Hb (–0.634)	M1 ₅ (0.496)	EI 3Pa (0.663)	Hct (0.342)
M ₅ (0.428)	PV (0.407)	Cr stress (–0.435)	PAind (–0.349)
M1 ₅ (0.681)	PAind (–0.759)	PAspont (–0.477)	A2 (–0.369)
M1 ₁₀ (0.528)	ICP (–0.419)	ICRL (0.398)	T2 (–0.389)
Cr time (–0.429)	T5 (–0.510)		ICD (0.439)
BV 2 (–0.435)	ITC (0.590)		MA (0.386)
A0 (–0.577)	NO (–0.619)		
A1 (–0.575)			
CTA (0.422)			
NO (–0.424)			

Note: Hb — hemoglobin content; Hct — hematocrit; PV — plasma viscosity; BV 2 — blood viscosity, 2 — at 5 s⁻¹; M — erythrocyte aggregation in stasis; M1 — erythrocyte aggregation under low shear rate (3 s⁻¹); subscripts 5 and 10 — time of measurement: 5 s and 10 s; Cr time — indicator of the rate of formation of erythrocyte aggregates; Cr stress — indicator of the strength of erythrocyte aggregates; EI 3 Pa — elongation index (deformability) of erythrocyte under shear stress 3 Pa; PAspont — extent of spontaneous platelet aggregation; PAind — extent of ADP-induced platelet aggregation; A0 — amplitude of the initial stage of the contact phase of blood coagulation; A1 — amplitude of the contact phase of blood coagulation; A2 — amplitude of the thrombin constant; T2 — time to reach the thrombin constant; CTA — constant of thrombin activity; ICD — intensity of the proteolytic stage of coagulation; ICP — intensity of clot polymerization; T5 — time of formation of the fibrin-platelet clot; MA — maximal amplitude of the fibrin-platelet clot formation; ITC — intensity of total blood coagulation; ICRL — intensity of clot retraction and lysis; NO — NO content in blood plasma

Заключение

В норме поддерживается стабильный баланс газомедиаторов (NO и H_2S) в плазме крови, который сохраняется и после перенесенного COVID-19. Участие газомедиаторов в регуляции реологических свойств крови, процессов ее свертывания и тесное взаимодействие NO и H_2S подтверждается многочисленными корреляционными взаимосвязями реологических показателей и параметров свертывания крови с содержанием NO и H_2S в плазме крови как у неинфицированных, так и у перенесших COVID-19 практически здоровых лиц.

Рост содержания циркулирующих метаболитов оксида азота NOx у пациентов с ГБ можно рассматривать как результат адаптивных процессов, направленных на компенсацию патологического дефицита биоактивного NO при этой патологии. Повышенный расход NO в иммунных реакциях (при COVID-19) в сочетании с повреждением эндотелия коронавирусом с последующей инактивацией eNOS и снижением биодоступности NO вносит свой вклад в снижение уровня NOx у пациентов с ГБ в постковидном периоде.

Дисбаланс газомедиаторов (NO и H_2S) у пациентов с ГБ проявляется в снижении их регуляторных влияний на реологические свойства крови и процессы ее свертывания и сохраняется после перенесенного COVID-19, несмотря на возвращение содержания NO к нормальным значениям.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Авторы сообщают, что при проведении исследования соблюдены этические принципы, предусмотренные для исследований с участием людей. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», протокол № 2 от 16 февраля 2023 г.

Ethics Approval

The authors affirm that the study adhered to ethical guidelines for research involving human participants. The study was approved by the Ethics Committee of the Yaroslavl State Pedagogical University Named After K. D. Ushinsky, Minutes of Meeting No. 2, 16 February 2023.

Вклад авторов

а. Тихомирова Ирина Александровна — разработка концепции исследования, анализ полученных результатов, написание статьи;
б. Муравьев Алексей Васильевич — участие в экспериментальном исследовании, анализ и обработка полученных данных;
в. Петроченко Елена Петровна — экспериментальное исследование гемореологического профиля и параметров гемостаза;

г. [Петроченко Александр Сергеевич] — формирование групп обследуемых, организация забора крови и экспериментальной работы.

Все авторы внесли свой вклад в написание статьи и одобрили представленную версию.

Author Contributions

а. Irina A. Tikhomirova — conceptualization, data analysis, manuscript writing;
б. Alexei V. Muravyov — experimental study, data analysis and processing;
с. Elena P. Petrochenko — experimental study of the hemorheological profile and hemostasis parameters;
д. [Alexander S. Petrochenko] — formation of study groups, organization of blood sampling and experimental procedures.

All the authors contributed to the article and approved the submitted version.

References

- Ali, M. Y., Ping, C. Y., Mok, Y. Y. et al. (2006) Regulation of vascular nitric oxide *in vitro* and *in vivo*; A new role for endogenous hydrogen sulfide? *British Journal of Pharmacology*, vol. 149, no. 6, pp. 625–634. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706906> (In English)
- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., El-Bouseary, M. M. et al. (2023) Hyperviscosity syndrome in COVID-19 and related vaccines: Exploring of uncertainties. *Clinical and Experimental Medicine*, vol. 23, no. 3, pp. 679–688. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00836-x> (In English)
- Arrigo, E., Comità, S., Pagliaro, P. et al. (2023) Clinical applications for gasotransmitters in the cardiovascular system: Are we there yet? *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 15, article 12480. <https://doi.org/10.3390/ijms241512480> (In English)
- Baskurt, O. K., Boynard, M., Cokelet, G. C. et al. (2009) New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 42, no. 2, pp. 75–97. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1202> (In English)
- Bosek, M., Wybranowski, T., Napiórkowska-Mastalerz, M. et al. (2023) The impact of COVID-19 on cellular factors influencing red blood cell aggregation examined in dextran: Possible causes and consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 19, article 14952. <https://doi.org/10.3390/ijms241914952> (In English)
- Cebová, M., Košútová, M., Pecháňová, O. (2016) Cardiovascular effects of gasotransmitter donors. *Physiological Research*, vol. 65, no. 3, pp. S291–S307. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933441> (In English)
- Cirino, G., Szabo, C., Papapetropoulos, A. (2023) Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiological Reviews*, vol. 103, no. 1, pp. 31–276. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2021> (In English)
- COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative (2022) SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, vol. 77, no. 1, pp. 28–39. <https://doi.org/10.1111/anae.15563> (In English)
- Fang, W., Jiang, J., Su, L. et al. (2021) The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 1, no. 163, pp. 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008> (In English)
- Gabbasov, Z. A., Popov, E. G., Gavrilov, I. Yu. et al. (1989) New high sensitive method of analysis of platelet aggregation. *Laboratornoe delo*, no. 10, pp. 15–18. (In Russian)
- Giuffrè, A., Vicente, J. B. (2018) Hydrogen sulfide biochemistry and interplay with other gaseous mediators in mammalian physiology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2018, article 6290931. <https://doi.org/10.1155/2018/6290931> (In English)
- Gusakova, S. V., Kovalev, I. V., Smaglyi, L. V. et al. (2015) Gas signalling in mammalian cells. *Progress in Physiological Science*, vol. 46, no. 4, pp. 53–73. (In Russian)
- Jacobs, J. W., Booth, G. S. (2022) COVID-19 and immune-mediated RBC destruction. *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 157, no. 6, pp. 844–851. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab210> (In English)

- Kolluru, G. K., Shen, X., Kevil, C. G. (2020) Reactive sulfur species: A new redox player in cardiovascular pathophysiology. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, vol. 40, no. 4, pp. 874–884. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314084> (In English)
- Lechner-Scott, J., Levy, M., Hawkes, C. et al. (2021) Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 55, article 103268. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268> (In English)
- LoBue, A., Heuser, S. K., Lindemann, M. et al. (2026) Red blood cell endothelial nitric oxide synthase: A major player in regulating cardiovascular health. *British Journal of Pharmacology*, vol. 183, no. 1, pp. 40–56. <https://doi.org/10.1111/bph.16230> (In English)
- Mahdi, A., Collado, A., Tengbom, J. et al. (2022) Erythrocytes induce vascular dysfunction in COVID-19. *JACC: Basic to Translational Science*, vol. 7, no. 3, pp. 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.12.003> (In English)
- Miranda, K. M., Espey, M. G., Wink, D. A. (2001) A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, vol. 5, no. 1, pp. 62–71. <https://doi.org/10.1006/niox.2000.0319> (In English)
- Muravyov, A. V., Antonova, N., Tikhomirova, I. A. (2019) Red blood cell micromechanical responses to hydrogen sulfide and nitric oxide donors: Analysis of crosstalk of two gasotransmitters (H₂S and NO). *Series on Biomechanics*, vol. 33, no. 2, pp. 34–40. (In English)
- Nikolaidis, A., Kramer, R., Ostojic, S. (2021) Nitric oxide: The missing factor in COVID-19 severity? *Medical Sciences (Basel)*, vol. 10, no. 1, article 3. <https://doi.org/10.3390/medsci10010003> (In English)
- Norris, E. J., Culbertson, C. R., Narasimhan, S. (2011) The liver as a central regulator of hydrogen sulfide. *Shock*, vol. 36, no. 3, pp. 242–250. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182252ee7> (In English)
- Pozhilova, E. V., Novikov, V. E. (2015) Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*, vol. 14, no. 4, pp. 35–41. (In Russian)
- Schmid-Schönbein, H., Kline, K. A., Heinich, L. et al. (1975) Microrheology and light transmission of blood. III. The velocity of red cell aggregate formation. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, vol. 354, no. 4, pp. 299–317. <https://doi.org/10.1007/BF00587849> (In English)
- Shibuya, N., Milkanai, Y., Kimura, Y. et al. (2009). Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *International Journal of Biochemistry Research*, vol. 146, no. 5, pp. 623–626. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp111> (In English)
- Shin, S., Hou, J. X., Suh, J. S. et al. (2007) Validation and application of a microfluidic ektacytometer (RheoScan-D) in measuring erythrocyte deformability. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 37, no. 4, pp. 319–328. (In English)
- Shin, S., Nam, J. H., Hou, J. X., Suh, J. S. (2009) A transient, microfluidic approach to the investigation of erythrocyte aggregation: the threshold shear-stress for erythrocyte disaggregation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 42, no. 2, pp. 117–125. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1191> (In English)
- Tikhomirova, I. A., Petrochenko, E. P., Petrochenko, A. S. (2021) Hydrogen sulfide as a signaling molecule in the cardiovascular system. *Regional blood Circulation and Microcirculation*, vol. 20, no. 1, pp. 5–16. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-1-5-16> (In Russian)
- Tyutrin, I. I., Udut, V. V. (2016) *Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: Algorithms of diagnostics and corrections of hemostasiological disorders*. Tomsk: Tomsk State University Publ., 170 p. (In Russian)
- Wang, R. (2010) Hydrogen sulfide: THE third gasotransmitter in biology and medicine. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 12, no. 9, pp. 1061–1064. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2938> (In English)
- Whiteman, M., Moore, P. K. (2009) Hydrogen sulfide and the vasculature: a novel vasculoprotective entity and regulator of nitric oxide bioavailability? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 13, no. 3, pp. 488–507. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00645.x> (In English)
- Yuan, S., Shen, X., Kevil, C. G. (2017) Hydrogen sulfide and polysulfide in cardiovascular health and immune response. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 27, no. 10, pp. 634–653. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7096> (In English)