

УДК 577.122.8
DOI 10.17721/1728.2748.2022.88.33-40

Д. Креницька, асп.¹,
А. Рачковська, студ.¹,
Ю. Павлівський, студ.¹,
Ю. Чижик, студ.¹,
В. Карбовський²

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,
²ТОВ "Біофарма Плазма", Київ, Україна
d.krenytska@gmail.com

БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ ПЕЧІНКИ ЗА НАЯВНОСТІ У КРОВOTOЦІ АНТИ-SARS-CoV-2 IgG

COVID-19 – системне захворювання, спричинене інфікуванням вірусом SARS-CoV-2, що на початкових етапах викликає дисфункцію респіраторних органів, але становить загрозу для життя навіть після одужання через можливі ускладнення. Багато клінічної інформації повідомляє про порушення функціонального стану печінки у пацієнтів, які хворіють на COVID-19. Небезпека полягає в тому, що печінка як один з головних органів, який забезпечує перебіг та регуляцію обміну речовин, при порушенні балансу необхідних біохімічних параметрів може спричинити ускладнення в усьому організмі на тлі COVID-19. Наше дослідження було зорієнтоване на аналіз ключових біохімічних параметрів печінки у донорів, що перехворіли на COVID-19 та у кровотоці яких є анти-SARS-CoV-2 IgG відповідних титрів. У результаті з'ясовано, що такі біохімічні параметри, як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), γ-глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза та білірубін змінюються залежно від титру анти-SARS-CoV-2 IgG та порівняно з донорами, у кровотоці яких не було виявлено анти-SARS-CoV-2 IgG. Висунуто припущення, що ці події можуть бути причиною пост-COVID-19 ускладнень, тому рання діагностика для виявлення змін функціонування печінки допоможе попередити або запобігти критичним наслідкам. Також проаналізовано потенційний вплив гострого запального процесу, що часто спостерігається при COVID-19, на зміни біохімічних параметрів печінки. Виявлено позитивну кореляцію між активністю АЛТ та феритином/С-реактивним білком як біомаркерами запальної фази. Запропоноване дослідження допоможе краще зрозуміти механізми залежності біохімічних процесів у печінці від перебігу захворювання на COVID-19, що стане у нагоді для розробки нових підходів діагностики та лікування пост-COVID-19 синдрому.

Ключові слова: SARS-CoV-2, біохімічні параметри печінки, запалення.

Вступ. Глобальна пандемія COVID-19, спричинена SARS-CoV-2 – одноланцюговими РНК-вірусами родини Coronaviridae та підроддини Orthocoronavirinae, продовжує розповсюджуватися у світі та здійснювати руйнівний вплив на здоров'я людства. На сьогодні з'ясовано, що SARS-CoV-2 не тільки змінює функціональний стан респіраторних органів, а й залишає небезпеку негативних наслідків з боку травної, серцево-судинної та нервової систем. Особлива увага зосереджується на дослідженнях печінки як центрального органу метаболізму, що може бути мішенню прямого чи непрямого ураження SARS-CoV-2 внаслідок мультисистемного запалення. Серед причин дисфункцій печінки виокремлюють безпосереднє проникнення вірусних частин у клітини, неконтрольовану імунозапальну реакцію, що спричиняє фіброз тканини; прийом лікарських засобів також може в деяких випадках погіршити роботу печінки. До того ж декомпенсація функцій цього органу за умови перебігу COVID-19 в організмі призводить до підвищення ймовірності летальних наслідків [1, 2].

Ураження печінки, що підтверджується підвищенням вмісту трансаміназ, характерне для пацієнтів із COVID-19. На жаль, патофізіологічний механізм зростання вмісту трансаміназ залишається досі невизначеним. Існують суперечки щодо прямого ураження SARS-CoV-2 гепатоцитів. Узагальнених переконливих доказів спростування чи підтвердження цієї ідеї поки що не знайшли. Альтернативним механізмом ураження печінки при COVID-19 є ендотеліально-опосередковане запалення і тромбоз. Більшість досліджень порівнюють цей процес під час інфікування SARS-CoV-2 з патогенезом неалкогольного стеатогепатиту та портальної гіпертензії, коли є симптоми запалення ендотелію, накопичення тромбоцитів і тромбоз [3]. Серед клінічного аналізу підвищений вміст D-димеру характерний для 96 % пацієнтів із COVID-19. Високі рівні АЛТ були виявлені у 62 % таких хворих, що свідчить про потенційний зв'язок між тромбозом судин, коагулопатією та дисбалансом функціо-

нування печінки [4]. Патологічний стан печінки при COVID-19 під час розтину підтверджується наявністю мікротромбів у печінкових синусоїдах поряд з агрегатами тромбоцитів ворітної вени [5]. Інший розтин зафіксував наявність включень у синусоїдах так званих "тромботичних тіл" у пацієнтів, уражених SARS-CoV-2 [6]. Дослідження показують, що загальною ознакою патологічного стану печінки при COVID-19 є стеатоз печінки, що може виникати на основі активації згортання крові. Це може бути новим механізмом, який пов'язує тромбоз та стеатоз, що поширюються у печінці під час ураження SARS-CoV-2 [7].

Відомо, що гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) порушує функції та загострює фізіологічний стан печінки через механізми, що включають гіпоксемію, активацію системних запальних реакцій та серцево-судинні зміни. Підкреслюємо, що COVID-19 може супроводжуватися ГРДС, що становить загрозу функціонування гепатоцелюлярної системи печінки. Як наслідок, накопичуються шкідливі речовини та порушуються імунні реакції, що призводять до системних ускладнень: коагулопатії, окиснювального стресу та загострення запальних процесів через активну діяльність цитокінів та інших медіаторів запалення. У пацієнтів із ГРДС порушення функцій печінки є основною детермінантою смертності [8, 9].

Наразі увага дослідників зосереджена на потенційній гепатотоксичності лікарських засобів, які пацієнти застосовують для полегшення перебігу COVID-19. Серед більшості хворих лихоманка – один із розповсюджених симптомів, для послаблення інтенсивності якої використовують жарознижувальні засоби, такі як парацетамол або інші анальгетики, що викликає ризик ураження печінки. На жаль, противірусні препарати, спрямовані проти SARS-CoV-2, на сьогодні перебувають на етапах розробки та впровадження у лікувальну практику, тому пацієнтам призначають противірусні препарати, дозволені для інших терапевтичних показань, такі як

"Ремдесивір", "Лопінавір" та "Ритонавір" з документально підтвердженим потенціалом гепатотоксичності. Отже, однією з причин дисфункції тканин печінки може бути вплив терапевтичних засобів [10].

Таким чином, станом на сьогодні дослідження щодо взаємозв'язку між зараженням SARS-CoV-2 і такими ускладненнями, як порушення фізіологічних процесів у печінці, триває. Важливо остаточно з'ясувати механізми впливу COVID-19 на печінку та до яких наслідків це може призвести. Тому наше дослідження було зосереджене на аналізі біохімічних параметрів печінки у пацієнтів, що перехворіли на COVID-19 та у кровотоці яких були присутні анти-SARS-CoV-2 IgG.

Метою роботи було виявити потенційні зміни біохімічних параметрів печінки донорів після перенесеного захворювання COVID-19 та виокремити групи донорів з найбільш характерними змінами щодо групи донорів, у кровотоці яких не було анти-SARS-CoV-2 IgG.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь люди, які перехворіли на COVID-19 та після повного одужання погодились бути донорами плазми крові. За допомогою тест-системи Abbott SARS-CoV-2 IgG, принцип роботи якої ґрунтується на хемілюмінесцентному імуноаналізі на мікрочастинках, усі донори були розділені на групи залежно від титру анти-SARS-CoV-2 IgG. У результаті були сформовані такі групи донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG: 10 ± 3 ; 55 ± 5 ; 65 ± 5 ; 75 ± 5 ; 85 ± 5 ; 95 ± 5 ; 125 ± 5 ; 175 ± 5 (індекс S/C). За контрольну групу було обрано донорів, у кровотоці яких не виявлено анти-SARS-CoV-2 IgG. Усі донори добровільно погодились на участь у клінічному експерименті та надали письмову згоду.

Вміст загального білка (г/л), активність аланін- та аспаратамінотрансферази, лужної фосфатази (од/л) визначали спектрофотометрично на біохімічному аналізаторі HumaLyser 3000 з використанням стандартних тест-наборів [11].

Принцип методу визначення активності АЛТ полягає у тому, що АЛТ переносить аміногрупу з аланіну на 2-оксоглутарат з утворенням пірватату та глутамату. Додавання до реакційної суміші піридоксаль-фосфату забезпечує максимальну каталітичну активність АЛТ. Пірватат вступає в реакцію з НАДН, каталізовану лактатдегідрогеназою (ЛДГ), продукуючи лактат і НАД⁺. Зменшення значень абсорбції внаслідок витрати НАДН вимірюється при 340 нм і прямо пропорційне активності АЛТ у пробі.

Визначення активності АСТ полягає у тому, що АСТ каталізує трансамінування аспарату та 2-оксоглутарату, при цьому утворюються L-глутамат та оксалоацетат. Додавання до реакційної суміші піридоксаль-фосфату забезпечує максимальну каталітичну активність АСТ. Оксалоацетат відновлюється до L-малату у присутності малатдегідрогенази (МДГ), у той самий час НАДН перетворюється на НАД⁺. Пірватат вступає в реакцію з НАДН, каталізовану лактатдегідрогеназою (ЛДГ), з утворенням лактату та НАД⁺. Зниження значень абсорбції внаслідок витрати НАДН вимірюється при 340 нм і прямо пропорційне активності АСТ у пробі.

Активність лужної фосфатази визначається шляхом вимірювання швидкості перетворення *p*-нітро-феніл-фосфату на *p*-нітрофенол у присутності іонів магнію та діетаноламіну в якості акцептора фосфату при рН 9,8. Швидкість збільшення значень абсорбції в результаті утворення *p*-нітрофенолу вимірюється за 410/480 нм і прямо пропорційна активності лужної фосфатази у пробі.

Вміст загального білка визначають за рахунок того, що йони міді в лужному середовищі реагують з білками та поліпептидами, що мають принаймні два пептидні зв'язки, з утворенням фіолетового комплексу. Абсорбція цього комплексу, виміряна за 540/660 нм, прямо пропорційна концентрації білка у пробі.

Метод визначення активності ГГТ ґрунтується на тому, що ГГТ каталізує перенесення глутамілової групи із субстрату (гамма-глутаміл-3-карбоксі-4-нітроанілід) на гліцилгліцин з утворенням 5-аміно-2-нітробензоату. Зміна абсорбції при 410/480 нм, зумовлена утворенням 5-аміно-2-нітробензоату, прямо пропорційна активності ГГТ у пробі [12].

Визначення концентрації загального білірубину полягає у тому, що стабілізована діазонова сіль, 3,5-дихлорофенілдіазон тетраборат (DPD), реагує безпосередньо з білірубіном, як у вільному стані, так і в кон'югованому, у присутності акцелератора з утворенням азобілірубину. Поглинання на 540 нм пропорційне концентрації загального білірубину у зразку.

Принцип методу визначення концентрації прямого білірубину полягає у тому, що стабілізована діазонова сіль, 3,5-дихлорофенілдіазон тетраборат (DPD), реагує з прямим білірубіном у кислому середовищі з утворенням азобілірубину. Значення абсорбції при 570 нм прямо пропорційні концентрації прямого білірубину у пробі. Непрямий білірубін розраховується як різниця між загальним і прямим білірубіном [13].

Концентрацію феритину визначають за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу сендвіч-методом. Пробу і мікрочастинки, які мають магнітні властивості, покриття яких містить моноклональні антитіла до феритину, ретельно змішують і інкубують при 37 °С, після чого виконують цикл промивання. Потім додають моноклональні антитіла до феритину, мічені АВЕІ, ретельно перемішують і інкубують для формування сендвіч-комплексів. Після садження в магнітному полі надосадову рідину декантують і виконують цикл промивання. Потім додають стартери 1 і 2, які ініціюють хемілюмінесцентну реакцію. Світловий сигнал вимірюється фотоелектронним помножувачем протягом 3 с. Результат вимірювання, виражений у відносних одиницях люмінесценції (RLU), пропорційний концентрації феритину у пробі [14].

В основі тесту на С-реактивний білок лежить імунохемілюмінесцентний аналіз типу "сендвіч". Зразок, моноклональне антитіло до анти-СРБ із міткою ФІТЦ, магнітні мікросфери, укриті поліклональним антитілом до анти-ФІТЦ, ретельно перемішуються та інкубуються при температурі 37 °С, утворюючи імунокомплекси типу "сендвіч". Після осадження в магнітному полі зливається супернатант і виконується цикл відмивання. Потім додається інше моноклональне антитіло до анти-СРБ із міткою АВЕІ та після осадження в магнітному полі зливається супернатант і виконується ще один цикл відмивання. Після цього додаються стартери 1 і 2 для запуску швидкої хемілюмінесцентної реакції. Інтенсивність світлового сигналу вимірюється фотоелектронним помножувачем упродовж 3 с у відносних світлових одиницях (BCO) і є пропорційною до концентрації С-реактивного білка у досліджуваному зразку [15].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми STATISTICA. Перевірку гіпотези нормального розподілу вибірки здійснювали за допомогою критеріїв Шапіро – Уїлка та Колмогорова – Смірнова. Було встановлено, що експе-

риментальні групи донорів не підпорядковуються закону нормального розподілу, тому відмінності між вибірками визначали за допомогою критерію Краскела – Уоліса, кореляційний аналіз здійснювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення. У дослідженні було проаналізовано потенційні зміни біохімічних параметрів печінки: ферментативні активності АЛТ, АСТ, ГГТ, лужної фосфатази та концентрації загального, прямого, непрямого білірубину, загального білка. Ми виокремили групи донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG, де спостерігали мінімальні та максимальні значення досліджуваних параметрів.

Перш за все було визначено активність АЛТ та АСТ у плазмі крові донорів. Виявлено статистичну різницю активності АЛТ між дослідними групами (N = 29,68;

$p = 0,0002$). При цьому в усіх групах донорів за наявності анти-SARS-CoV-2 IgG у кровотоці, окрім донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 175 ± 5 Index (S/C), активність АЛТ збільшується порівняно з групою донорів без анти-SARS-CoV-2 IgG. Зазначаємо, що найбільша активність АЛТ характерна для групи донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 95 ± 5 Index (S/C), а найменша – 175 ± 5 Index (S/C) (рис. 1). Також статистичний аналіз підтверджує значні відмінності активності АСТ серед дослідних груп (N = 53,59, $p = 0,00001$). Зокрема, найбільша – у донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 10 ± 3 Index (S/C), а найменша – 75 ± 5 Index (S/C). Порівняно з групою донорів, у кровотоці яких немає анти-SARS-CoV-2 IgG, ми спостерігали неоднозначну тенденцію зміни активності АСТ, у групах яких присутні анти-SARS-CoV-2 IgG (рис. 2).

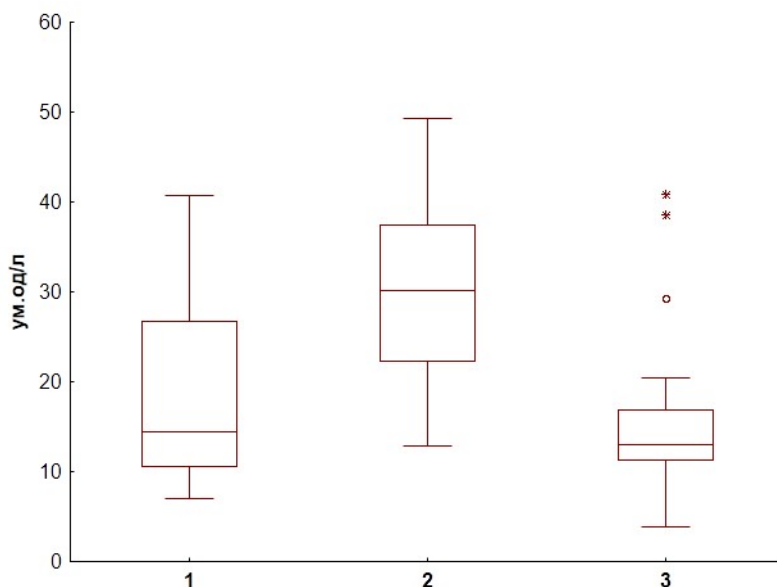


Рис. 1. Активність АЛТ у плазмі крові донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG: 1 – 0 Index (S/C); 2 – 95 ± 5 Index (S/C); 3 – 175 ± 5 Index (S/C)

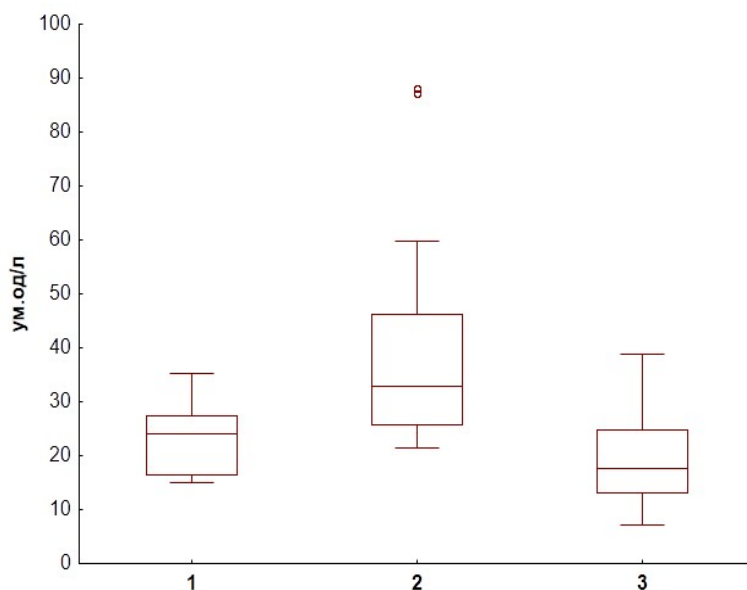


Рис. 2. Активність АСТ у плазмі крові донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG: 1 – 0 Index (S/C); 2 – 10 ± 3 Index (S/C); 3 – 75 ± 5 Index (S/C)

У ході експерименту було виявлено статистично достовірні відмінності активності ГТТ серед дослідних груп (N = 30,80; p = 0,0003). Максимальна

активність ГТТ характерна для донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 55 ± 5 Index (S/C), тоді як мінімальна – 75 ± 5 Index (S/C) (рис. 3).

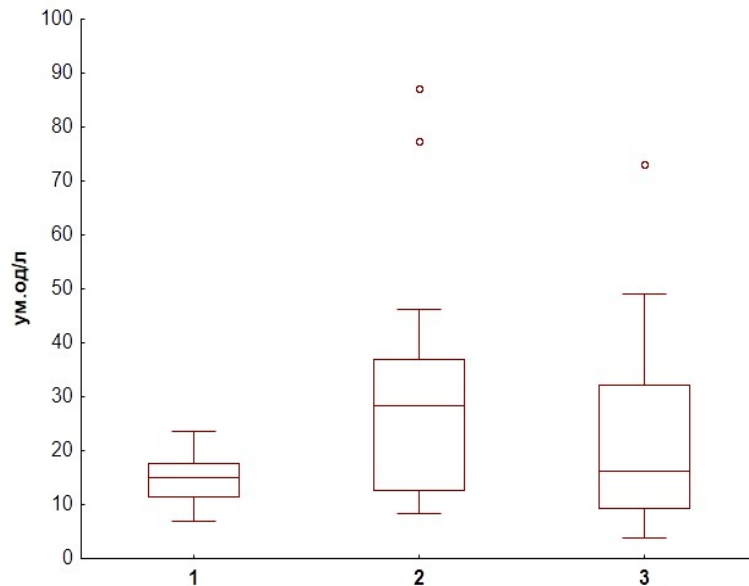


Рис. 3. Активність ГТТ у плазмі крові донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG: 1 – 0 Index (S/C); 2 – 55 ± 5 Index (S/C); 3 – 75 ± 5 Index (S/C)

Проаналізовано активність лужної фосфатази у плазмі крові та зафіксовано значні відмінності серед усіх дослідних груп (N = 34,11; p = 0,00001). Ми виокремили групи донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG

10 ± 3 Index (S/C) та 125 ± 5 Index (S/C), у яких було виявлено максимальну та мінімальну активність лужної фосфатази, відповідно (рис. 4).

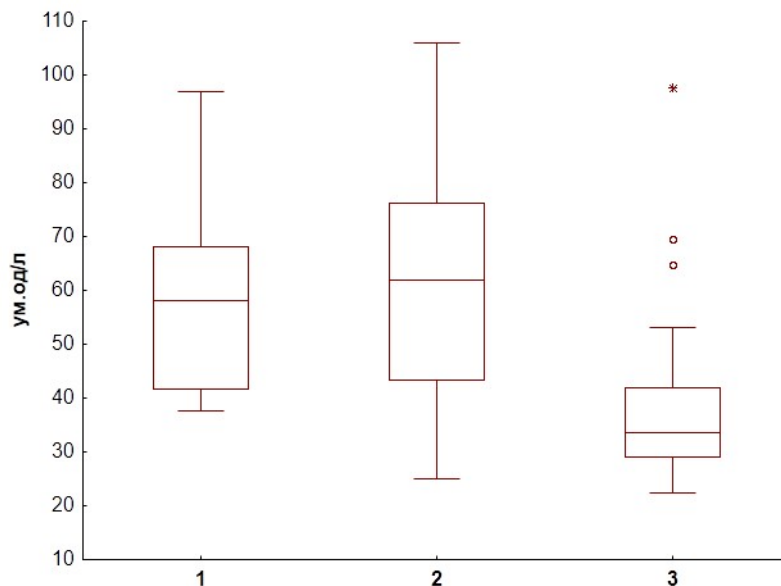


Рис. 4. Активність лужної фосфатази у плазмі крові донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG: 1 – 0 Index (S/C); 2 – 10 ± 3 Index (S/C); 3 – 125 ± 5 Index (S/C)

Досліджено зміни концентрацій загального, прямого та непрямого білірубину. Для цих параметрів характерна статистично достовірна різниця серед дослідних груп (загальний білірубін: N = 30,17; p = 0,0002; прямий білірубін: N = 22,34; p = 0,0043; непрямої білірубін: N = 35,35; p = 0,00001). Відповідно до цього у групі донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 10 ± 3 Index (S/C)

були виявлені максимальні концентрації, а з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 125 ± 5 Index (S/C) – мінімальні концентрації загального та непрямого білірубину. До того ж найбільша концентрація прямого білірубину зафіксована у донорів з титром анти-SARS-CoV-2 55 ± 5 Index (S/C), а найменша – з титром анти-SARS-CoV-2 65 ± 5 Index (S/C) (рис. 5).

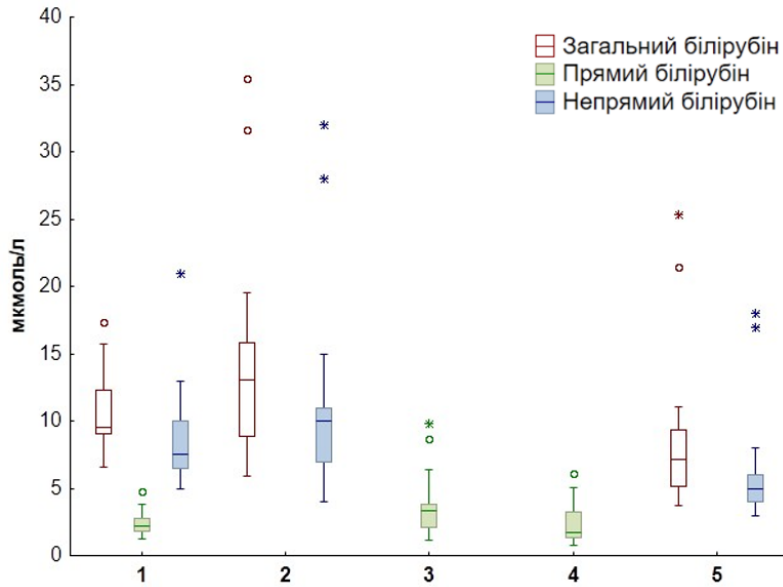


Рис. 5. Концентрація загального, прямого та непрямого білірубину у плазмі крові донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG: 1 – 0 Index (S/C); 2 – 10 ± 3 Index (S/C); 3 – 55 ± 5 Index (S/C); 4 – 65 ± 5 Index (S/C); 5 – 125 ± 5 Index (S/C)

Встановлено статистично значущі відмінності серед груп донорів щодо концентрації загального білка (N = 56,09; p = 0,00001). Зокрема, максимальна кон-

центрація характерна для донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 10 ± 3 Index (S/C), мінімальна – 65 ± 5 Index (S/C) (рис. 6).

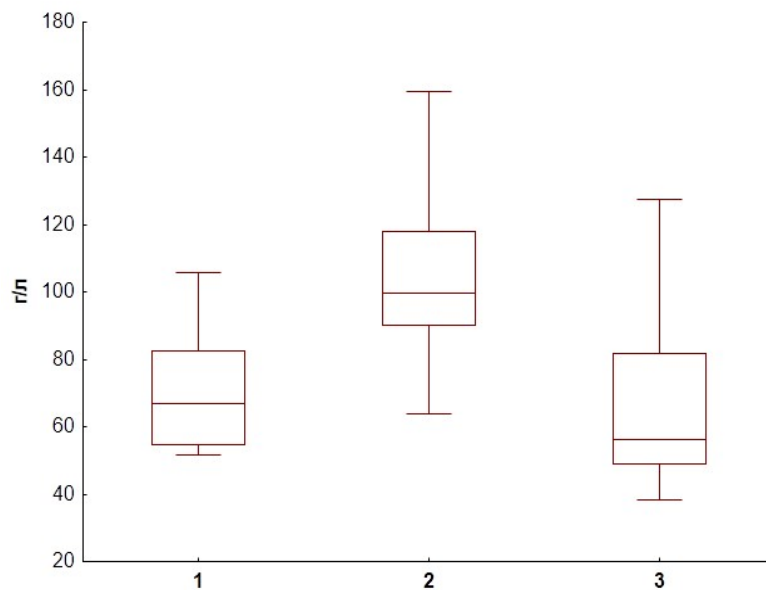


Рис. 6. Концентрація загального білка у плазмі крові донорів з титрами анти-SARS-CoV-2 IgG: 1 – 0 Index (S/C); 2 – 10 ± 3 Index (S/C); 3 – 65 ± 5 Index (S/C)

Однією із причин зростання активності ферментів печінки може бути цитотоксична дія вірусних частинок на клітини печінки під час перебігу COVID-19. Дослідження демонструють, що наявність вірусних часток SARS-CoV було зафіксовано у клітинах печінки. SARS-CoV та SARS-CoV-2 використовують однаковий рецептор – ACE2 – для проникнення у клітину хазяїна, який також експресується у гепатоцитах [16]. Припускаємо, що таким чином SARS-CoV-2 безпосередньо прикріплюється до клітин печінки та спричиняє дисбаланс синтезу ключових ферментів. До того ж із літератури відомо, що рецептор ACE2 активно синтезується у холангіоцитах. Потенційним діагностичним маркером пошкодження

холангіоцитів вважається активність ГГТ [17, 18], яка у нашому дослідженні у деяких групах була високою. Зокрема, найбільша активність ГГТ характерна для групи донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 55 ± 5 Index (S/C). Ми припускаємо, що SARS-CoV-2 може зв'язуватися з ACE-2 холангіоцитів та викликати порушення функціонального стану печінки.

Варто додати, що причиною змін біохімічних параметрів печінки може бути імуноопосередковане запалення, зумовлене цитокиновим штормом та гіпоксією на тлі ураження SARS-CoV-2 [19]. Зокрема, у групі донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 95 ± 5 Index (S/C) з максимальною активністю АЛТ спостерігається позитивна

кореляція із прозапальними маркерами – С-реактивний білок і ферритин (рис. 7–8). До того ж дослідження показують, що запуск імунологічних реакцій призводить

до активації клітин Купфера у печінці, у результаті чого поширюється локальне запалення, що може бути основним фактором прогресування деструкції органу [20].

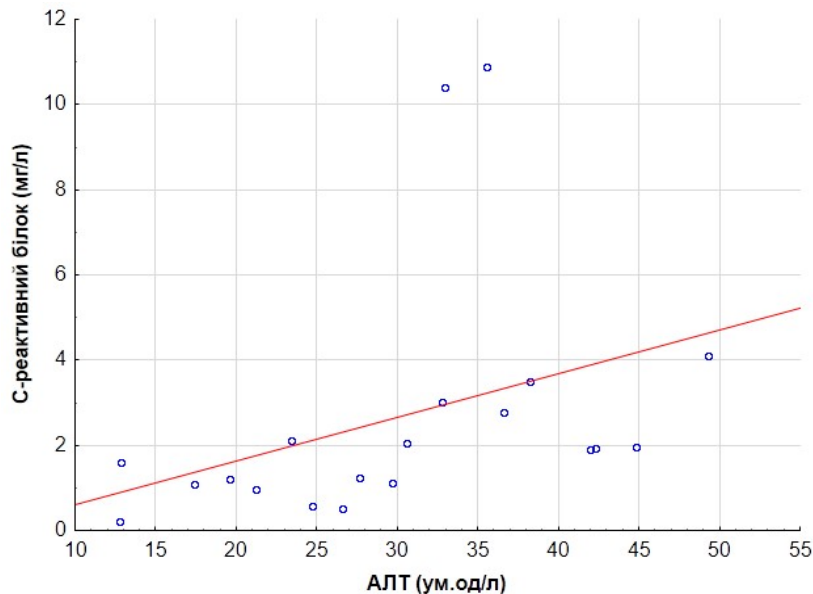


Рис. 7. Кореляція між активністю АЛТ та С-реактивним білком у плазмі крові донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 95 ± 5 Index (S/C); $r = 0,636$ при $p < 0,05$

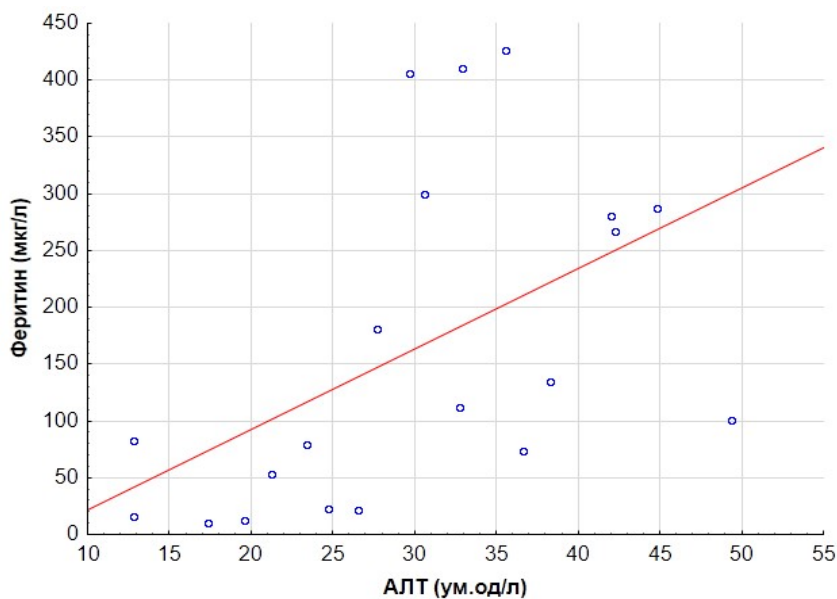


Рис. 8. Кореляція між активністю АЛТ та феритином у плазмі крові донорів з титром анти-SARS-CoV-2 IgG 95 ± 5 Index (S/C); $r = 0,669$ при $p < 0,05$

Тим не менш у літературі згадується, що печінка як джерело більшості білків сироватки є основною мішенню цитокінів гострої фази. Такі прозапальні фактори індуюють претрансляційну модифікацію експресії генів шляхом прямої взаємодії з гепатоцитами, внаслідок чого можуть розвиватися патологічні стани тканин печінки [21]. Підкреслюємо, що у нашому дослідженні було виявлено зниження концентрацій загального білка у деяких групах донорів, що може бути пов'язано з діяльністю згаданого цитокінового шторму, а також має місце незбалансоване харчування під час перебігу захворювання COVID-19.

Результати досліджень біохімічних параметрів функціонального стану печінки у донорів за наявності анти-SARS-CoV-2 IgG у кровотоці підтверджують характерні відхилення порівняно з донорами, у кровотоці яких не було виявлено анти-SARS-CoV-2 IgG. При цьому ми спостерігали потенційний вплив запального процесу, викликаного COVID-19, на розвиток дисбалансу у печінці.

Висновки. У ході дослідження було встановлено зміни біохімічних параметрів печінки донорів, у кровотоці яких присутні анти-SARS-CoV-2 IgG, такі як АЛТ, АСТ, ГГТ, лужна фосфатаза, білірубін та загальний білок. Виявлено залежність між змінами білків гострої фази за-

пальної реакції та активністю АЛТ, що може свідчити про розвиток можливих ускладнень з боку печінки на тлі активації імунного захисту проти COVID-19. Проведене дослідження наголошує на потребі ретельної клінічної діагностики функціонального стану печінки під час перебігу COVID-19 з метою виявлення потенційно небезпечних ризиків можливих ускладнень уже в пост-COVID-19 синдромі, пошуку удосконалених терапевтичних методів, які б не здійснювали руйнівний вплив на печінку.

Список використаних джерел

1. The risks of liver injury in COVID-19 patients and pharmacological management to reduce or prevent the damage induced / A. Vitiello, R. La Porta, V. D'Aiuto, F. Ferrara // *Egyptian Liver Journal*. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 1–6.
2. Potential Effects of Coronaviruses on the Liver: An Update / X. Wang, J. Lei, Z. Li, L. Yan // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 1–20.
3. Covid-19 and Liver Injury: Role of Inflammatory Endotheliopathy, Platelet Dysfunction, and Thrombosis / M. J. McConnell, R. Kondo, N. Kawaguchi, Y. Iwakiri // *Hepatology Communications*. – 2022. – Vol. 6, № 2. – P. 255–269.
4. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations / A. Sonzogni, G. Previtali, M. Seghezzi et al. // *Liver International*. – 2020. – Vol. 40, № 9. – P. 2110–2116.
5. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series / A. V. Rapkiewicz, X. Mai, S. E. Carsons, S. Pittaluga // *E Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 24. – P. 1–9.
6. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data / S. M. Lagana, S. Kudose, A. C. Iuga et al. // *Modern Pathology*. – 2020. – Vol. 33. – P. 2147–2155.
7. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation / A. K. Kopec, S. R. Abrahams, S. Thornton et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 127. – P. 3152–3166.
8. Liver-lung interactions in acute respiratory distress syndrome / R. Herrero, G. Sanchez, I. Asensio et al. // *Intensive Care Medicine Experimental*. – 2020. – Vol. 8, № 48. – P. 1–13.
9. Gibson P. G. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS / P. G. Gibson, L. Qin, S. H. Pua // *Medical Journal of Australia*. – 2020. – Vol. 213, № 2. – P. 54–56.
10. Vitiello A. Pharmacological agents to therapeutic treatment of cardiac injury caused by Covid-19 / A. Vitiello, F. Ferrara // *Life Science*. – Vol. 262, № 8. – P. 23–34.
11. Збірник методичних рекомендацій з використання тест-наборів фірми виробника "Human". – Режим доступу : http://www.human.de/en/productNew/Clinical_Chemistry/Reagents_and_Consumables/Multipurpose_Reagents.php.
12. Part 4 IFCC method for g-glutamyltransferase / M. Shaw, H. Stromme, L. London, L. Theodorsen // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 1983. – Vol. 21, № 10. – P. 633–646.
13. Tolman K. G. Liver Function. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry* / K. G. Tolman, R. Rej // Philadelphia: WB Saunders Company. – 1999. – P. 1136–1137.
14. Comparison of the novel Maglumi ferritin immunoluminometric assay with Beckman Coulter Dxl 800 ferritin / M. Dipalo, C. Gnocchi, R. Aloe, G. Lippi // *Das Medizinische Laboratorium*. – 2016. – Vol. 40. – P. 221–223.
15. Mohit E. A comparative review of immunoassays for COVID-19 detection / E. Mohit, Z. Rostami, H. Vahidi // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. 573–599.
16. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases / T. N. Chau, K. C. Lee, H. Yao, T. Y. Tsang // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 302–310.
17. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection / X. Chai, L. Hu, Y. Zhang et al. // *bioRxiv*. – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. 1–13.
18. Zhang C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / C. Zhang, L. Shi, F. S. Wang // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 428–430.
19. COVID-19 associated variations in liver function parameters: a retrospective study / R. K. Saini, N. Saini, S. Ram et al. // *Postgraduate Medical Journal*. – 2022. – Vol. 98, № 1156. – P. 91–97.
20. Taneva G. Liver dysfunction as a cytokine storm manifestation and prognostic factor for severe COVID-19 / G. Taneva, D. Dimitrov, T. Velikova // *World Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 3, № 12. – P. 2005–2012.
21. Hypoalbuminemia in patients following their recovery from severe coronavirus disease 2019 / K. M. Ali, A. M. Ali, H. M. Tawfeeq et al. // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93, № 7. – P. 4532–4536.

Reference

1. Vitiello A., La Porta R., D'Aiuto V., Ferrara F. The risks of liver injury in COVID-19 patients and pharmacological management to reduce or

prevent the damage induced. *Egypt Liver J*. 2021; 11(1):11. doi: 10.1186/s43066-021-00082-y.

2. Wang X., Lei J., Li Z., Yan L. Potential Effects of Coronaviruses on the Liver: An Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8(2). doi: 10.3389/fmed.2021.651658.
3. McConnell M. J., Kondo R., Kawaguchi N., Iwakiri Y. Covid-19 and Liver Injury: Role of Inflammatory Endotheliopathy, Platelet Dysfunction, and Thrombosis. *HepatoL Commun*. 2022; 6(2):255-269. doi: 10.1002/hep4.1843.
4. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Grazia Alessio M., Gianatti A., Licini L., Morotti D., Zerbi P., Carsana L., Rossi R., Lauri E., Pellegrinelli A., Nebuloni M. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int*. 2020; 40(9):2110-2116. doi: 10.1111/liv.14601.
5. Rapkiewicz A. V., Mai X., Carsons S. E., Pittaluga S., Kleiner D. E., Berger J. S., Thomas S., Adler N. M., Charytan D. M., Gasmi B., Hochman J. S., Reynolds H. R. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 1-9. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434.
6. Lagana S., Kudose S., Iuga C et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* 2020; 33: 2147–2155. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00649-x>
7. Kopec A. K., Abrahams S. R., Thornton S., Palumbo J. S., Mullins E. S., Divanovic S., Weiler H., Owens A. P. 3rd, Mackman N., Goss A., van Ryn J., Luyendyk J. P., Flick M. J. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation. *J Clin Invest*. 2017; 127(8):3152-3166. doi: 10.1172/JCI92744.
8. Herrero R., Sanchez G., Asensio I., Lopez E., Ferruelo A., Vaquero J., Moreno L., de Lorenzo A., Bañares L., Lorente J. A. Liver-lung interactions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med Exp*. 2020; 18(48): 1-13. doi: 10.1186/s40635-020-00337-9.
9. Gibson P. G., Qin L., Pua S. H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J* 2020; 213(2):54-56. doi: 10.5694/mja2.50674.
10. Vitiello A., Ferrara F. Pharmacological agents to therapeutic treatment of cardiac injury caused by Covid-19. *Life Sci*. 2020; 262(8): 23-34. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118510.
11. Zbirnyk metodychnykh rekomendatsii z vykorystannia test-naboriv firmy vyrobnyka "Human". – Rezhym dostupu : http://www.human.de/en/productNew/Clinical_Chemistry/Reagents_and_Consumables/Multipurpose_Reagents.php.
12. Shaw L. M., Strømme J. H., London J. L., Theodorsen L. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4. IFCC method for gamma-glutamyltransferase ([gamma-glutamyl]-peptide: amino acid gamma-glutamyltransferase, EC2.3.2.2]. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1983 Oct; 21(10):633-46. PMID: 6139407.
13. Tolman K. G. and R. Rej. (1999) Liver function. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3rd ed. Philadelphia (PA): Saunders; 1136-1137.
14. Dipalo, Mariella, Gnocchi, Cecilia, Aloe, Rosalia and Lippi, Giuseppe. "Comparison of the novel Maglumi ferritin immunoluminometric assay with Beckman Coulter Dxl 800 ferritin" *LaboratoriumsMedizin*, vol. 40, no. 3, 2016, pp. 221-223. doi: 10.1515/labmed-2016-0003.
15. Mohit E., Rostami Z., Vahidi H. A comparative review of immunoassays for COVID-19 detection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Jun; 17(6):573-599. doi: 10.1080/1744666X.2021.1908886.
16. Chau T. N., Lee K. C., Yao H., Tsang T. Y., Chow T. C., Yeung Y. C., Choi K. W., Tso Y. K., Lau T., Lai S. T., Lai C. L. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004; 39(2):302-10. doi: 10.1002/hep.20111.
17. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020; 2(3): 1-13. doi: 0.1101/2020.02.03.931766
18. Zhang C., Shi L., Wang F. S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5):428-430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
19. Saini R. K., Saini N., Ram S., Soni S. L., Suri V., Malhotra P., Kaur J., Verma I., Sharma S., Zohmangaihi D. COVID-19 associated variations in liver function parameters: a retrospective study. *Postgrad Med J*. 2022; 98(1156):91-97. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138930.
20. Eaneva G., Dimitrov D., Velikova T. Liver dysfunction as a cytokine storm manifestation and prognostic factor for severe COVID-19. *World J Hepatol*. 2021; 13(12):2005-2012. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.2005.
21. Ali K. M., Ali A. M., Tawfeeq H. M., Figueredo G. P., Rostam H. M. Hypoalbuminemia in patients following their recovery from severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2021; 93(7):4532-4536. doi: 10.1002/jmv.27002.

Надійшла до редколегії 7.03.2022

Отримано виправлений варіант 7.04.2022

Підписано до друку 7.04.2022

Received in the editorial 7.03.2022

Received version on 7.04.2022

Signed in the press on 7.04.2022

D. Krenytska, Ph.D. stud.¹,
A. Rachkovska, stud.¹,
Y. Pavlivskiy, stud.¹,
Y. Chyzhyk, stud.¹,
V. Karbovskiy²

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,

²LLC "Biopharma Plasma", Kyiv, Ukraine

BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE LIVER UNDER THE PRESENCE OF ANTI-SARS-CoV-2 IgG IN THE BLOODSTREAM

COVID-19 is a systemic disease caused by infection SARS-CoV-2, which affects the respiratory organs in the initial stages, but it threatens for healthy even in suffered patients due to unpredictability complications. There is enough the clinical information about liver tissue dysfunction in patients with COVID-19. The imbalance of the necessary biochemical parameters of the liver as called the main organ ensuring the process and regulation of metabolism can cause the complications in the body during COVID-19. Our study is aimed to the analysis of key biochemical parameters of liver tissue in donors who has suffered COVID-19 and there are anti-SARS-CoV-2 IgG titers in bloodstream. We have found that the biochemical parameters such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase and bilirubin might change depending on the titer of anti-SARS-CoV-2 IgG, compared with donor group without anti-SARS-CoV-2 IgG. Such processes could be the cause of post-COVID-19 complications, so early diagnosis of changes in the liver tissue function must help to prevent or to stop critical consequences. Moreover, the potential effect of acute inflammatory process, which was observed in COVID-19, on changes in the liver biochemical parameters was analyzed. We have found the positive correlation between activity ALT and ferritin / C-reactive protein as biomarkers of the acute inflammatory phase. This study could help to improve knowledge about the mechanisms of dependence of biochemical processes in the liver tissues on the process of COVID-19 disease, which might be useful for developing new approaches to the diagnosis and treatment of post-COVID-19 syndrome.

Keywords: SARS-CoV-2, biochemical parameters of the liver, inflammation.