

СИСТЕМНЫЕ ЦИТОКИНЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ COVID-19 В РАННИЕ СРОКИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

Агарков Н.М.^{1,2}, Жернакова Н.И.², Негребецкий В.А.³

¹ ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Россия

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Развитие COVID-19 сопровождается вовлечением в патологический процесс различных цитокинов, и их изменение зависит от возраста, сопутствующей патологии и некоторых других факторов, которые недостаточно изучены у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. Неизвестным также остается содержание цитокинов в плазме крови больных 60-74 лет, перенесших COVID-19, в ранние сроки выздоровления. Цель исследования — определение содержания системных цитокинов у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19 в ранние сроки выздоровления. Пациенты 60-74 лет с ишемической болезнью сердца, переболевшие COVID-19 средней тяжести, в количестве 40 человек составили основную группу, у которых изучение цитокинов в плазме крови проведено через 3-4 недели после выздоровления. Контрольной группой служили 38 пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и отрицательным тестом на COVID-19. Определение цитокинов в обеих группах проведено на аппарате Becton Dickinson FACS Sauto 2 (США) методом проточной цитометрии с соответствующим набором реагентов. Установлено, что у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца через 3-4 недели выздоровления после перенесенного COVID-19 по сравнению с пожилыми пациентами с ишемической болезнью сердца без COVID-19 в анамнезе в плазме крови наиболее существенно и со статистически значимым различием было повышено содержание IL-6, составившее $32,9 \pm 2,3$ пг/мл, против $6,5 \pm 0,7$ пг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$). Превышение содержания в плазме крови больных основной группы выявлено и для IL-17, концентрация которого составляла в раннем периоде выздоровления $25,4 \pm 1,9$ пг/мл, тогда как у больных того же возраста только с ишемической болезнью сердца — $7,8 \pm 0,7$ пг/мл ($p < 0,001$). Повышенными среди пациентов 60-74 лет с ишемической болезнью сердца и перенесенным COVID-19 через 3-4 недели после выздоровления оказались уровни TNF α и IFN γ , составлявшие соответственно $128,6 \pm 2,7$ пг/мл и $57,6 \pm 2,8$ пг/мл. В контрольной группе концентрация данных цитокинов была значительно ниже — $56,3 \pm 2,2$ пг/мл и $25,9 \pm 1,7$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Изменения в содержании других изученных цитокинов оказались менее выраженными, а уровень IL-4 не имел суще-

Адрес для переписки:

Агарков Николай Михайлович
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный
университет»
305040, Россия, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.
Тел.: 8 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Address for correspondence:

Agarkov Nikolai M.
South-West State University
50 let Oktyabrya St
Kursk
305040 Russian Federation
Phone: +7 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Образец цитирования:

Н.М. Агарков, Н.И. Жернакова, В.А. Негребецкий
«Системные цитокины у пожилых пациентов
с ишемической болезнью сердца после COVID-19
в ранние сроки выздоровления» // Медицинская
иммунология, 2023. Т. 25, № 6. С. 1417-1422.
doi: 10.15789/1563-0625-SCI-2669

© Агарков Н.М. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.M. Agarkov, N.I. Zhernakova, V.A. Negrebetsky "Systemic
cytokines in elderly patients with coronary heart disease
at early recovery from COVID-19", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 6,
pp. 1417-1422. doi: 10.15789/1563-0625-SCI-2669

© Agarkov N.M. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-SCI-2669

ственных различий в обеих группах. Следовательно, у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенным COVID-19 через 3-4 недели выздоровления наиболее повышенными на системном уровне являются IL-6, IL-17, TNF α и IFN γ .

Ключевые слова: цитокины крови, COVID-19, пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, ранний период выздоровления, иммуноферментный анализ

SYSTEMIC CYTOKINES IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AT EARLY RECOVERY FROM COVID-19

Agarkov N.M.^{a, b}, Zhernakova N.I.^b, Negrebetsky V.A.^c

^a South-West State University, Kursk, Russian Federation

^b Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

^c Russian N. Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The development of COVID-19 is accompanied by involvement of various cytokines in pathological process. Their change depends on age, concomitant pathology and some other factors that have not been sufficiently studied in elderly patients with coronary heart disease (CHD). The content of cytokines in blood plasma of patients aged 60-74 in the early period of recovery from COVID-19 also remains unknown. The aim of our study was to determine the content of systemic cytokines in elderly patients with coronary heart disease at the early stages of recovery after COVID-19. The patients aged 60-74 with CHD who had COVID-19 of moderate severity grade (n = 40) made up the main group. In which the study of The cytokine levels were studied in blood plasma 3 to 4 weeks after recovery. The control group consisted of 38 elderly patients with coronary heart disease and negative tests for COVID-19. of cytokines in both groups were determined by means of flow cytometry with “Becton Dickinson FACS Canto 2 (USA)” machine using appropriate reagent sets. We have found that, in elderly patients with CHD at 3-4 weeks after recovery from COVID-19, if compared with elderly patients with CHD without COVID-19, the content of IL-6 in blood plasma was increased to higher degree and at statistically significant difference, up to 32.9 ± 2.3 pg/mL *versus* 6.5 ± 0.7 pg/mL in the control group ($p < 0.001$). Excessive content in the main group was also detected for IL-17 in blood plasma which was 25.4 ± 1.9 pg/mL at the early post-COVID-19 period, whereas it was 7.8 ± 0.7 pg/mL ($p < 0.001$) in the age-matched patients with CHD only. TNF α and IFN γ levels were elevated among 60-74-year-old patients with CHD and COVID-19 at 3-4 weeks after recovery, being 128.6 ± 2.7 pg/mL and 57.6 ± 2.8 pg/mL, respectively. In control group, the concentration of these cytokines was significantly lower, i.e., 56.3 ± 2.2 pg/mL and 25.9 ± 1.7 pg/mL, respectively ($p < 0.001$). The changes in contents of other cytokines studied seemed less pronounced, and the level of IL-4 was not significantly different between the both groups. Hence, in elderly patients with CHD and COVID-19 at 3-4 weeks after recovery, IL-6, IL-17, TNF α and IFN γ are the most elevated cytokines at the systemic level.

Keywords: blood cytokines, COVID-19, old age, coronary heart disease, early recovery period, enzyme immunoassay

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, ассоциируемая с COVID-19 и официально признанная Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 г., сохраняет свою актуальность и в настоящее время, поскольку в различных странах, в том числе в Российской Федерации, несмотря на существенное снижение заболеваемости COVID-19, данное заболевание продолжает регистрироваться и вызывает серьезные ос-

ложнения, особенно в группах высокого риска, к которым относятся пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 10]. Это связано с тем, что, хотя возбудитель SARS-CoV-2, представляющий одноцепочный РНК-вирус [5] и являющийся в первую очередь респираторным вирусом, способен вызывать повреждение миокарда [8]. Коронавирус, связываясь с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 на поверхности клеток, вызывает вирусную пневмонию с дополнительными внелегочными про-

явлениями и серьезными осложнениями, включая острое повреждение миокарда, аритмию кардиогенный шок, преимущественно у пациентов пожилого возраста [6]. Кроме того, пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия и ИБС, имеют худший клинический исход после заражения COVID-19 [11]. Среди причин неблагоприятных исходов и тяжелого течения короновирусной инфекции называется цитокиновый шторм [1, 4, 12].

В настоящее время показаны ассоциация между выраженностью экспрессии цитокинов и тяжестью COVID-19 [8], а также особенности восстановления содержания 46 цитокинов у пациентов в возрасте от 19 до 61 лет в зависимости от степени тяжести заболевания [1]. Однако у людей более старшего возраста – 60-74 лет и страдающих ИБС, содержание системных цитокинов после перенесенного COVID-19 в раннем периоде выздоровления остается неизвестным. Поэтому **целью данного исследования** является определение содержания системных цитокинов у пожилых пациентов с ИБС после COVID-19 в ранние сроки выздоровления.

Материалы и методы

В рамках данного исследования сформированы две клинические группы, рандомизированных по возрасту, полу и сопутствующей патологии: основная группа – пациенты 60-74 лет с ИБС и перенесенным COVID-19 средней тяжести в количестве 40 человек и контрольная группа – пациенты 60-74 лет с ИБС в количестве 38 человек с отсутствием COVID-19 в анамнезе и отрицательным тестом ПЦР.

Информация о перенесенном COVID-19 получена из официальной медицинской документации, выданной пациентам после обследования и лечения в стационарных условиях. В исследование включались только те пациенты, у которых диагноз COVID-19 верифицирован на основе клинической симптоматики и положительного теста ПЦР с выделением РНК SARS-CoV-2 в крови обследованных. Изучение цитокинового профиля у них проводилось через 3-4 недели после выздоровления.

Диагностика ИБС выполнялась по совокупности результатов электрокардиографического, эхокардиографического и лабораторных исследований с наличием патогномичных нарушений в содержании сердечного тропонина, энзимных показателей. В анамнезе пациентов 60-74 лет наблюдались ранее перенесенные случаи острого инфаркта миокарда, стенокардии покоя и напряжения, острого коронарного синдрома.

В исследование не включались пациенты с перенесенными в течение последнего полугода острыми респираторными инфекциями, герпесной инфекцией, вирусным гепатитом, вирусом иммунодефицита человека.

Определение содержания цитокинов проводили в плазме крови на аппарате Becton Dickinson FACS Canto 2 (США) методом проточной цитометрии с применением специальных наборов СВА (BD Biosciences, США).

Пациенты в основную и контрольную группы включались после получения письменного информированного согласия. Исследование осуществлялось с соблюдением общепринятых этических норм.

Полученные результаты обработаны в программе Statistica 10.0, а для оценки достоверности различий между сравниваемыми группами использовался критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ранние сроки выздоровления после перенесенного COVID-19 у пациентов пожилого возраста с ИБС концентрация многих изученных цитокинов в плазме крови оставалась повышенной (табл. 1). Крайне высоким в этот период оставался в плазме крови уровень провоспалительного ИЛ-6, когда его содержание в 5,1 раза превышало аналогичный параметр пациентов такого же возраста с ИБС без COVID-19 в анамнезе со статистически значимым различием между группами. Среди пожилых пациентов с ИБС и перенесенным COVID-19 средней степени тяжести в раннем периоде выздоровления выявлено высокое содержание ИЛ-17 по сравнению с группой пациентов 60-74 лет с ИБС без COVID-19.

Однако высокий уровень ИЛ-17 в плазме крови в ранние сроки выздоровления после COVID-19 статистически значимо отличался не только относительно возрастного контроля, но и к уровню ИЛ-6 на вышеуказанный период наблюдения ($p < 0,05$).

Следует указать также на значительно повышенные уровни TNF α и IFN γ в плазме крови пациентов пожилого возраста с ИБС и COVID-19 в ранние сроки выздоровления по сравнению с пациентами аналогичного возраста, страдающих ИБС, и не имевших COVID-19 в анамнезе. При этом достоверно повышенные концентрации TNF α и IFN γ в раннем периоде выздоровления пациентов 60-74 лет с ИБС после перенесенного COVID-19 были практически в равной степени относительно группы сравнения.

На момент обследования пациентов пожилого возраста с ИБС и перенесенным COVID-19 высоким оставалось и содержание противовоспа-

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПОСЛЕ COVID-19 В РАННИЕ СРОКИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ (M±m, пг/мл)

TABLE 1. PLASMA LEVELS OF CYTOKINES IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER COVID-19 IN THE EARLY RECOVERY PERIOD (M±m, pg/mL)

Название цитокинов Name of cytokines	Пациенты 60-74 лет с ИБС Patients 60-74 years old with CHD	Пациенты 60-74 лет с ИБС и COVID-19 Patients aged 60-74 with CHD and COVID-19	p
IL-2	3,4±0,3	5,9±0,5	< 0,01
IL-3	4,2±0,2	6,7±0,3	< 0,01
IL-4	4,7±0,4	5,1±0,4	> 0,05
IL-6	6,5±0,7	32,9±2,3	< 0,001
IL-7	16,4±0,8	21,5±1,2	< 0,001
IL-10	12,1±0,9	21,4±1,2	< 0,001
IL-15	20,2±0,9	29,8±1,1	< 0,01
IL-17	7,8±0,7	25,4±1,9	< 0,001
IL-18	83,4±2,3	72,5±1,8	< 0,01
TNFα	56,3±2,2	128,6±2,7	< 0,001
IFNα	68,5±2,1	97,4±3,2	< 0,001
IFNγ	25,9±1,7	57,6±2,8	< 0,001

лительного цитокина – IL-10 – в плазме крови со статистически значимым различием к группе сравнения в 1,7 раза. Вместе с тем концентрация IL-4 в плазме крови не имела достоверных различий среди пожилых пациентов с ИБС, переболевших COVID-19, и пожилых пациентов с ИБС ($p > 0,05$).

Достоверно повышенными через 3-4 недели после COVID-19 у пожилых пациентов с ИБС оказались в плазме крови уровни IL-2, IL-3, причем с практически эквивалентным превышением против возрастного контроля. Подобный вывод можно сделать и для IL-15, IL-7, IFNα, концентрация которых в плазме крови пожилых пациентов, перенесших COVID-19, в ранние сроки оставалась достоверно повышенной. Однако концентрация одного цитокина – IL-18 – у пациентов 60-74 лет с ИБС и COVID-19 в анамнезе спустя 3-4 недели после заболевания была статистически значимо ниже, чем у пациентов 60-74 лет с ИБС с отсутствием COVID-19 ($p < 0,01$).

Таким образом, через 3-4 недели после перенесенного COVID-19 у пожилых пациентов с ИБС в плазме крови сохранялись повышенные уровни большинства исследованных цитокинов, за исключением IL-4 и IL-18. При этом наиболее повышенными в названной группе пациентов оставались уровни IL-6, IL-17, TNFα и IFNγ, которые на наш взгляд, можно использовать в качестве ведущих маркеров восстановления пожилых пациентов с ИБС в раннем периоде выздоровления.

Обсуждение

Восстановление системного цитокинового профиля пожилых пациентов с ИБС после перенесенного COVID-19 до уровней возрастного контроля с ИБС и отсутствием COVID-19 происходит медленно и через рассматриваемые нами 3-4 недели имеет существенные различия, как и в более ранние сроки после выздоровления – 2 недели, когда Zhang Н.Х. и соавт. [13] выявили в плазме пациентов, переболевших COVID-19 и имевших полиморбидную соматическую патологию, в том числе ИБС, более высокие уровни IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNFα, IFNγ, по сравнению с контролем из здоровых лиц. В связи с этим авторы считают, что повышенные уровни указанных цитокинов являются независимыми предикторами эффективности реабилитации. Эти результаты также показывают постепенное восстановление иммунной системы после перенесенного COVID-19, а устойчивый гипервоспалительный ответ, обусловленный цитокинами, более 14 дней предполагает необходимость продолжения медицинского наблюдения после выписки из стационара, но для полного понимания последствий COVID-19 в аспекте цитокиновых нарушений, по мнению авторов, необходимы лонгитюдные исследования выздоровевших пациентов [14].

В одном из фундаментальных российских исследований, выполненных в ведущем научном медицинском учреждении – ФБУН «Санкт-

Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», показано достоверное снижение в плазме крови уровней 8 цитокинов из 46 исследованных у пациентов от 19 до 61 года после 30-100 дней выздоровления, обозначенных авторами фазой полного выздоровления, по сравнению с значениями контрольной группы [1]. При этом снижение присуще провоспалительным цитокинам: IL-1 α – в 2-4 раза ($p = 0,0063$), IL-2 – в 3,9 раза ($p < 0,0001$), IL-9 – в 2 раза ($p = 0,0079$), IL-12(p40) – в 1,8 раза ($p < 0,0001$). В зависимости от тяжести заболевания в группе реконвалесцентов, по сравнению с больными COVID-19, у которых заболевание протекало со средней и тяжелой/крайне тяжелой формами течения, характерно достоверное снижение содержания интерлейкинов IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17A/CTLA8, IL-17-E/IL-25, IL-18, IL-22, IL-27, IFN α , IFN γ и TNF α . Кроме того, достоверных различий в концентрациях цитокинов плазмы крови реконвалесцентов через 30-100 дней в группах со средней и тяжелой/крайне тяжелой формами COVID-19 не выявлено.

Другие данные о содержании цитокинов в плазме крови выздоровевших пациентов общей популяции и с ИБС после COVID-19 являются крайне скудными [1, 13]. Так, среди 7032 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 и с сопутствующей в 592 случаях ИБС у выздоровевших пациентов в острой фазе заболевания (COVID-19) по сравнению с умершими пациентами содержание в плазме крови IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α было ниже с достоверным различием во всех случаях ($p < 0,0001$) [7]. В частности, максимально отличались уровни IL-6, составлявшие у выздоровевших $47,3 \pm 41,3$ пг/мл, против $183,9 \pm 165,9$ пг/мл – у умерших. Практически аналогичное соотношение установлено и для IL-8 – $43,6 \pm 30,9$ пг/мл и $134,8 \pm 115,3$ пг/мл. Менее существенными, хотя и достоверными, оказались различия в содержании в плазме

крови выздоровевших и умерших пациентов с COVID-19 IL-1 β и TNF α . На основании этого авторы полагают, что они определили сопутствующие заболевания, в частности ИБС, цитокины крови, связанные с повышенной клинической тяжестью и исходами у пациентов с COVID-19.

Показано, что увеличение сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых с COVID-19 снижает частоту выздоровления и одновременно способствует высокой частоте летальных исходов, одной из причин которых выступает цитокиновый шторм [11]. Провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6 и TNF α оказывают у пациентов с COVID-19 отрицательное инотропное действие на сократительную способность миокарда и индуцируют массивный апоптоз кардиомиоцитов, способствуя у больных ИБС возникновению острой сердечной недостаточности [9, 13]. Однако в исследовании Kaufmann С.С. и соавт. [10] у пациентов с ИБС как выживших, так и умерших не выявлено каких-либо ассоциаций с IL-32, IL-34, содержание которых в плазме крови было сопоставимо с больными без ИБС.

В целом же недостаточное количество исследований, выполненных на сегодняшний день, по изменению системного цитокинового статуса у выздоровевших пациентов, в том числе с ИБС, не дает однозначного представления о динамике цитокинов крови в разные сроки выздоровления и требует проведения новых исследований.

Заключение

В ранние сроки выздоровления пожилых пациентов с ИБС после перенесенного COVID-19 по сравнению с пожилыми пациентами с ИБС в плазме крови наблюдались повышенные уровни значительного количества цитокинов, но наибольшие достоверные различия установлены по содержанию IL-6, IL-17, TNF α и IFN γ , которые предлагается применять в качестве ведущих маркеров выздоровления пациентов 60-74 лет с ИБС и COVID-19.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Лиознов Д.А., Шарапова М.А., Певцов Д.Э., Тотолян А.А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 311-326. [Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyev E.A., Vorobyeva S.V., Kulikov A.N., Lioznov D.A., Sharapova M.A., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Cytokines in blood plasma of COVID-19 patients in the acute phase of the disease and the phase of full recovery. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 311-326. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
2. Беляева В.А. Патогенетические механизмы повреждения миокарда при COVID-19 // Современные проблемы науки и образования, 2021. № 6. С. 192. [Belyaeva V.A. Pathogenetic mechanisms of myocardial damage in COVID-19. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2021, no. 6, p. 192. (In Russ.)]

3. Клесова Е.Ю., Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А., Полоников А.В. Валидация краткого опросника для оценки вклада средовых факторов риска в развитие возраст-зависимых заболеваний на примере сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца // Научные результаты биомедицинских исследований, 2022. Т. 8, № 1. С. 130-137. [Klyosova E.Yu., Azarova I.E., Sunyaykina O.A., Polonikov A.V. Validity of a brief screener for environmental risk factors of age-related diseases using type 2 diabetes and coronary artery disease as examples. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2022, Vol. 8, no. 1, pp. 130-137. (In Russ.)]
4. Плешко А.А., Колядко М.Г., Русских И.И., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П. Некоторые аспекты воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с подтвержденной новой короновирусной инфекцией SARS-CoV-2 и острым тромбозом коронарных артерий // Кардиология в Беларуси, 2022. Т. 14, № 4. С. 388-395. [Pleshko A.A., Kolyadko M.G., Russian I.I., Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P. Some aspects of inflammation and endothelial dysfunction in individuals with confirmed new coronavirus infection SARS-CoV-2 and acute coronary artery thrombosis. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus*, 2022, Vol. 14, no. 4, pp. 388-395. (In Russ.)]
5. Beeching N.J., Fletcher T.E., Beadsworth M.B. Covid-19: testing times. *BMC*, 2020, Vol. 369, m1403. doi: 10.1136/bmj.m1403.
6. Bonow R.O., Fonarow G.C., O'Gara P.T., Yancy C.W. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol.*, 2020, Vol. 5, no. 7, pp. 751-753.
7. Brojakowska A., Eskandari A., Bissierier M., Bander J, Garikipati V.N., Hadri L., Goukassian D.A., Fish K.M. Comorbidities, sequelae, blood biomarkers and their associated clinical outcomes in the Mount Sinai Health System COVID-19 patients. *PLoS One*, 2021, Vol. 16, no. 7, e0253660. doi: 10.1371/journal.pone.0253660.
8. Gordon J.S., Drazner M.H. Biomarkers of cardiac stress and cytokine release syndrome in COVID-19: A Review. *Curr. Health Fail. Rep.*, 2021, Vol. 18, no. 3, pp. 163-168.
9. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Chen Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10223, pp. 497-506.
10. Kaufmann C.C., Ahmed A., Muthspiel M., Rostocki I., Pogran E., Zweiker D., Burger A.L., Jager B., Aicher G., Spiel A.O., Vafai-Tabrizi F., Gschwantler M., Fasching P., Wojta J., Huber K. Association of Interleukin-32 and Interleukin-34 with Cardiovascular Disease and Short-Term Mortality in COVID-19. *J. Clin. Med.*, 2023, Vol. 12, no. 3, 975. doi: 10.3390/jcm12030975.
11. Moccia F., Gerbino A., Lionetti V., Miragoli M., Munaron L.M., Pagliaro P., Pasqua T., Penna C., Rocca C., Samaja M., Angelone T. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *Geroscience*, 2020, Vol. 42, no. 4, pp. 1021-1049. doi: 10.3390/jcm12030975.
12. Wang J.J., Su Y.J., Wang Q., Cao Y., Wang A.B., Ding R., Xie W. Sex differences in clinical characteristics and risk factors for disease severity of hospitalized patients with COVID-19. *MedComm (2020)*, 2021, Vol. 2, no. 2, pp. 247-255.
13. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062.
14. Zhang H.X., Li X., Li X., Li D. Circulating Cytokines and Lymphocyte Subsets in Patients Who Have Recovered from COVID-19. *Biomed Res. Int.*, 2020, Vol. 2020, 7570981. doi: 10.1155/2020/7570981.

Авторы:

Агарков Н.М. — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Жернакова Н.И. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Негребетский В.А. — клинический ординатор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Agarkov N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Biomedical Engineering, South-West State University, Kursk; Senior Research Associate, Laboratory "Problems of Aging", Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Zhernakova N.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Family Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Negrebetsky V.A., Clinical Resident, Russian N. Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 20.03.2023
Принята к печати 26.03.2023

Received 20.03.2023
Accepted 26.03.2023