

УДК 616.84-352.43 (872.91:73.654)
DOI 10.24412/2312-2935-2023-3-432-443

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РАННИЕ СРОКИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ COVID-19

В.А. Негребецкий¹, Д.Р. Шмарова², Н.М. Агарков²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования России, г. Курск

Введение. Коронавирусная инфекция представляет чрезвычайную угрозу для людей старшего возраста и особенно пациентов с тяжёлой сердечно-сосудистой патологией, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС). Выздоровление таких пациентов зависит во многом от выраженности цитокиновых нарушений в острую фазу заболевания, поскольку последние оказывают пагубное воздействие на кардиомиоциты непосредственно и влияют опосредованно через развитие осложнений со стороны других органов и систем. Однако изменения цитокинов в плазме крови у пожилых пациентов с ИБС, перенесших COVID-19, практически не изучены.

Цель исследования – изучение корреляционных связей цитокинов в плазме крови у пациентов пожилого возраста с ИБС в ранние сроки выздоровления после COVID-19.

Материалы и методы. Цитокины в плазме крови изучены у 40 пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС, через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 и у 38 пациентов того же возраста с ИБС без COVID-19 в настоящее время и в анамнезе. Уровень цитокинов определяли в плазме крови на аппарате «Becton Dickinson FACS Canto 2 (USA)» в утреннее время натощак. Изучение связей между цитокинами выполнено корреляционным методом.

Результаты исследования. Наиболее выраженная связь среди изученных цитокинов крови по количеству достоверных корреляций установлена для IL-6, имеющего прямые слабые и средние связи с другими цитокинами. IL-6 имеет прямую статистически значимую среднюю корреляцию с IL-17 ($r=0,63$), с TNF- α ($r=0,42$), с INF- γ ($r=0,39$), с IL-2 ($r=0,35$), с IL-3 ($r=0,33$) и слабую достоверную связь с IL-7 ($r=0,29$). Три прямые достоверные связи характерны для INF- γ – с IL-6 ($r=0,39$), IL-7 ($r=0,36$) и TNF- α ($r=0,29$). Последний имеет две прямые средние достоверные связи с IL-6 и IL-17.

Заключение. В ранние сроки выздоровления у пациентов 60-74 лет с ИБС после перенесенного COVID-19 наибольшей сопряжённостью обладают IL-6, INF- γ и TNF- α , которые можно применять в качестве маркеров восстановления данных пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронавирусная инфекция, цитокины крови, пожилые, корреляционный анализ, ранние сроки выздоровления

CORRELATIONS OF BLOOD CYTOKINES IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN THE EARLY STAGES OF RECOVERY AFTER COVID-19

V.A. Negrebetskiy¹, D.R. Shmarova², N.M. Agarkov²

¹*Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow*

²*Southwest State University of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, Kursk*

Introduction. Coronavirus infection poses an extreme threat to older people and especially patients with severe cardiovascular pathology, including coronary heart disease (CHD). The recovery of such patients depends largely on the severity of cytokine disorders in the acute phase of the disease, since the latter have a detrimental effect on cardiomyocytes directly and indirectly through the development of complications from other organs and systems. However, changes in cytokines in blood plasma in elderly patients with coronary heart disease who have undergone COVID-19 have not been studied in practice.

The aim of the study was to study the correlations of cytokines in blood plasma in elderly patients with coronary heart disease in the early stages of recovery after COVID-19.

Materials and methods. Cytokines in blood plasma were studied in 40 elderly patients suffering from coronary heart disease, 3-4 weeks after recovery from COVID-19 and in 38 patients of the same age with coronary heart disease without COVID-19 at present and in anamnesis. The level of cytokines was determined in blood plasma on the device "Becton Dickinson FACS Canto 2 (USA)" in the morning on an empty stomach. The study of the connections between cytokines was carried out by the correlation method.

The results of the study. The most pronounced relationship among the studied blood cytokines in terms of the number of reliable correlations was established for IL-6, which has direct weak and medium connections with other cytokines. IL-6 has a direct statistically significant average correlation with IL-17 ($r=0.63$), с TNF- α ($r=0.42$), с INF- γ ($r=0.39$), с IL-2 ($r=0.35$), с IL-3 ($r=0.33$) and weak reliable association with IL-7 ($r=0.29$). Three direct reliable connections are characteristic of IFN- γ – с IL-6 ($r=0.39$), IL-7 ($r=0.36$) and TNF- α ($r=0.29$). The latter has two direct average reliable associations with IL-6 and IL-17.

Conclusion. In the early stages of recovery in patients aged 60-74 with coronary heart disease after COVID-19, IL-6, IFN- γ and TNF- α have the greatest conjugacy, which can be used as markers of patient data recovery.

Keywords: coronary heart disease, coronavirus infection, blood cytokines, elderly, correlation analysis, early recovery

Введение. К основным хроническим заболеваниям среди пожилого населения России и зарубежных стран в настоящее время относится ишемическая болезнь сердца (ИБС), выступающая ведущей причиной преждевременной смертности и существенно сокращающей продолжительность активной жизнедеятельности пациентов [1]. По оценкам экспертов, распространённость ИБС в настоящее время высока и достигает в мире 154 миллионов человек, что составляет 32% от глобального бремени сердечно-сосудистых

заболеваний или 2,6% от общего глобального бремени всех болезней [2,3]. При этом наиболее высокая частота ИБС в США, в которых, согласно данным национального обследования состояния здоровья, полученных Американской ассоциацией сердца, распространённость ИБС достигает 15,5 миллионов человек или у 7,6% мужчин и у 5,0% женщин имеется данное заболевание [4]. В регистре Франции ИБС варьирует от 1% в год среди мужчин в возрасте 45-65 лет, что значительно ниже, чем среди женщин того же возраста – до 4% и существенно увеличивается в возрасте 75-84 лет независимо от пола.

Негативное влияние ИБС на прогноз жизни пациентов определяется тем, что ИБС существенно повышает вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения, приводящего часто к летальным исходам [5, 6]. Летальность у пациентов старшего возраста с ИБС существенно повышается при наличии коронавирусной инфекции – COVID-19 как в период самого инфекционного заболевания, так и после выздоровления [3,7]. Стабилизация или прогрессирование ИБС на фоне коронавирусной инфекции зависит, по мнению многих исследователей, от степени развития цитокинового шторма [8-12]. Однако большая часть исследований по цитокиновому шторму у пациентов с COVID-19 посвящена изменению содержания в плазме крови различных цитокинов в острой фазе заболеваний. Значительно меньше внимание исследователями уделяется восстановлению концентрации цитокинов в период выздоровления [13-15].

В связи с этим целью исследования является изучение цитокинов в плазме крови и их корреляционных связей у пациентов пожилого возраста с ИБС в ранние сроки выздоровления после COVID-19.

Материалы и методы. Настоящее исследование проведено в 2021-2022 годах в клинических условиях среди 40 пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС в течение длительного времени, и перенесших COVID-19. Данные пациенты составили основную группу. Контрольной группой служили 38 пациентов аналогичного возраста с ИБС, но с отсутствием в период обследования и в анамнезе новой коронавирусной инфекции.

Обследование пациентов основной группы проводилось через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 средней тяжести и лабораторно подтверждённом отрицательном ПЦР-тесте на COVID-19.

Верификация ИБС в обеих клинических группах базировалась на выполненных результатах электрокардиографии, эхокардиографии, лабораторных исследований по выявлению специфических кардиомаркеров данного сердечно-сосудистого заболевания.

В вышеуказанных группах пациентов в плазме крови, полученной в утренние часы до приёма пищи, проводилось определение уровня цитокинов методом проточной цитометрии на аппарате «Vecton Dickinson FACS Canto 2 (USA)».

У обследованных пациентов пожилого возраста ИБС находилась в стадии компенсации. Другие сопутствующие соматические наиболее распространённые заболевания также находились в стадии компенсации, что исключало их возможное влияние на результаты настоящего исследования.

Исследование проводилось с соблюдением этических норм и принципов, предъявляемых к подобным клиническим исследованиям.

После завершения сбора материала проведена его группировка и статистическая обработка. При выполнении статистической обработки применялись статистический стандартный пакет «Statistica 10.0», корреляционный анализ и непараметрический критерий χ^2 . Выявленное различие между анализируемыми признаками считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Изучение корреляционных связей среди широкого спектра системных цитокинов у пожилых пациентов, страдающих ИБС, после выздоровления от COVID-19 средней степени тяжести выявило наличие значительного количества статистически значимых корреляций между рассматриваемыми цитокинами крови (таблица 1).

Таблица 1

Корреляционные связи между содержанием различных цитокинов у пациентов пожилого возраста с ИБС после перенесённого COVID-19 в ранние сроки выздоровления

Цитокин	IL-2	IL-3	IL-4	IL-6	IL-7	IL-15	IL-17	IL-18	TNF- α	IFN- γ
IL-2	1,00									
IL-3	0,28*	1,00								
IL-4	0,09	0,12	1,00							
IL-6	0,35*	0,33*	0,17	1,00						
IL-7	0,11	0,14	0,08	0,29*	1,00					
IL-15	0,03	0,06	0,10	0,22	0,14	1,00				
IL-17	0,28*	0,24	0,11	0,63*	0,40	0,21	1,00			
IL-18	-0,07	-0,09	-0,06	-0,11	-0,08	-0,05	-0,09	1,00		
TNF- α	0,14	0,13	0,02	0,42*	0,09	0,04	0,35*	0,04	1,00	
IFN- γ	0,11	0,08	0,03	0,39*	0,02	0,03	0,36*	0,05	0,29*	1,00

*Статистически достоверная величина.

При этом наибольшее количество достоверных корреляционных связей выявлено между IL-6 и содержанием в плазме крови пациентов, перенесших короновиральную инфекцию средней тяжести, через 3-4 недели после выздоровления. Так, прямая средняя достоверная связь установлена между содержанием IL-6 с уровнем в плазме крови реконвалесцентов IL-2, IL-3. IL-6 на системном уровне в раннем периоде выздоровления имел также прямую статистически значимую корреляцию с IFN- γ и TNF- α . Слабая прямая – статистически значимая корреляция IL-6 установлена с IL-7. Однако наибольшая ассоциация среди корреляционных связей IL-6 на системном уровне у пациентов пожилого возраста с ИБС, перенесших COVID-19, установлена с IL-17, когда величина коэффициента корреляции составляла +0,63 ($p < 0,01$).

Показано наличие прямой слабой достоверной связи между содержанием в плазме крови пожилых реконвалесцентов IL-3 и IL-2. IL-7 имел прямую статистически значимую корреляционную связь с IL-6. Несмотря на наличие слабых соотношений прямой направленности в рассматриваемой группе пациентов между IL-15 с другими изученными цитокинами в крови, корреляции оказались недостоверными ($p > 0,05$). Вместе с тем IL-17 имел значительное количество прямых корреляционных связей с исследованными другими цитокинами, а именно с IL-2, IL-6, IL-7, IL-15, хотя достоверные прямые средние корреляции установлены только с IL-6 и IL-7, а достоверные слабые связи – с IL-2. В остальных случаях IL-17 с IL-3, IL-15 имел прямые слабые статистически незначимые ассоциации ($p > 0,05$). Две прямые статистически значимые корреляционные связи установлены между содержанием в плазме крови TNF- α с IL-6 и IL-17. Несколько выше сопряжённость по числу достоверных связей IFN- γ и исследованными цитокинами, с которыми IFN- γ имеет две прямые средние достоверные связи (IL-6 и IL-17) и прямую слабую достоверную связь с TNF- α . Не имел статистически достоверных ассоциаций IL-4, IL-15 и IL-18, хотя некоторые рассмотренные ранее цитокины характеризуются единичными корреляциями - IL-7, TNF- α . Проведенный корреляционный анализ связей системных цитокинов у пожилых пациентов с ИБС в ранние сроки выздоровления после COVID-19 показал высокую по числу корреляций ассоциативность IL-6, IL-17 и IFN- γ с другими рассматриваемыми цитокинами.

В масштабном исследовании, выполненном в ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» (г. Санкт-Петербург) группой известных российских исследователей, показано, что через 30-100 дней после выздоровления от

COVID-19, у 69 пациентов от 19 до 61 года без учёта наличия или отсутствия ИБС не обнаружено значимой корреляционной связи между концентрациями цитокинов в плазме крови переболевших COVID-19 и тяжестью течения инфекционного заболевания [15]. Однако была выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем цитокинов GM-CSF, CXCL1/GRO α , CCL4/MIP-1 β и уровнем вирус-нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 в острой фазе. Установлена также прямая корреляционная зависимость между содержанием IFN- γ и концентрацией CXCL9/MIG ($r=0,35$) и CXCL10/IP-10 ($r=0,67$), что подтверждают результаты исследования Laing A.G. et al [16].

Среди выздоровевших пациентов после COVID-19 через 2 недели в плазме крови наблюдалась положительная корреляция Т-клеток, особенно CD4 $^{+}$ с количеством CD19 $^{+}$ [17]. Кроме того, CD8 $^{+}$ положительно коррелировали с CD4 $^{+}$ и уровнями IL-2, а IL-6 положительно коррелировал с TNF- α и IFN- γ . Подобных корреляций не выявлено у здоровых людей контрольной группы. Показано, что у пациентов с ИБС без COVID-19 тесно ассоциирован IL-6 [9]. Нами же у пациентов пожилого возраста с ИБС после перенесенного COVID-19 выявлено большое количество корреляционных связей IL-6 с другими изученными цитокинами крови. В сообщении [9] указывается, что у пациентов уровни IL-6 в более высокой концентрации имели более чем в два раза высокий риск ИБС по сравнению с низкой концентрацией IL-6. Поэтому эти результаты, как и наши данные, подтверждают важное значение IL-6 в ассоциации как больных ИБС, так и пациентов с ИБС после выздоровления от COVID-19. С ИБС также достоверно связаны IL-5 и IFN- γ и эта связь сохранялась и после корректировки на установленные факторы риска ИБС, но при этом риск ИБС у лиц с высоким уровнем вышеназванных цитокинов был примерно на 50% выше по сравнению с пациентами с ИБС с низким содержанием в плазме крови IL-6 и IFN- γ . Напротив, ни TNF- α , ни IL-6R не были достоверно связаны с ИБС до и после корректировки на факторы риска ИБС. В контрольной группе пациентов (без ИБС) обнаружены лишь слабые связи между каждым цитокином, не имевшие статистической значимости. Слабая прямая корреляция в этой группе практически здоровых людей отмечена между IL-6 и TNF- α ($r=0,30$) и для IFN- γ и TNF- α ($r=0,30$) [9].

У пациентов с ИБС, артериальной гипертензией и с COVID-19 в плазме крови выявлены повышенные уровни IL-1 β и IFN- γ , хемоаттрактантного белка моноцитов 1 (MCP-1) гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и IFN- γ –

индуцируемого белка 10 (IP-10) [18]. При этом у пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии в тяжёлом состоянии, выявлено более выраженное увеличение IL-2, IL-7 и IL-10 по сравнению с пациентами с лёгкой формой COVID-19.

Рассмотренные наши результаты и других исследователей свидетельствуют о малоизученности восстановления цитокинов и корреляционных связях между собой системных цитокинов у пациентов с ИБС после перенесенного COVID-19, что указывает на актуальность продолжения таких исследований, поскольку уровень заболеваемости COVID-19 в настоящее время остается высоким.

Заключение. В раннем периоде выздоровления пожилых пациентов с ИБС, перенесших COVID-19, среди изученных цитокинов плазмы крови наблюдаются статистически значимые корреляционные связи, но наиболее множественные и сильные ассоциации установлены для IL-6, IL-17 и IFN- γ , которые можно использовать в качестве маркеров протекания восстановительного периода в указанной категории пациентов.

Список литературы

1. Толпыгина С.Н., Загребельский А.В., Марцевич С.Ю. Прогностическое значение кальцинированного аортального стеноза у пациентов регистра прогноз ИБС. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):42-47. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4836
2. Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А., и др. 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;8(1):130-138. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10
3. Yang L., Wang L., Deng Y., et al. Serum lipids profiling perturbances in patients with ischemic heart disease and ischemic cardiomyopathy. Lipids Health Dis. 2020;19(1):89. DOI: 10.1186/s12944-020-01269-9
4. Bauersachs R., Zeymer U., Briere J.B., et al. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. Cardiovasc Ther. 2019;2019:8295054. DOI: 10.1155/2019/8295054
5. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьямов М.М., и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (регион): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-38. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-32-38

6. Огрызко Е.В., Иванова М.А., Одинец А.В., Ваньков Д.В., Люцко В.В. Динамика заболеваемости взрослого населения острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них в Российской Федерации в 2012-2017 гг. Профилактическая медицина. 2019; 5(22):23-26.
7. Oldroyd K.G., Rush C.J., Berry C., et al. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1130-1143. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1825
8. Агарков Н.М., Макконен К.Ф., Титов А.А., и др. Иммунный плейотропный эффект телмисартана при артериальной гипертензии. *Медицинская иммунология.* 2022;24(4):831-836. DOI: 10.15789/1563-0625-IPE-2476
9. Clarke R., Valses-Marquez E., Hill M., et al. Plasma cytokines and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study. *Open Heart.* 2018;5(1):e000807. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000807
10. Moccia F., Gerbino A., Lionetti V., et al. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *Geroscience.* 2020;42(4):1021-1049. DOI: 10.1007/s11357-020-00198-w
11. Шикина И.Б., Шляфер С.И., Сопрун Л.А., Гаврилова Н.Ю., Акулин И.М. Организационная модель оказания медицинской помощи при постковидном синдроме. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2022; 4; DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-787-803
12. Муравьева А.А., Михайлова Ю.В., Шикина И.Б. Организационные мероприятия при оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 в Ставропольском крае. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2020; 4 DOI 10.24411/2312-2935-2020-00120
13. Shafeghat M., Aminorroaya A., Rezaei N. How Stable Ischemic Heart Disease Leads to Acute Coronary Syndrome in COVID-19? *Acta Biomed.* 2021;92(5):e2021512. DOI: 10.23750/abm.v92i5.12013
14. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления. *Медицинская иммунология.* 2021;23(2):311-326. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2312

15. Laing A.G., Lorenc A., Barrio I.D., et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *J. Nat. Med.* 2020;26(10):1623-1635. DOI: 10.1038/s41591-020-1038-6

16. Zhang H., Li X., Li X., et al. Circulating Cytokines and Lymphocyte Subsets in Patients Who Have Recovered from COVID-19. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7570981. DOI: 10.1155/2020/7570981

17. Беляева В.А. Патогенетические механизмы повреждения миокарда при COVID-19. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;6:192. DOI: 10.17513/spno.31299

18. Рождественская О.А., Коршун Е.И., Почитаева И.П. [и др.]. Клеточные хроноблокаторы в мультимодальных программах профилактики преждевременного старения кардиального типа. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2020; 4:234-247.

References

1. Tolpygina S.N., Zagrebelsky A.V., Martsevich S.Yu. Prognosticheskoe znachenie kal'cinirovannogo aortal'nogo stenoza u pacientov registra prognoz IBS [Prognostic value of calcified aortic stenosis in patients with IHD prognosis]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2022;27(1):42-47. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4836 (In Russian)

2. Klesova E.Yu., Azarova Yu.E., Sunyakina O.A., et al. Validaciya kratkogo oprosnika dlya ocenki vklada sredovyh faktorov riska v razvitie vozrast-zavisimyh zabolevanij na primere saharnogo diabeta 2 tipa i ishemicheskoj bolezni serdca [Validation of a short questionnaire to assess the contribution of environmental risk factors to the development of age-dependent diseases on the example of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease]. *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij [Research Results in Biomedicine].* 2022;8(1):130-138. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10 (In Russian)

3. Yang L., Wang L., Deng Y., et al. Serum lipids profiling perturbances in patients with ischemic heart disease and ischemic cardiomyopathy. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):89. DOI: 10.1186/s12944-020-01269-9

4. Bauersachs R., Zeymer U., Briere J.B., et al. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:8295054. DOI: 10.1155/2019/8295054

5. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. Hospital'nyj registr bol'nyh, perenessih ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniya (region): portret zbolevshego i iskhody stacionarnogo etapa lecheniya [Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (region): portrait of the patient and outcomes of the inpatient stage of treatment]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2018;17(6):32-38. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-32-38 (In Russian)
6. Ogryzko E.V., Ivanova MA, Odinets A.V., Vankov D.V., Lyutsko V.V. Dinamika zbolevaemosti vzroslogo naseleniya ostrymi formami ishemicheskoy bolezni serdca i smertnosti ot nih v Rossijskoj Federacii v 2012-2017 gg. [Dynamics of adult morbidity with acute forms of coronary heart disease and mortality from them in the Russian Federation in 2012-2017]. *Profilakticheskaya medicina*. [Preventive medicine]. 2019; 5 (22):23-26. (In Russian)
7. Oldroyd K.G., Rush C.J., Berry C., et al. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1130-1143. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1825
8. Агарков Н.М., Макконен К.Ф., Титов А.А., и др. Иммунный плейотропный эффект телмисартана при артериальной гипертензии. *Медицинская иммунология*. 2022;24(4):831-836. DOI: 10.15789/1563-0625-IPE-2476
9. Clarke R., Vales-Marquez E., Hill M., et al. Plasma cytokines and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study. *Open Heart*. 2018;5(1):e000807. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000807
10. Moccia F., Gerbino A., Lionetti V., et al. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *Geroscience*. 2020;42(4):1021-1049. DOI: 10.1007/s11357-020-00198-w
11. Shikina IB, Shlyfer SI, Soprun LA, Gavrilova NY, Akulin IM. Organizacionnaya model' okazaniya medicinskoj pomoshchi pri postkovidnom sindrome. [Organizational model of medical care in postcoid syndrome]. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*. [Current health and medical statistics issues]. 2022; 4. (In Russian) DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-787-803
12. Muravyova A.A., Mikhailova Yu.V., Shikina I.B. Organizacionnye meropriyatiya pri okazanii medicinskoj pomoshchi pacientam s novoj koronavirusnoj infekciej Sovid-19 v Stavropol'skom krae. [Organizational measures in the provision of medical care to patients with the new coronavirus infection Covid-19 in the Stavropol Territory]. *Sovremennye problemy*

zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki. [Current health and medical statistics issues]. 2020; 4 (In Russian) DOI 10.24411/2312-2935-2020-00120

13. Shafeghat M., Aminorroaya A., Rezaei N. How Stable Ischemic Heart Disease Leads to Acute Coronary Syndrome in COVID-19? Acta Biomed. 2021;92(5):e2021512. DOI: 10.23750/abm.v92i5.12013

14. Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., et al. Citokiny v plazme krovi bol'nyh COVID-19 v ostroj faze zabolevaniya i faze polnogo vyzdorovleniya [Cytokines in the blood plasma of COVID-19 patients in the acute phase of the disease and the phase of full recovery]. Medicinskaya immunologiya [Medical immunology (Russia)]. 2021;23(2):311-326. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2312 (In Russian).

15. Laing A.G., Lorenc A., Barrio I.D., et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. J. Nat. Med. 2020;26(10):1623-1635. DOI: 10.1038/s41591-020-1038-6

16. Zhang H., Li X., Li X., et al. Circulating Cytokines and Lymphocyte Subsets in Patients Who Have Recovered from COVID-19. Biomed Res Int. 2020;2020:7570981. DOI: 10.1155/2020/7570981

17. Belyaeva V.A. Patogeneticheskie mekhanizmy povrezhdeniya miokarda pri COVID-19 [Pathogenetic mechanisms of myocardial damage in COVID-19]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2021;6:192. DOI: 10.17513/spno.31299 (In Russian)

18. Rozhdestvenskaya O.A., Korshun E.I., Pochetaeva I.P. [and others]. Kletochnye hronoblokatory v mul'modal'nyh programmah profilaktiki prezhdevremennogo stareniya kardial'nogo tipa. [Cellular chronoblocks in mulmodal programs for the prevention of premature aging of the cardiac type. Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki. [Current health and medical statistics issues]. 2020; 4:234-247. (In Russian)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Негребецкий Виктор Анатольевич – клинический ординатор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, E-mail: va-ivanov@mail.ru, SPIN-код: 7198-8316, ORCID: 0000-0001-5318-1544

Шмарова Диана Руслановна – студент кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования России, 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, E-mail: shmarova.diana@mail.ru, SPIN-код: 2016-5754, ORCID: 0000-0003-3436-4059

Агарков Николай Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Министерства науки и высшего образования России, 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, E-mail: vitalaxen@mail.ru, SPIN-код: 8921-6603, ORCID: 0000-0002-4821-3692

Information about authors

Viktor A. Negrebetskiy - clinical resident Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1, E-mail: va-ivanov@mail.ru, SPIN-код: 7198-8316, ORCID: 0000-0001-5318-1544

Diana R. Shmarova - student of the Department of Biomedical Engineering of the Southwest State University, 305040, Kursk, 50 let Oktyabrya str., 94, E-mail: shmarova.diana@mail.ru, SPIN-код: 2016-5754, ORCID: 0000-0003-3436-4059

Nikolay M. Agarkov - MD, Professor of the Department of Biomedical Engineering of the Southwest State University, 305040, Kursk, 50 let Oktyabrya str., 94, E-mail: vitalaxen@mail.ru, SPIN-код: 8921-6603, ORCID: 0000-0002-4821-3692

Статья получена: 25.06.2023 г.
Принята к публикации: 28.09.2023 г.