

<https://doi.org/10.21869/2223-1536-2023-13-3-8-20>



УДК 614.8:251.37+816.59

Корреляционные связи и алгоритмизация анализа цитокинового статуса пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем периоде выздоровления после COVID-19

В. А. Негребецкий¹, С. Н. Гонтарев², В. А. Иванов³ ✉

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет
пр-т Победы, д. 85, г. Белгород 308015, Российская Федерация

³ Курский государственный медицинский университет Минздрава России
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск 305041, Российская Федерация

✉ e-mail: va_vanov@mail.ru

Резюме

Цель исследования – изучение корреляционных связей и алгоритмизация анализа цитокинового статуса пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем периоде выздоровления после COVID-19.

Методы. Изучение цитокинового статуса выполнено у 40 пациентов с ишемической болезнью сердца через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19. Контролем служили 38 пациентов с ишемической болезнью сердца без COVID-19. Уровень цитокинов в крови определяли на аппарате Becton Dickinson FACS Canto 2 (USA). При статистическом анализе применялись корреляционный и регрессионный анализы.

Результаты. Установлены достоверные умеренные корреляционные связи между IL-6 и IL-2, IL-3, составляющие соответственно $r = 0,35$ и $r = 0,33$; IL-17 с IL-2 и IL-6 – $r = 0,28$ и $r = 0,63$ соответственно; TNF- α и IFN- γ с IL-6 – $r = 0,42$ и $r = 0,39$. При этом наибольшая ассоциация, согласно величинам коэффициентов корреляции, среди изученных интерлейкинов у пациентов с ИБС в период реконвалесценции характерна для IL-6. Вместе с тем IL-17 имел также значительное число корреляционных связей с рассматриваемыми цитокинами. Всё это указывает на высокую ассоциированность IL-6, IL-17 и IFN- γ с другими цитокинами в период выздоровления пациентов с ИБС после перенесенного COVID-19 и их приоритетное участие в развитии и выздоровлении данных пациентов. Для выделения наиболее информативных цитокинов крови разработан алгоритм анализа цитокинового статуса, который предусматривает разработку нескорректированных и скорректированных математических моделей по полу и возрасту пациентов с ИБС, перенесших COVID-19. Установлено, что наибольшее влияние на выздоровление через 3-4 недели после перенесенного COVID-19 у пациентов с ишемической болезнью сердца оказывает уровень IL-17 в крови ($OR = 1,792$, $p = 0,0021$) в нескорректированной и скорректированной по полу и возрасту модели ($OR = 1,708$, $p = 0,0012$).

Заключение. Установленные корреляционные связи, созданный алгоритм и модели предлагается использовать при оценке динамики выздоровления пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19.

Ключевые слова: корреляционные связи; моделирование цитокинов; алгоритмизация; ассоциация цитокинов крови; COVID-19; ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Негребецкий В. А., Гонтарев С. Н., Иванов В. А. Корреляционные связи и алгоритмизация анализа цитокинового статуса пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем периоде выздоровления после COVID-19 // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2023. Т. 13, № 3. С. 8–20. <https://doi.org/10.21869/2223-1536-2023-13-3-8-20>.

Поступила в редакцию 11.07.2023

Подписана в печать 09.08.2023

Опубликована 29.09.2023

Correlations and Algorithmization of Cytokine Status Analysis of Patients with Coronary Heart Disease in the Early Recovery Period After COVID-19

Viktor A. Negrebetskiy¹, Sergey N. Gontarev², Viktor A. Ivanov³ ✉

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russian Federation

² Belgorod State National Research University
85 Pobedy Ave., Belgorod 308015, Russian Federation

³ Kursk State Medical University Ministry of Health of Russia
3 Karl Marx Str., Kursk 305041, Russian Federation

✉ e-mail: va_vanov@mail.ru

Abstract

The purpose of research is study of correlations and algorithmization of cytokine status analysis of patients with coronary heart disease in the early recovery period after COVID-19.

Methods. Cytokine status was studied in 40 patients with coronary heart disease 3-4 weeks after recovery from COVID-19. The control consisted of 38 patients with coronary heart disease without COVID-19. The level of cytokines in the blood was determined on the device "Becton Dickinson FACS Canto 2 (USA)". Correlation and regression analysis were used in statistical analysis.

Results. Reliable moderate correlations were established between IL-6 and IL-2, IL-3, respectively, $r = 0,35$ and $r = 0,33$; IL-17 with IL-2 and IL-6 – $r = 0,28$ and $r = 0,63$, respectively; TNF- α and IFN- γ with IL-6 – $r = 0,42$ and $r = 0,39$. At the same time, the greatest association, according to the values of the correlation coefficients, among the studied interleukins in patients with coronary heart disease during the convalescence period is characteristic of IL-6. However, IL-17 also had a significant number of correlations with the cytokines under consideration. All this indicates a high association of IL-6, IL-17 and IFN- γ with other cytokines during the recovery period of patients with coronary heart disease after COVID-19 and their priority participation in the development and recovery of these patients. To identify the most informative blood cytokines, an algorithm for analyzing the cytokine status has been developed, which provides for the development of uncorrected and adjusted mathematical models by gender and age of patients with coronary heart disease who have undergone COVID-19. It was found that the greatest effect on recovery 3-4 weeks after COVID-19 in patients with coronary heart disease has the level of IL-17 in the blood (OR = 1,792, $p = 0,0021$) in an uncorrected and adjusted by gender and age model (OR = 1,708, $p = 0,0012$).

Conclusion. The established correlations, algorithms and models created are proposed to be used in assessing the dynamics of recovery of patients with coronary heart disease after COVID-19.

Keywords: correlations; cytokine modeling; algorithmization; blood cytokine association; COVID-19; coronary heart disease.

Conflict of interest: The Authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Negrebetskiy V. A., Gontarev S. N., Ivanov V. A. Correlations and Algorithmization of Cytokine Status Analysis of Patients with Coronary heart Disease in the Early Recovery Period After COVID-19. *Izvestiya Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naja tekhnika, informatika. Meditsinskoe priborostroenie* = *Proceedings of the Southwest State University. Series: Control, Computer Engineering, Information Science. Medical Instruments Engineering*. 2023; 13(3): 8–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21869/2223-1536-2023-13-3-8-20>.

Received 11.07.2023

Accepted 09.08.2023

Published 29.09.2023

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с начала пандемии было зарегистрировано в общей сложности 663 млн случаев COVID-19 с летальностью примерно 1%, что привело к 6,7 млн смертельных случаев COVID-19 [1]. Продолжающиеся исследования показали, что COVID-19 является мультисистемным заболеванием, поражающим несколько систем органов человеческого организма; как таковое поражение сердечно-сосудистой системы (СС) было описано вскоре после вспышки [2]. С тех пор растущий объем фактических данных еще раз подчеркивает необходимость особого внимания к сердечно-сосудистой системе при раннем ведении пациентов с COVID-19, учитывая высокую частоту нежелательных сердечно-сосудистых событий [3]. Пациенты с COVID-19, и в частности с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, а также пациенты с повышенными уровнями биомаркеров сердечно-сосудистой системы (в первую очередь высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI) и N-концевого

натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP)) подвергаются повышенному риску заболеваемости и смертности. В дополнение к сердечно-сосудистым заболеваниям при COVID-19 также встречались тромбоэмболические осложнения, такие как тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии [4]. COVID-19 прочно зарекомендовала себя как полиорганное заболевание в целом, причем вирус приводит к таким осложнениям, как преэклампсия, мужское бесплодие и повреждение головного мозга, среди многих других [5]. Хотя появилось несколько теорий, предлагающих потенциальные объяснения связи сердечно-сосудистых заболеваний с COVID-19, прямой механизм еще не выяснен [6].

Концепция цитокинового шторма была предложена в качестве одного из основных факторов, влияющих на патофизиологический каскад тяжелой формы COVID-19 [7]. Несколько исследований показали значительное повышение уровня воспалительных цитокинов, таких как IL-3, IL-6 и IL-10, среди пациентов с тяжелым или летальным течением COVID-19 [8; 9; 10]. Нацеленное

на этот путь применение ингибитора IL-6, тоцилизумаба, привело к снижению клинических конечных точек у госпитализированных пациентов с COVID-19. Тоцилизумаб был одним из первых целевых вариантов лечения COVID-19, данные о котором появились на ранних стадиях пандемии [11]. Law et al. выдвинули гипотеза о потенциальной роли IL-32, IL-34 и IL-37 в проявлении сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 [12]. Авторы утверждали, что COVID-19 (в особенности в тяжелых случаях) способствует развитию атеросклероза посредством развития цитокиновой бури и последующей активации эндотелиальных клеток. Это, в свою очередь, может быть связано с IL-32 и IL-34, поскольку было показано, что оба биомаркера вносят вклад в процесс атеросклероза, причем IL-32 в основном через стимулирование ангиогенеза эндотелиальных клеток и модификацию липидных профилей, а IL-34 – через его ассоциацию с ожирением, хроническим воспалением и резистентностью к инсулину [13]. Более того, небольшое исследование 64 пациентов с COVID-19 показало, что концентрации IL-32 были ниже у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми контрольными группами. Однако не было обнаружено существенной разницы в зависимости от тяжести инфекции COVID-19 [14].

Однако изучение ограниченного числа системных цитокинов в вышеуказанных публикациях у больных COVID-19 не позволяет всесторонне оценить изменения и корреляционные связи между

цитокинами. Кроме того, в ранее выполненных исследованиях цитокины изучались преимущественно в острой фазе COVID-19 и практически отсутствуют сведения о соотношении цитокинов крови спустя 3-4 недели после выздоровления пациентов. Не осуществлялась также алгоритмизация системных цитокинов для выделения наиболее информативных среди пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования – изучение корреляционных связей и алгоритмизация анализа цитокинового статуса пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем периоде выздоровления после COVID-19.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в 2021–2022 гг. в клинических условиях среди 40 пациентов в возрасте 40–50 лет – 12 человек, 51–55 лет – 10 человек и 56–59 лет – 18 человек, 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 короновирусной инфекции.

Обследование пациентов основной группы проводилось через 3-4 недели после выздоровления от COVID-19 средней тяжести и лабораторно подтвержденном 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 Becton 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.

При оценке сопряжённости системных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесённым COVID-19 применялся корреляционный метод в рамках программы Statistica 10.0.

Статистически значимыми считались коэффициенты корреляции при $p < 0,05$, которые использовались при последующем анализе.

Для выявления наиболее информативных цитокинов крови, ассоциированных с выздоровлением пациентов с ишемической болезнью сердца, разработан алгоритм анализа провоспалительных и противовоспалительных цитокинов крови. По наиболее информативным цитокинам крови и посредством регрессионного анализа разработаны нескорректированные и скорректированные модели.

Результаты и их 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 (табл. 1).

Таблица 1. Корреляционные связи между содержанием различных цитокинов у пациентов пожилого возраста с ИБС после перенесённого COVID-19 в ранние сроки выздоровления

Table 1. Correlations between the content of various cytokines in elderly patients with coronary heart disease after COVID-19 in the early stages of recovery

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 коронавирусную 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.

Выделение наиболее информативных цитокинов крови у обследованных пациентов проводится в соответствии с разработанным нами алгоритмом анализа цитокинового статуса (рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм анализа цитокинового статуса пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в раннем периоде выздоровления после COVID-19

Fig. 1. Algorithm for analyzing the cytokine status of patients with coronary heart disease (CHD) in the early recovery period after COVID-19

Проведенная алгоритмизация анализа цитокинов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем периоде выздоровления после перенесенного COVID-19 и вышеперассмотренные результаты корреляционного анализа позволяют считать, что наибольшей сопряженностью среди изучаемых

системных цитокинов обладают TNF- α , IFN- γ , IL-17 и IL-6. Для данных системных цитокинов посредством метода логистической регрессии (регрессионного анализа) разработаны нескорректированные и скорректированные с учётом пола и возраста пациентов модели (табл. 2).

Таблица 2. Нескорректированные и скорректированные модели для TNF- α , IFN- γ , IL-17 и IL-6 у пациентов с ишемической болезнью сердца в ранние сроки выздоровления после перенесенного COVID-19

Table 2. Uncorrected and corrected models for TNF- α , IFN- γ , IL-17 and IL-6 in patients with coronary heart disease in the early stages of recovery after COVID-19

Цитокин / Cytokine	Модель нескорректированная / The model is uncorrected			Модель скорректированная / Adjusted model		
	OR	ДИ	p	OR	ДИ	p
TNF- α	1,586	1,305–1,829	0,0023	1,362	1,228–1,643	0,0031
IFN- γ	1,425	1,312–1,718	0,0034	1,315	1,132–1,496	0,0029
IL-17	1,792	1,543–1,947	0,0021	1,708	1,614–1,915	0,0012
IL-6	1,279	1,084–1,538	0,0036	1,204	1,035–1,448	0,0048

Построенные регрессионные модели как нескорректированные, так и скорректированные показывают ассоциацию TNF- α , IFN- γ , IL-17 и IL-6 с процессом выздоровления пациентов с ишемической болезнью сердца через 3-4 недели после COVID-19. При этом наибольшее влияние на выздоровление таких пациентов оказывает содержание в крови IL-17.

В предыдущем исследовании [15] установлено, что уровень IL-32 в крови имел с IL-34 прямую среднюю связь, когда $r = +0,332$ ($p < 0,001$). В этом проспективном исследовании впервые были изучены IL-32 и IL-34 при поступлении в больницу пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т. ч. с ишемической болезнью сердца и COVID-19.

Однако не было обнаружено связи между IL-32, IL-34 и сердечно-сосудистыми заболеваниями и влиянии данных цитокинов на смертность госпитализированных пациентов от COVID-19 в течение 4 недель. Нами же через 3-4 недели после выздоровления пациентов с ишемической болезнью сердца после COVID-19 выявлены корреляционные связи между различными системными цитокинами. В исследовании же [15] выявлено влияние сердечно-сосудистых заболеваний на смертность пациентов от COVID-19, но не IL-32 и IL-34, которые не имели прогностического значения в оценке исходов COVID-19 среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Недавние исследования показали, что IL-32 и IL-34 играют определённую роль в отдельных популяциях пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и идентифицировали IL-32 как потенциальный биомаркер лёгочной артериальной гипертензии, а также показали связь с ишемической болезнью сердца [16]. Аналогичным образом IL-34 был установлен в качестве прогностического биомаркера как при ишемической болезни сердца, так и при сердечной недостаточности [17; 18]. Law C. C. et al. выдвинули гипотезу, что IL-32, IL-34 и IL-37 могут способствовать проявлениям осложнения при COVID-19 [12].

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) [14]. 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 [19; 20].

Выводы

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 , TNF- α , которые можно использовать в качестве маркеров протекания восстановительного периода в указанной категории пациентов. Разработанный алгоритм позволяет с учётом величин коэффициентов корреляции системных цитокинов позволяет обратить наиболее информативные цитокины крови для разработки регрессионных моделей. Созданные нескорректированные и скорректированные модели показывают ассоциацию системных цитокинов с выздоровлением пациентов через 3-4 недели после перенесенного COVID-19, среди которых наибольшее влияние на выздоровление имеет уровень IL-17.

Список литературы

1. The Socio-Economic Implications of the Coronavirus Pandemic (COVID-19): A Review / M. Nicola, Z. Alsafi, C. Sohrabi, A. Kerwan, A. Al-Jabir, C. Iosifidis, M. Agha, R. Agha // *Int. J. Surg.* 2020. N 78. P. 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>.
2. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review / W. T. Chang, H. S. Toh, C. T. Liao, W. L. Yu // *Am. J. Med. Sci.* 2021. N 361. P. 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.002>.
3. Long-Term Cardiovascular Outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly // *Nat. Med.* 2022. N 28. P. 583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.

4. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome / L. Zhang, X. Feng, D. Zhang, C. Jiang, H. Mei, J. Wang, C. Zhang, H. Li, X. Xia, S. Kong [et al.] // *Circulation*. 2020. N 142. P. 114–128. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>.

5. Could SARS-CoV-2 Infection Affect Male Fertility and Sexuality? / M. N. Delli, F. Finocchi, G. Tossetta, G. Salvio, M. Cutini, D. Marzioni, G. Balercia // *APMIS*. 2022. № 130. P. 243–252. <https://doi.org/10.1111/apm.13210>.

6. Mortality and High Risk of Major Adverse Events in Patients with COVID-19 and History of Cardiovascular Disease / E. Tessitore, D. Carballo, A. Poncet, N. Perrin, C. Follonier, B. Assouline, S. Carballo, F. Girardin, F. Mach // *Open Heart*. 2021. N 8. P. e001526. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001526>.

7. The Pathogenesis and Treatment of the Cytokine Storm in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // *J. Infect.* 2020. N 80. P. 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.

8. Interleukin-3 Is a Predictive Marker for Severity and Outcome during SARS-CoV-2 Infections / A. Bénard, A. Jacobsen, M. Brunner, C. Krautz, B. Klösch, I. Swierzy, E. Naschberger, M. J. Podolska, D. Kouhestani, P. David [et al.] // *Nat. Commun.* 2021. N 12. P. 1112. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21310-4>.

9. Особенности постуральных нарушений и связей с системой комплемента крови при синдром падений у пожилых / Т. С. Гурко, Н. М. Агарков, И. В. Лев, Е. Н. Коровин, Х. Ф. Леон // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022. Т. 8, № 2. С. 259–267. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-10>.

10. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood // *Autoimmun. Rev.* 2020. N 19. P. 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.

11. Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia / C. Salama, J. Han, L. Yau, W. G. Reiss, B. Kramer, J. D. Neidhart, G. J. Criner, E. Kaplan-Lewis, R. Baden, L. Pandit [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2021. N 384. P. 20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.

12. Clinical Implications of IL-32, IL-34 and IL-37 in Atherosclerosis: Speculative Role in Cardiovascular Manifestations of COVID-19 / C. C. Law, R. Puranik, J. Fan, J. Fei, B. D. Hambly, S. Bao // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. N 8. P. 630767. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.630767>.

13. Interleukin-34 Levels Are Increased in Acute Myocardial Infarction and Associated with Major Adverse Cardiovascular Events / M. Kashiwagi, Y. Ozaki, T. Imanishi, A. Taruya, A. Kuroi, Y. Katayama, K. Shimamura, Y. Shiono, T. Tanimoto, T. Kubo // *Coron. Artery Dis.* 2022. N 31. P. 61–63. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001046>.

14. Cytokine Profiles in the Detection of Severe Lung Involvement in Hospitalized Patients with COVID-19: The IL-8/IL-32 Axis / L. Bergantini, M. d'Alessandro, P. Cameli,

A. Otranto, S. Luzzi, F. Bianchi, E. Bargagli // *Cytokine*. 2022. N 151. P. 155804. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155804>.

15. Biomarkers Associated with Cardiovascular Disease in COVID-19 / C. C. Kaufmann, A. Ahmed, A. L. Burger, M. Muthspiel, B. Jäger, J. Wojta, K. Huber // *Cells*. 2022. N 11. P. 922. <https://doi.org/10.3390/cells11060922>.

16. Interleukin-32 Increases in Coronary Arteries and Plasma from Patients with Coronary Artery Disease / Z. Yang, L. Shi, Y. Xue, T. Zeng, Y. Shi, Y. Lin, L. Liu // *Clin. Chim. Acta*. 2019. N 497. P. 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.019>.

17. Interleukin-32 in Systemic Sclerosis, a Potential New Biomarker for Pulmonary Arterial Hypertension / P. Di Benedetto, G. Guggino, G. Manzi, P. Ruscitti, O. Berardicurti, N. Panzera, N. Grazia, R. Badagliacca, V. Ricciari, C. D. Vizza [et al.] // *Arthritis Res. Ther*. 2020. N 22. P. 127. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02218-8>.

18. Oldroyd K. G., Rush C. J., Berry C. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *JAMA Cardiol*. 2021. N 6(10). P. 1130–1143. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1825>.

19. Clarke R., Valses-Marquez E., Hill M. Plasma cytokines and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study // *Open Heart*. 2018. N 5(1). P. e000807. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000807>.

20. Yang L., Wang L., Deng Y. Serum lipids profiling perturbances in patients with ischemic heart disease and ischemic cardiomyopathy // *Lipids Health Dis*. 2020. N 19(1). P. 89. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01269-9>.

References

1. Nicola M., Alsafi Z., Sohrabi C., Kerwan A., Al-Jabir A., Iosifidis C., Agha M., Agha R. The Socio-Economic Implications of the Coronavirus Pandemic (COVID-19): A Review. *Int. J. Surg*, 2020, no. 78, pp. 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>

2. Chang W. T., Toh H. S., Liao C. T., Yu W. L. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *Am. J. Med. Sci.*, 2021, no. 361, pp. 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.002>

3. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-Term Cardiovascular Outcomes of COVID-19. *Nat. Med.*, 2022, no. 28, pp. 583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>

4. Zhang L., Feng X., Zhang D., Jiang C., Mei H., Wang J., Zhang C., Li H., Xia X., Kong S., eds. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*, 2020, no. 142, pp. 114–128. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>

5. Delli M. N., Finocchi F., Tossetta G., Salvio G., Cutini M., Marzioni D., Balercia G. Could SARS-CoV-2 Infection Affect Male Fertility and Sexuality? *APMIS*, 2022, no. 130, pp. 243–252. <https://doi.org/10.1111/apm.13210>

6. Tessitore E., Carballo D., Poncet A., Perrin N., Follonier C., Assouline B., Carballo S., Girardin F., Mach F. Mortality and High Risk of Major Adverse Events in Patients with COVID-19 and History of Cardiovascular Disease. *Open Heart*, 2021, no. 8, p. e001526. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001526>
7. Ye Q., Wang B., Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J. Infect*, 2020, no. 80, pp. 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
8. Bénard A., Jacobsen A., Brunner M., Krautz C., Klösch B., Swierzy I., Naschberger E., Podolska M. J., Kouhestani D., David P., et al. Interleukin-3 Is a Predictive Marker for Severity and Outcome during SARS-CoV-2 Infections. *Nat. Commun*, 2021, no. 12, pp. 1112. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21310-4>
9. Gurko T. S., Agarkov N. M., Lev I. V., Korovin E. N., Leon H. F. Osobennosti postural'nyh narushenij i svyazej s sistemoj komplementa krovi pri sindrom padenij u pozhilyh [Features of postural disorders and connections with the blood complement system in falls syndrome in the elderly]. *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij = Research Results in Biomedicine*, 2022, vol. 8, no. 2, pp. 259–267. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-10>
10. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun. Rev.*, 2020, no. 19, pp. 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
11. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W. G., Kramer B., Neidhart J. D., Criner G. J., Kaplan-Lewis E., Baden R., Pandit L., eds. Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2021, no. 384, pp. 20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
12. Law C. C., Puranik R., Fan J., Fei J., Hambly B. D., Bao S. Clinical Implications of IL-32, IL-34 and IL-37 in Atherosclerosis: Speculative Role in Cardiovascular Manifestations of COVID-19. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, no. 8, p. 630767. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.630767>
13. Kashiwagi M., Ozaki Y., Imanishi T., Taruya A., Kuroi A., Katayama Y., Shimamura K., Shiono Y., Tanimoto T., Kubo T. Interleukin-34 Levels Are Increased in Acute Myocardial Infarction and Associated with Major Adverse Cardiovascular Events. *Coron. Artery Dis*, 2022, no. 31, pp. 61–63. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001046>
14. Bergantini L., d'Alessandro M., Cameli P., Otranto A., Luzzi S., Bianchi F., Bargagli E. Cytokine Profiles in the Detection of Severe Lung Involvement in Hospitalized Patients with COVID-19: The IL-8/IL-32 Axis. *Cytokine*, 2022, no. 151, p. 155804. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155804>
15. Kaufmann C. C., Ahmed A., Burger A. L., Muthspiel M., Jäger B., Wojta J., Huber K. Biomarkers Associated with Cardiovascular Disease in COVID-19. *Cells*, 2022, no. 11, p. 922. <https://doi.org/10.3390/cells11060922>
16. Yang Z., Shi L., Xue Y., Zeng T., Shi Y., Lin Y., Liu L. Interleukin-32 Increases in Coronary Arteries and Plasma from Patients with Coronary Artery Disease. *Clin. Chim. Acta*, 2019, no. 497, pp. 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.019>

17. Di Benedetto P., Guggino G., Manzi G., Ruscitti P., Berardicurti O., Panzera N., Grazia N., Badagliacca R., Ricciari V., Vizza C. D., eds. Interleukin-32 in Systemic Sclerosis, a Potential New Biomarker for Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Res. Ther.*, 2020, no. 22, p. 127. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02218-8>
18. Oldroyd K. G., Rush C. J., Berry C. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.*, 2021, no. 6(10), pp. 1130–1143. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1825>
19. Clarke R., Valses-Marquez E., Hill M. Plasma cytokines and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study. *Open Heart*, 2018, no. 5(1), p. e000807. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000807>
20. Yang L., Wang L., Deng Y. Serum lipids profiling perturbances in patients with ischemic heart disease and ischemic cardiomyopathy. *Lipids Health Dis.*, 2020, no. 19(1), p. 89. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01269-9>

Информация об авторах / Information about the Authors

Негребецкий Виктор Анатольевич, ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: negrebeckiy99@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5318-1544

Viktor A. Negrebetskiy, Resident, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, e-mail: negrebeckiy99@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5318-1544

Гонтарев Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской стоматологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Российская Федерация, e-mail: znamisng@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5607-5747

Sergey N. Gontarev, Dr. of Sci. (Medical), Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation, e-mail: znamisng@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5607-5747

Иванов Виктор Афанасьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека, Курский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Курск, Российская Федерация, e-mail: va_ivanov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2943-6858

Viktor A. Ivanov, Dr. of Sci. (Medical), Professor of the Department of Human Anatomy, Kursk State Medical University Ministry of Health of Russia, Kursk, Russian Federation, e-mail: va_ivanov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2943-6858