

УДК 616-022.6:616-06:616.12-008.1
DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244
Обзорная статья

Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19

Осипова О.А.¹ , Шепель Р.Н.¹ , Каруцкая О.А.² , Комисов А.А.² ,
Демко В.В.¹ , Белоусова О.Н.² , Чупаха М.В.² 

¹⁾ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической
медицины Минздрава России,

Россия, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3;

²⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

E-mail: belousova_on@bsu.edu.ru

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция внесла весомые коррективы в состояние пациентов, уже страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Похожие механизмы развития фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и сердечной недостаточностью заставили обратить внимания на биомаркеры воспаления. Тяжелый цитокиновый шторм, характерный для COVID-19, имеет решающее значение для понимания исхода заболевания. При тяжелом течении COVID-19 отмечены высокие уровни интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-10, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), в отличие от пациентов с легкой и умеренной формой заболевания. Повышение уровня MCP-1 при тяжелом течении COVID-19 позволяет предположить, что его секреция может играть одну из ключевых ролей в реактивном воспалительном процессе, связанном с COVID-19. Установлено, что ИЛ-10 и MCP-1 являются предикторами тяжести заболевания COVID-19 и риска смерти таких пациентов. Матриксные металлопротеиназы (ММП) также оказываются вовлечены в развитие патологии легких и могут выступать в качестве раннего индикатора дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. В данном обзоре рассмотрены биомаркеры воспаления, такие как ММП, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, интерлейкины, MCP-1, на предмет их возможности служить объективными маркерами ранней диагностики и прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших COVID-19.







Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, моноцитарный хемотаксический белок-1, COVID-19, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Осипова О.А., Шепель Р.Н., Каруцкая О.А., Комисов А.А., Демко В.В., Белоусова О.Н., Чупаха М.В. 2023. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19. Актуальные проблемы медицины. 46 (3): 231–244. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244

Финансирование: Работа выполнена без внешних источников финансирования.



The Role of Circulating Biomarkers in Post-COVID-19 Patients

Olga A. Osipova¹ , Ruslan N. Shepel¹ , Olga A. Karutskaya² ,
Aleksandr A. Komisov² , Vladislav V. Demko¹ , Oksana N. Belousova² ,
Marina V. Chupakha² 

¹) National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia,

10-3 Petroveryegsky Lane, Moscow 101990, Russia;

²) Belgorod National Research University,

85 Pobeda St, Belgorod, 308015, Russia

E-mail: belousova_on@bsu.edu.ru

Abstract. The new coronavirus infection has made significant adjustments to the condition of patients already suffering from cardiovascular diseases. Similar mechanisms of fibrosis in patients with severe COVID-19 and heart failure have drawn attention to inflammatory biomarkers. The severe cytokine storm that is characteristic of COVID-19 is critical to understanding the outcome of the disease. In severe COVID-19, higher levels of interleukin-2, interleukin-6, interleukin-10, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were noted than in patients with mild to moderate form of the disease. Elevated levels of MCP-1 in severe COVID-19 suggest that its secretion may play a key role in the reactive inflammatory process associated with COVID-19. It has been established that IL-10 and MCP-1 are predictors of the severity of COVID-19 disease and the risk of death in such patients. Matrix metalloproteinases (MMPs) are also involved in the development of lung pathology and may act as an early indicator of respiratory failure in patients with COVID-19. In this review, biomarkers of inflammation, such as MMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, interleukins, MCP-1, are considered for their ability to serve as objective markers for early diagnosis and prognosis of the development of cardiovascular complications in patients who have undergone COVID-19.

Keywords: matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, monocytic chemoattractant protein-1, COVID-19, chronic heart failure, cardiovascular disease

For citation: Osipova O.A., Shepel R.N., Karutskaya O.A., Komisov A.A., Demko V.V., Belousova O.N., Chupakha M.V. 2023. The Role of Circulating Biomarkers in Post-COVID-19 Patients. Challenges in Modern Medicine. 46 (3): 231–244 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244

Funding: The work was carried out without external sources of funding.

Введение

В 2019 году с момента появления новой коронавирусной инфекции на систему здравоохранения выпала беспрецедентная нагрузка. COVID-19 является заболеванием, поражающим, помимо легких, другие органы и системы. Среди больных, перенёсших COVID-19, были выделены группы лиц, имеющие выраженные факторы риска тяжелого течения COVID-19 и последствия в виде осложнений. К группе высокого риска были отнесены пациенты пожилого возраста, больные с ведущими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или с высоким сердечно-сосудистым риском из-за одного или нескольких факторов риска, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия и/или ожирение, а также онкологические заболевания [Баздырев и др., 2020]. В структуре смертности от COVID-19 среди различных коморбидных состояний лидирующее место занимает ГБ, СД и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Рассохин и др., 2020]. При этом установлено, что диагноз хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов с COVID-19 повышает риски смерти по сравнению с больными без ХСН более чем в 1,8 раз [Goyal et al., 2021]. Более того, недавние исследования показали, что некоторые биологи-

ческие изменения, вызванные COVID-19 во всех органах, сохраняются долгое время после перенесенного заболевания [Nalbandian et al., 2021].

Новая инфекция COVID-19 внесла дополнительные коррективы в состояние пациентов, уже страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 было связано с высокой смертностью. Кроме того, COVID-19 сам по себе может вызывать сердечно-сосудистые заболевания, включая повреждение миокарда, аритмии, острый коронарный синдром (ОКС) и венозную тромбоэмболию (ВТЭ). Недавние данные британского популяционного исследования OpenSAFELY с участием более 17 миллионов пациентов были основаны на этом подходе [Williamson et al., 2020]. OpenSAFELY количественно оценил широкий спектр клинических факторов риска смерти от COVID-19, некоторые из которых ранее не были хорошо охарактеризованы. Не было никакой связи между артериальной гипертензией (определяемой как зарегистрированный диагноз или артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст. при последнем измерении) и смертностью от COVID-19 (отношение рисков: 0,95, 95 % доверительный интервал: 0,89–1,01). Напротив, возраст, сердечно-сосудистые заболевания, СД, ожирение, респираторные заболевания, злокачественные новообразования почек, печени, неврологические и аутоиммунные заболевания в анамнезе были связаны с повышенным риском смерти. Самым сильным предиктором смертности был возраст [Суджаева и др., 2022].

В связи с чем особый интерес представляет изучение данных характеристик биологических маркеров, которые участвуют в механизмах прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и их взаимосвязь с COVID-19. Биомаркеры могут выступать в качестве «предшествующих биомаркеров» (прогнозирование будущего развития заболевания), «биомаркеров скрининга» (выявление субклинического заболевания), «диагностических биомаркеров» (распознавание клинически выраженного заболевания), «биомаркеров стадии» (определение тяжести заболевания), «прогностических и терапевтических биомаркеров» (прогнозирование развития заболевания и ответа на терапию соответственно), а также являться критериями включения/исключения и исхода клинических исследований.

Цель обзора: провести анализ современных данных о роли циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19.

Методы и источники исследования

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), eLibrary с использованием ключевых слов: матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases), моноцитарный хемотаксический белок-1 (monocytic chemotactic protein-1), коронавирусная инфекция (coronavirus infection), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular disease). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах. Всего проанализировано 264 источника. Глубина поиска составила 5 лет. Годы поиска 2018–2023. В обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2018 г., если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы. Данный обзор носит описательный характер.

Взаимосвязь биомаркеров воспаления с течением COVID-19

COVID-19 имеет несколько стадий тяжести, начиная от малосимптомного заболевания и заканчивая полиорганной недостаточностью и летальным исходом. Механизмы, по которым COVID-19 протекает в легкой форме или у некоторых пациентов прогрессирует в тяжелое полиорганное, а иногда и фатальное заболевание с дыхательной недостаточностью, неизвестны. В продолжение всех исследований особый интерес в последние годы представляет длительный COVID-19 и постковидный синдром как осложнение длительного воздействия COVID-19 [Бунова и др., 2021]. Определено, что почти у трети (30,2 %)



выздоровевших пациентов, перенесших госпитализацию, был хронический COVID-19, при этом у 23,8 % наблюдался как минимум один клинический симптом, а у 6,4 % – более одного симптома [Trihandini et al., 2023]. В нескольких исследованиях оценивалось, могут ли стандартные клинические биомаркеры предсказать тяжесть и продолжительность длительного COVID-19. Лишь немногие из этих исследований рассматривали новые биомаркеры с использованием объективных подходов к прогнозированию сердечно-сосудистых проявлений, связанных с длительным COVID-19. В целом эти исследования показывают, что циркулирующие биомаркеры воспаления и коагуляции могут сохраняться во время длительного COVID-19 и, следовательно, потенциально указывать на измененный сердечный метаболизм и повышенные тромбоэмболические и сердечно-сосудистые риски.

При этом такие биомаркеры, как моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-10 (ИЛ-10), значимо коррелировали с тяжестью заболевания и летальным исходом [Потапнев и др., 2021]. Разработанные различные модели для прогнозирования смертности на основе базовых измерений нескольких белковых маркеров [Hu et al., 2021] показали, что экспрессия интерлейкина-6 (ИЛ-6) служит синергистом для индуцирования различных провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), MCP-1 и интерлейкин-8 (ИЛ-8). При этом пациенты с тяжелой формой COVID-19 показали более высокие уровни интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, интерлейкина-7 (ИЛ-7), ИЛ-10, MCP-1, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), макрофагального воспалительного белка-1 α и гранулоцитов-CSF, чем пациенты с легкой и умеренной формой инфекции [Liu et al., 2020]. Данные об уровнях MCP-1 при тяжелом течении COVID-19 позволяют предположить, что секреция MCP-1 связана с наличием повреждения легких [Wynn et al., 2016; Бородулина и др., 2021], а также указывает на то, что этот хемокин может играть патогенетическую роль в реактивном воспалительном процессе, связанном с новой коронавирусной инфекцией. Определено, что ИЛ-10 и MCP-1 являются биомаркерами, ассоциированными с тяжестью заболевания COVID-19, и могут быть предикторами риска смерти у пациентов с COVID-19 [Sindelar et al., 2021].

Установлено, что патогенетические механизмы развития фиброза у пациентов тяжелой формы COVID-19 и развития кардиального фиброза при прогрессировании сердечной недостаточности схожи [Wang et al., 2020]. Это обусловило инициацию новых исследований, направленных на изучение роли биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 с сердечно-сосудистыми осложнениями, в плане их клинической значимости и участия в предсказывании прогноза.

Уровни биомаркеров у пациентов с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной системы на фоне COVID-19

Многие научные исследования демонстрируют нам, что матриксные металлопротеиназы (ММП) оказываются вовлечены в развитие патологии легких. Например, ММП-9 способствует поражению легких, связанному с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), тогда как матриксная металлопротеиназа-7 (ММП-7) и ММП-9 связаны с астмой, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и идиопатическим легочным фиброзом [Willeford et al., 2018]. В одном из исследований уровни MMP-7 и MMP-9 были значительно выше в сыворотке пациентов с ожирением и СД при болезни COVID-19, чем в группе без ожирения и без СД при COVID-19. Оба маркера также были значительно повышены у пациентов с ожирением и СД, у которых развился ОРДС, по сравнению с теми, у кого ОРДС не развился в течение всего периода наблюдения [Nasr El-Din et al., 2021]. Механизмы фиброза представляют хроническое нарушение баланса между депонированием и деградацией экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), реализуемого в основном с уча-

ствием ММП, которые в значительной степени контролируются тканевыми ингибиторами ММП (ТИМП) [Печерина и др. 2020].

У больных после перенесенного острого коронарного синдрома, несмотря на выполненную реперфузию миокарда, отмечалось значительное увеличение концентрации ММП-1 к 5 суткам, нарастающее максимально к 14 суткам и с последующим снижением к 28 суткам. Также у таких больных секретируются ММП-2, ММП-3, ММП-9 участвующие патогенетически в расщеплении коллагеновых волокон [Алексеева и др., 2021; Vajrai et al., 2019]. Дополнительно ММП-3 расщепляет множество компонентов ЭЦМ, а также ММП-3 опосредованно активирует ММП-1, ММП-7 и ММП-9 [Heidt et al., 2014]. Увеличенное содержание ММП-9 связано с прогностическим снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), а также неблагоприятным отдаленным прогнозом больных с ХСН [Печерина и др., 2020]. ММП-9, которая секретируется широким спектром клеток, включая кардиомиоциты, фибробласты, макрофаги, тесно коррелирует с концентрацией ИЛ-6, С-реактивного белка и фибриногена. Недавно было показано, что экспрессия гена ММП-9 повышается у пациентов с COVID-19 [Nazra et al., 2020], и уровни ММП-9, измеренные с помощью иммуноанализа, прямо пропорциональны риску дыхательной недостаточности [Ueland et al., 2020]. При этом показано, что уровни ММП-9 значительно повышаются у больных с тяжелым течением COVID-19 и связаны с высокой смертностью у этих пациентов [Abers et al., 2020].

Регуляция активности ММП в основном находится в равновесии с несколькими ТИМП. Эти протеазы чрезмерно экспрессируются и вызывают повреждение легочной ткани при некоторых респираторных заболеваниях. В частности, велика роль ММП-2, ММП-9 и ТИМП в течении ХОБЛ [Singh et al., 2019]. До сих пор сообщалось только об одном исследовании, в котором ММП-9 упоминается в качестве раннего индикатора дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [Ueland et al., 2020]. Моделирование дыхательных путей обычно включает повышенное действие ММП, индуцированное провоспалительными цитокинами. Показано, что активные формы кислорода (АФК) активируют ММП и инактивируют ТИМП [Singh et al., 2019]. ТИМП-1 является ингибитором, специфичным для ферментов деградации внеклеточного матрикса (ВМ). Определено, что выявляются более высокие уровни ТИМП-1 и комплексов ТИМП-1/ММП-9 и значительно более низкая активность циркулирующей общей ММП у пациентов с COVID-19 при поступлении в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [Metzemaekers et al., 2021]. Так, в последующем установлена значительная положительная корреляция между изменениями ТИМП-1 и тяжестью заболевания, поэтому предполагают, что ТИМП-1 может служить неинвазивным биомаркером для прогноза при COVID-19. Эти результаты могут отражать специфический аспект участия ТИМП-1 в фиброзном процессе: ТИМП-1 представляет собой снижение деградации коллагена и является сильным предиктором раннего фиброза [Brusa et al., 2022].

Также широко обсуждается в последние годы роль цитокинов и хемокинов в развитии как сердечно-сосудистой патологии, заболеваний легких, так и прямого участия в цитокиновом шторме при COVID-19. Определено, что основные причины воспалительных и иммунологических нарушений у пациентов с критическим COVID-19 связаны с гиперактивацией Т-клеток и макрофагов после высвобождения массивных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины и хемокины. Процент пациентов с длительным COVID-19 с повышенными маркерами воспаления, о которых сообщалось в различных исследованиях, варьируется в широких пределах, от 10 до 73 %. Исследования показали, что COVID-19 обладает способностью активировать и созревать ИЛ-1 β , что, в свою очередь, может вызвать активацию других провоспалительных цитокинов в организме [Siu et al., 2019].

Было показано, что COVID-19 связан с активацией врожденного иммунитета, и наблюдалось увеличение нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов и естественных клеток-киллеров, а также снижение Т-клеток, включая CD4 $^{+}$ и CD8 во время всего периода заболевания. Примечательно, что во время инфекции у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение секреции или продукции ИЛ-8 и ИЛ-19 наряду со снижением CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$



и Т-клеток в целом [Zhang et al., 2020]. Показано, что уровни ИЛ-6 и ферритина были выше у пациентов, умерших из-за COVID-19, чем у выздоровевших пациентов [Ruan et al., 2020]. Исследования показали, что увеличение секреции и активности ИЛ-6 в кровотоке может повысить артериальное давление и привести к последующим осложнениям [Furuya et al., 2010]. Также известно, что люди с высоким кровяным давлением, а также высоким уровнем ИЛ-6 и COVID-19 имеют очень высокий риск развития тяжелой дыхательной недостаточности [Сушенцева и др., 2020; Zhang et al., 2020]. В дополнение к предыдущему исследованию было обнаружено, что тяжелое повреждение легких может быть вызвано перепроизводством продукции ИЛ-6.

Кроме того, сывороточные уровни ИЛ-10 при цитокиновом шторме у пациентов с инфекцией COVID-19 значительно увеличиваются [Huang et al., 2020, Frisoni et al., 2021]. А у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОИТ, уровень ИЛ-10 в сыворотке крови значительно выше, чем у других пациентов, не находящихся в ОИТ [Diao et al., 2020]. Определено, что ИЛ-10 является одним из важнейших критериев выявления тяжести заболевания и прогнозирования течения заболевания у людей с COVID-19 [Dhar et al., 2020]. Важно отметить, что повышенный уровень ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с инфекцией COVID-19 может быть как противовоспалительным механизмом, так и иммуносупрессивным биомаркером [Diao et al. 2020].

На сегодня роль MCP-1 установлена рядом автором. MCP-1 является наиболее изученным представителем семейства СС-хемокинов при заболеваниях миокарда. MCP-1 заметно повышен в экспериментальных моделях ишемического и неишемического фиброза сердца и сверхэкспрессируется в образцах миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью [Chen et al., 2019; Frangogiannis et al., 2019]. Исследования с использованием подходов к генетической потере функции или фармакологического ингибирования на мышинных моделях подтверждают идею о том, что MCP-1 и его основной рецептор СС-хемокинов 2 типа (CCR2) играют критическую роль в фиброзе миокарда. На мышинной модели реперфузионного инфаркта миокарда разрушение MCP-1 ослабляло инфильтрацию миофибробластов. В модели гипертензивного фиброза введение антитела против MCP-1 уменьшало фиброзное ремоделирование [Костюк и др., 2021]. В модели ишемической неинфарктной кардиомиопатии, вызванной кратковременной повторяющейся ишемией и реперфузией, потеря MCP-1 ослабляла интерстициальный фиброз и улучшала дисфункцию левого желудочка сердца [Frangogiannis et al., 2019]. Более того, в моделях диабетической кардиомиопатии генетическое и фармакологическое ингибирование основного рецептора CCR2 MCP-1 усиливало фиброз [Tan et al., 2019].

На сегодняшний момент важным является возможность количественной оценки вклада различных биологических маркеров в развитие фиброза миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому целью многих научных исследований является в первую очередь поиск молекулярных биомаркеров, участвующих в разных звеньях фиброгенеза, которые могут в дальнейшем быть использованы в диагностике прогрессирующего заболевания и могут являться возможными ориентирами для фармакотерапевтической тактики ведения пациентов.

Связь маркеров воспаления с эндотелиальной дисфункцией на фоне COVID-19

Вирусная инфекция COVID-19 повреждает эндотелиальные клетки, которые реагируют на повреждение, активируя при этом свертывающую систему. Протромботическое и прокоагулянтное состояние COVID-19 влечет за собой решающую роль в клинических проявлениях этого заболевания. Дисфункция эндотелиальных клеток индуцирует экспрессию биологических маркеров, тканевого фактора (ТФ) (с помощью механизмов, опосредованных ИЛ-1, TNF- α и ИЛ-6), выделяет фактор Виллебранда из телец Вейбеля – Паладе и активирует поверхностную экспрессию класса селектина молекул адгезии лейкоцитов,

таких как Р-селектин и Е-селектин, в целом способствуя образованию тромбов и рекрутированию лейкоцитов (т. е. тромбовоспалению) [Subramaniam et al., 2018, Giannis et al., 2020]. Взаимодействие вируса с эндотелиальным рецептором ангиотензинпревращающего фермента также может снижать превращение ангиотензина II (АТ II). АТ II не только способствует образованию тромба, но и индуцирует выработку ингибитора активатора плазминогена типа 1, препятствуя фибринолизу и растворению тромба [De Vita et al., 2023].

С другой стороны, тромбоциты способны воспринимать вирусную инфекцию и активироваться через распознавание образов (t-подобные рецепторы (tПР)), Fc-фрагмент иммуноглобулина и рецепторы комплемента. Активированные тромбоциты способствуют клиренсу патогенов, образуя агрегаты тромбоцитов и микротромбы, и содействуют образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВкЛ), паутиные структуры деконденсированного хроматина, содержащие ДНК, гистоны и гранулярные компоненты [Pertwi et al., 2019, Castaño et al., 2023].

НВкЛ обеспечивают каркас и стимул для образования тромбов с помощью различных механизмов, включая доставку активного ТФ, активацию внутреннего пути коагуляции посредством электростатических взаимодействий между гистонами и фосфолипидами тромбоцитов, возбуждение активации тромбоцитов посредством взаимодействия гистонов с t-ПР тромбоцитов и блокаду эндогенного антикоагулянтного антитромбина III и ингибитора ТФ (ИТФ) через активированные сериновые протеазы [Nappi et al., 2023]. Тяжелое воспаление также связано с дерегуляцией коагуляционной и фибринолитической систем путем воздействия на ключевые компоненты, участвующие в атеротромботическом процессе, такие как ТФ, антитромбин-III и белок С.

Заключение

Уровни биомаркеров, таких как матриксные металлопротеиназы, цитокинов и хемокинов могут значительно варьировать в течение COVID-19 в разные сроки течения заболевания, приема иммуномодулирующих препаратов или наличия коморбидной патологии пациента. Было обнаружено, что во время госпитализации некоторые биомаркеры были прогностическими для последующего клинического прогрессирования и, следовательно, могли идентифицировать пациентов с риском смерти. Несколько биомаркеров, включая МСР-1, TNF α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и др., были связаны с летальными исходами при COVID-19. Однако многомерный анализ показал, МСР-1 и ИЛ-8 являются независимыми биомаркерами, ассоциированными со смертельным исходом, а уровни ИЛ-10 и МСР-1 в значительной степени связаны с тяжестью заболевания и предсказывают его прогрессирование [Зольникова и др., 2021]. ММП-9 являются маркерами ухудшения систолической функции ЛЖ и неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода по течению ХСН. Повышенные концентрации МСР-1 индуцируют ИЛ-6 и эндотелиальную дисфункцию, которая являлась основной причиной тяжести заболевания при COVID-19.

Список литературы

- Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021. 76 (1). С. 51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>.
- Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция-актуальная проблема XXI века. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 6–16. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16
- Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. Acta Biomedica Scientifica. 2021. 6 (1): 40–47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6



- Бунова С.С., Охотникова П.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Осипова О.А., Жернакова Н.И. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (4): 2953. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2953
- Григорьева Н.Ю., Синичкина А.А., Самолук М.О. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 67–73. – doi 10.15829/1560-4071-2022-4846
- Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Ивашкин В.Т. SARS-COV-2: Иммунный ответ, структурные изменения, основные терапевтические стратегии. Экология человека 2021. № 1. С. 4–10. doi: 10.33396/1728-0869-2021-1-4-10
- Костюк С.А., Смирский В.В., Горбич Ю.Л., Анисько Л.А., Полуян О.С. Цитокиновый шторм при COVID-19. Журнал. Международные обзоры: Клиническая практика и здоровье. № 1, 2021 г. С. 41–52.
- Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (10): 3933. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933>
- Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. Иммунология. 2021; 42 (2): 175–188. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188.
- Рассохин В.В., Самарина А.В., Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Гаврилов П.В., Гриненко О.А. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020;12 (2): 7–30. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-7-30>
- Суджаева О.А. Значение кардиометаболических факторов риска в период пандемии COVID-19: обзор консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов / О. А. Суджаева // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 418–431. doi: 10.34883/PI.2022.25.4.006
- Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В. и др. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 191–195. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2729
- Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E., Fintzi J. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. JCI Insight. 2020. doi: 10.1172/jci.insight.144455
- Bajpai G., Bredemeyer A., Li W., Zaitsev K., Koenig A.L., Lokshina I., Mohan J., Ivey B., Hsiao H.M., Weinheimer C., Kovacs A., Epelman S., Artyomov M., Kreisel D., Lavine K.J. Tissue Resident CCR2- and CCR2+ Cardiac Macrophages Differentially Orchestrate Monocyte Recruitment and Fate Specification Following Myocardial Injury. Circ. Res. 2019 Jan 18; 124 (2): 263–278. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314028
- Brusa S., Terracciano D., Bruzzese D., Fiorenza M., Stanziola L., Pinchera B., Valente V., Gentile I., Cittadini A., Mormile I., Mormile M., Portella G. Circulating tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) at COVID-19 onset predicts severity status. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 29; 9: 1034288. doi: 10.3389/fmed.2022.1034288
- Castaño M., Tomás-Pérez S., González-Cantó E., Aghababayan C., Mascarós-Martínez A., Santonja N., Herreros-Pomares A., Oto J., Medina P., Götte M., Mc Cormack B.A., Marí-Alexandre J., Gilabert-Estellés J. Neutrophil Extracellular Traps and Cancer: Trapping Our Attention with Their Involvement in Ovarian Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2023 Mar 22; 24 (6): 5995. doi: 10.3390/ijms24065995
- Chen B., Frangogiannis N.G. Chemokines in Myocardial Infarction. J. Cardiovasc. Transl. Res. 2021 Feb; 14 (1): 35–52. doi: 10.1007/s12265-020-10006-7
- Chen B., Huang S., Su Y., Wu Y.J., Hanna A., Brickshawana A., Graff J., Frangogiannis N.G. Macrophage Smad3 Protects the Infarcted Heart, Stimulating Phagocytosis and Regulating Inflammation. Circ. Res. 2019, 125: 55–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315069
- Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2020 March-April; 34 (2): 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193
- De Vita A., Franceschi F., Covino M. Increased Thrombotic Risk in COVID-19: Evidence and Controversy. J. Clin. Med. 2023 Jul 1; 12 (13): 4441. doi: 10.3390/jcm12134441

- Dhar S.K., Vishnupriyan K., Damodar S., Gujar S., Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. medRxiv. 2020; 1843: 2563.
- Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Front Immunol.* 2020; 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
- Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects. Med.* 2019 Feb; 65: 70–99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001
- Frisoni P., Neri M., Alfieri L. et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α // *Forensic Science, Medicine, and Pathology.* – 2022 Mar; 18 (1): 4–19. doi: 10.1007/s12024-021-00414-9
- Furuya Y., Satoh T., Kuwana M. Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Rheumatol.* 2010; 2010: 720305. doi: 10.1155/2010/720305
- Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362.
- Goyal P., Reshetnyak E., Khan S., Musse M., Navi B.B., Kim J., Allen L.A., Banerjee S., Elkind M.S.V., Shah S.J., Yancy C., Michos E.D., Devereux R.B., Okin P.M., Weinsaft J.W., Safford M.M. Clinical Characteristics and Outcomes of Adults With a History of Heart Failure Hospitalized for COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2021 Sep; 14 (9): e008354. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008354
- Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K., Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based meta-analysis. *Life Sci.* 2020; 257 doi: 10.1016/j.lfs.2020.118096
- Heidt T., Courties G., Dutta P., Sager H.B., Sebas M., Iwamoto Y., Sun Y., Da Silva N., Panizzi P., van der Laan A.M., Swirski F.K., Weissleder R., Nahrendorf M. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2014 Jul 7; 115 (2): 284–95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303567
- Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Jan; 93 (1): 250–256. doi: 10.1002/jmv.26232
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 May; 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Metzemaekers M., Cambier S., Blanter M., Vandooren J., de Carvalho A.C., Malengier-Devlies B. et al. Kinetics of peripheral blood neutrophils in severe coronavirus disease 2019. *Clin. Transl. Immunol.* (2021) 10: e1271. 10.1002/cti2.1271.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021 Apr; 27 (4): 601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Nappi F., Bellomo F., Avtaar Singh S.S. Worsening Thrombotic Complication of Atherosclerotic Plaques Due to Neutrophils Extracellular Traps: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Jan 2; 11 (1): 113. doi: 10.3390/biomedicines11010113
- Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R., Fahmy N.F. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. *Infect Drug Resist.* 2021 Sep 28; 14: 4015–4025. doi: 10.2147/IDR.S329004
- Pertiwi K.R., de Boer O.J., Mackaaij C., Pabittei D.R., de Winter R.J., Li X., van der Wal A.C. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *J. Pathol.* 2019 Apr; 247 (4): 505–512. doi: 10.1002/path.5212



- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Sindelar M., Stancliff E., Schweiger-Haber M. et al. Longitudinal metabolomics of human blood plasma reveals prognostic markers of the severity of COVID-19 disease. *Representative of Cell Med.* 2021; 2 (8): 100369. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100369
- Singh B., Ghosh N., Saha D., Sarkar S., Bhattacharyya P., Chaudhury K. Effect of doxycycline in chronic obstructive pulmonary disease – An exploratory study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 58: 101831. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101831
- Siu K.L., Yuen K.S., Castano-Rodriguez C., Ye Z.W., Yeung M.L., Fung S.Y. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J.* 2019; 33 (8): 8865–8877. doi: 10.1096/fj.201802418R
- Subramaniam S., Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front. Biosci.* 2018; 23: 1060–1081.
- Tan X., Hu L., Shu Z., Chen L., Li X., Du M., Sun D., Mao X., Deng S., Huang K. et al.: Role of CCR2 in the Development of Streptozotocin-Treated Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes* 2019, 68: 2063–2073. doi: 10.2337/db18-1231
- Trihandini I., Muhtar M., Karunia Sakti D.A., Erlianti C.P. The effect of long-haul COVID-19 toward domains of the health-related quality of life among recovered hospitalized patients. *Front. Public Health.* 2023 Aug 3; 11: 1068127. doi: 10.3389/fpubh.2023.1068127
- Ueland T., Holter J., Holten A. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *The Journal of Infection.* 2020; 81: e41–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320854/>.
- Ueland T., Holter J., Holten A., Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J. Infect.* 2020; 81: e41–e43. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
- Wang J., Jiang M., Chen H., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild and severe SARS-Cov-2 infection: overview of 3939 COVID-19 patients in China and new concepts of pathogenesis and therapy. *J. Leukocyte biology.* 2020; 108 (1): 17–41. doi:10.1002/JLB.3COVR0520-272R
- Willeford A., Suetomi T., Nickle A., Hoffman H.M., Miyamoto S., Heller Brown J. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis. *J.C.I. Insight.* 2018. 3. doi: 10.1172/jci.insight.97054
- Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016 Mar 15; 44 (3): 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015
- Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., Chen J. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): eabd4570. doi: 10.1126/science. abd4570.

References

- Alekseeva E.I., Tepaev R.F., Shilkrot I.Yu., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Criulin I.A.. COVID-19-induced "cytokine storm" is a special form of macrophage activation syndrome. *Bulletin of RAMN.* 2021. 76 (1). S. 51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410> (in Russian).
- Bazdyrev E.D. Coronavirus infection is an urgent problem of the XXI century. Complex problems of cardiovascular diseases. 2020; 9 (2): 6–16. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16 (in Russian).
- Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Features of hematological and hemostasiological parameters in patients with COVID-19 coronavirus infection and community-acquired pneumonia. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021. 6 (1): 40–47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6 (in Russian).
- Bunova S.S., Okhotnikova P.I., Skirdenka Yu.P., Nikolaev N.A., Osipova O.A., Zhernakova N.I. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: the search for new approaches to reduce mortality. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2021; 20 (4): 2953. doi:10.15829/1728-8800-2021-2953 (in Russian).

- Grigorieva N.Yu., Sinichkina A.A., Samolyuk M.O. et al. // *Russian Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 27, No. 3. – pp. 67–73. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4846 (in Russian).
- Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Ivashkin V.T. SARS-COV-2: Immune response, structural changes, main therapeutic strategies. *Human ecology* 2021. No. 1. P. 4–10. doi: 10.33396/1728-0869-2021-1-4-10 (in Russian).
- Kostyuk S.A., Simirsky V.V., Gorbich Yu.L., Anisko L.A., Poluyan O.S. Cytokine storm in COVID-19. *Magazine. International reviews: Clinical practice and health*. No. 1. 2021. P. 41–52 (in Russian).
- Pecherina T.B., Kutikhin A.G. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2020; 25 (10): 3933. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933> (in Russian).
- Potapnev M.P. Cytokine storm: causes and consequences. *Immunology*. 2021; 42 (2): 175–188. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188 (in Russian).
- Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A., Trofimova T.N., Lukina O.V., Gavrillov P.V., Grinenko O.A. Epidemiology, clinic, diagnosis, assessment of the severity of COVID-19 disease, taking into account comorbidity. HIV infection and immunosuppression. 2020; 12 (2): 7–30. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-7-30> (in Russian).
- Sudzhaeva O.A. The significance of cardiometabolic risk factors during the COVID-19 pandemic: a review of the consensus of experts of the European Society of Cardiology / O.A. Sudzhaeva // *Recipe*. – 2022. – Vol. 25, No. 4. – pp. 418–431. doi: 10.34883/PI.2022.25.4.006 (in Russian).
- Sushentseva N.N., Popov O.S., Apalko S.V., etc. COVID-19 biobank: features of the cytokine profile. *Cardiovascular therapy and prevention*. – 2020. – Vol. 19, No. 6. – pp. 191–195. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2729 (in Russian).
- Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E., Fintzi J. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2020. doi: 10.1172/jci.insight.144455
- Bajpai G., Bredemeyer A., Li W., Zaitsev K., Koenig A.L., Lokshina I., Mohan J., Ivey B., Hsiao H.M., Weinheimer C., Kovacs A., Epelman S., Artyomov M., Kreisel D., Lavine K.J. Tissue Resident CCR2- and CCR2+ Cardiac Macrophages Differentially Orchestrate Monocyte Recruitment and Fate Specification Following Myocardial Injury. *Circ. Res*. 2019 Jan 18; 124 (2): 263–278. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314028
- Brusa S., Terracciano D., Bruzzese D., Fiorenza M., Stanziola L., Pinchera B., Valente V., Gentile I., Cittadini A., Mormile I., Mormile M., Portella G. Circulating tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) at COVID-19 onset predicts severity status. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 29; 9: 1034288. doi: 10.3389/fmed.2022.1034288
- Castañó M., Tomás-Pérez S., González-Cantó E., Aghababayan C., Mascarós-Martínez A., Santonja N., Herreros-Pomares A., Oto J., Medina P., Götte M., Mc Cormack B.A., Mari-Alexandre J., Gilabert-Estellés J. Neutrophil Extracellular Traps and Cancer: Trapping Our Attention with Their Involvement in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2023 Mar 22; 24 (6): 5995. doi: 10.3390/ijms24065995
- Chen B., Frangogiannis N.G. Chemokines in Myocardial Infarction. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2021 Feb; 14 (1): 35–52. doi: 10.1007/s12265-020-10006-7
- Chen B., Huang S., Su Y., Wu Y.J., Hanna A., Brickshawana A., Graff J., Frangogiannis N.G. Macrophage Smad3 Protects the Infarcted Heart, Stimulating Phagocytosis and Regulating Inflammation. *Circ. Res*. 2019, 125: 55–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315069
- Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020 March-April; 34 (2): 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193
- De Vita A., Franceschi F., Covino M. Increased Thrombotic Risk in COVID-19: Evidence and Controversy. *J. Clin. Med*. 2023 Jul 1; 12 (13): 4441. doi: 10.3390/jcm12134441
- Dhar S.K., Vishnupriyan K., Damodar S., Gujar S., Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *medRxiv*. 2020; 1843: 2563.
- Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Front Immunol*. 2020; 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827



- Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects. Med.* 2019 Feb; 65: 70–99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001
- Frisoni P., Neri M., Alfieri L. et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α // *Forensic Science, Medicine, and Pathology.* – 2022 Mar; 18 (1): 4–19. doi: 10.1007/s12024-021-00414-9
- Furuya Y., Satoh T., Kuwana M. Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Rheumatol.* 2010; 2010: 720305. doi: 10.1155/2010/720305
- Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362.
- Goyal P., Reshetnyak E., Khan S., Musse M., Navi B.B., Kim J., Allen L.A., Banerjee S., Elkind M.S.V., Shah S.J., Yancy C., Michos E.D., Devereux R.B., Okin P.M., Weinsaft J.W., Safford M.M. Clinical Characteristics and Outcomes of Adults With a History of Heart Failure Hospitalized for COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2021 Sep; 14 (9): e008354. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008354
- Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K., Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based meta-analysis. *Life Sci.* 2020; 257 doi: 10.1016/j.lfs.2020.118096
- Heidt T., Courties G., Dutta P., Sager H.B., Sebas M., Iwamoto Y., Sun Y., Da Silva N., Panizzi P., van der Laan A.M., Swirski F.K., Weissleder R., Nahrendorf M. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2014 Jul 7; 115 (2): 284–95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303567
- Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Jan; 93 (1): 250–256. doi: 10.1002/jmv.26232
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 May; 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Metzemaekers M., Cambier S., Blanter M., Vandooren J., de Carvalho A.C., Malengier-Devlies B. et al. Kinetics of peripheral blood neutrophils in severe coronavirus disease 2019. *Clin. Transl. Immunol.* (2021) 10: e1271. 10.1002/cti2.1271.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021 Apr; 27 (4): 601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Nappi F., Bellomo F., Avtaar Singh S.S. Worsening Thrombotic Complication of Atherosclerotic Plaques Due to Neutrophils Extracellular Traps: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Jan 2; 11 (1): 113. doi: 10.3390/biomedicines11010113
- Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R., Fahmy N.F. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. *Infect Drug Resist.* 2021 Sep 28; 14: 4015–4025. doi: 10.2147/IDR.S329004
- Pertiwi K.R., de Boer O.J., Mackaaij C., Pabittei D.R., de Winter R.J., Li X., van der Wal A.C. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *J. Pathol.* 2019 Apr; 247 (4): 505–512. doi: 10.1002/path.5212
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Sindelar M., Stancliff E., Schweiger-Haber M. et al. Longitudinal metabolomics of human blood plasma reveals prognostic markers of the severity of COVID-19 disease. *Representative of Cell Med.* 2021; 2 (8): 100369. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100369

- Singh B., Ghosh N., Saha D., Sarkar S., Bhattacharyya P., Chaudhury K. Effect of doxycycline in chronic obstructive pulmonary disease – An exploratory study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 58: 101831. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101831
- Siu K.L., Yuen K.S., Castano-Rodriguez C., Ye Z.W., Yeung M.L., Fung S.Y. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J.* 2019; 33 (8): 8865–8877. doi: 10.1096/fj.201802418R
- Subramaniam S., Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front. Biosci.* 2018; 23: 1060–1081.
- Tan X., Hu L., Shu Z., Chen L., Li X., Du M., Sun D., Mao X., Deng S., Huang K. et al.: Role of CCR2 in the Development of Streptozotocin-Treated Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes* 2019, 68: 2063–2073. doi: 10.2337/db18-1231
- Trihandini I., Muhtar M., Karunia Sakti D.A., Erlianti C.P. The effect of long-haul COVID-19 toward domains of the health-related quality of life among recovered hospitalized patients. *Front. Public Health.* 2023 Aug 3; 11: 1068127. doi: 10.3389/fpubh.2023.1068127
- Ueland T., Holter J., Holten A. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *The Journal of Infection.* 2020; 81: e41–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320854/>.
- Ueland T., Holter J., Holten A., Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J. Infect.* 2020; 81: e41–e43. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
- Wang J., Jiang M., Chen H., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild and severe SARS-Cov-2 infection: overview of 3939 COVID-19 patients in China and new concepts of pathogenesis and therapy. *J. Leukocyte biology.* 2020; 108 (1): 17–41. doi:10.1002/JLB.3COVR0520-272R
- Willeford A., Suetomi T., Nickle A., Hoffman H.M., Miyamoto S., Heller Brown J. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis. *J.C.I. Insight.* 2018. 3. doi: 10.1172/jci.insight.97054
- Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016 Mar 15; 44 (3): 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015
- Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., Chen J. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): eabd4570. doi: 10.1126/science. abd4570.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 23.06.2023

Received 23.06.2023

Поступила после рецензирования 22.07.2023

Revised 22.07.2023

Принята к публикации 05.09.2023

Accepted 05.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Осипова Ольга Александровна доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры профилактической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, г. Москва, Россия

Olga A. Osipova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Strategic Development of Primary Health Care, Professor of the Department of Preventive Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

[ORCID: 0000-0002-7321-6529](https://orcid.org/0000-0002-7321-6529)




Шепель Руслан Николаевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, г. Москва, Россия

 [ORCID: 0000-0002-8984-9056](https://orcid.org/0000-0002-8984-9056)

Каруцкая Ольга Анатольевна, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0009-0001-8113-8364](https://orcid.org/0009-0001-8113-8364)

Комисов Александр Александрович, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-3856-2477](https://orcid.org/0000-0002-3856-2477)

Демко Владислав Валерьевич, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, г. Москва, Россия

 [ORCID: 0000-0002-0282-1983](https://orcid.org/0000-0002-0282-1983)

Белюсова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, главный врач поликлиники НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0001-6862-0829](https://orcid.org/0000-0001-6862-0829)

Чупаха Марина Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, врач общей практики поликлиники НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0003-1577-9259](https://orcid.org/0000-0003-1577-9259)

Ruslan N. Shepel, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for the Prospective Development of Medical Activities, Leading Researcher, Head of the Department for Scientific and Strategic Development of Primary Health Care of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Olga A. Karutskaya, postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Aleksandr A. Komisov, postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Vladislav V. Demko, Senior Researcher, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Oksana N. Belousova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, Chief Physician of the Polyclinic of NRU "BelSU", Belgorod, Russia

Marina V. Chupakha, postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, general practitioner of the Polyclinic of the NRU "BelSU", Belgorod, Russia