

УДК 616-092

## Результаты изменения длины теломер лимфоцитов периферической крови, органов системы кровообращения, дыхания и гемостаза в отдаленном восстановительном периоде у мужчин после коронавирусной пневмонии тяжелого течения

Макиев Р.Г., Миронов И.В., Макеев Н.В.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Коронавирусная пневмония тяжелого течения проявляется не только повреждением лёгочной паренхимы, миокарда, но и свёртывающей системы крови. **Цель исследования** – оценить динамику длины теломер лимфоцитов периферической крови, поражение лёгочной паренхимы, миокарда и свёртывающей системы крови у пациентов с коронавирусными пневмониями тяжёлого и нетяжёлого течения в периоде разгара болезни, и спустя 3 месяца после выздоровления.

**Материалы и методы.** Были обследованы 72 мужчины, проходивших лечение в клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова: I группа из 47 человек в возрасте  $46,3 \pm 6,7$  лет с коронавирусными пневмониями тяжёлого течения (по шкале NEWS); II группа – 25 мужчин  $45,4 \pm 5,3$  лет с коронавирусными пневмониями нетяжёлого течения (по шкале NEWS). Через 3 месяца после госпитализации пациентам проводили динамический мониторинг лабораторно-инструментальных показателей. У всех пациентов производился забор венозной крови, которая подвергалась молекулярно-генетическому исследованию с целью определения длины теломер лимфоцитов. Теломеры измеряли в ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови с применением набора (Биолаб-микс, Новосибирск) по протоколу производителя.

**Результаты.** У пациентов с коронавирусными пневмониями тяжёлого течения выявлено не только массивное повреждение лёгких с уменьшением сатурации до 91,5% ( $p = 0,003$ ), но и повреждение миокарда: увеличение тропонина Т до 16,3 нг/л ( $p = 0,001$ ), увеличение общей креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы сравнительно с больными коронавирусной пневмонией нетяжёлого течения. В I группе значения общего анализа крови кроме тромбоцитов ( $175 \cdot 10^3/\text{л}$ ,  $p = 0,030$ ) не отличались от аналогичных параметров пациентов II группы. Отмечалось достоверное повышение С-реактивного белка, D-димера и ферритина у мужчин I группы.

Измерение длины теломер выявило, что у пациентов с коронавирусными пневмониями нетяжёлого течения в периоде разгара болезни этот параметр составил 6274 (6128; 6437) пар нуклеотидов (п.н.), а в группе пациентов с коронавирусными пневмониями тяжёлого течения – 5147 (5064; 5478) п.н. ( $p < 0,001$ ). По окончании стационарного лечения длина теломер значительно укоротилась в обеих группах исследования ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями, составив 5674 (5437; 5742) п.н. у больных с коронавирусной пневмонией нетяжёлого течения и 3186 (3168; 3312) п.н. у больных, перенесших заболевание в тяжёлой форме ( $p < 0,001$ ).

При обследовании пациентов через 3 месяца после выздоровления было выявлено, что у испытуемых I группы достоверно были увеличены маркёры поражения органов дыхания и миокарда, а также признаки гиперкоагуляции, что необходимо учитывать в продолжительной восстановительной фазе у больных, перенесших коронавирусную пневмонию тяжёлого течения.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования показали, что величина параметра длины теломер статистически значимо ассоциирована с рядом показателей клинического течения коронавирусной пневмонии, а также с лабораторными параметрами клинического и биохимического анализов крови.

**Ключевые слова:** COVID-19; коронавирусная пневмония; теломеры; теломераза; миокардиальное повреждение; коагулопатия; D-димер.

**Для цитирования:** Макиев Р.Г., Миронов И.В., Макеев Н.В. Результаты изменения длины теломер лимфоцитов периферической крови, органов системы кровообращения, дыхания и гемостаза в отдаленном восстановительном периоде у мужчин после коронавирусной пневмонии тяжелого течения. *Патогенез.* 2024; 22(2): 21-27.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.02.21-27

**Для корреспонденции:** Макеев Никита Вячеславович, e-mail: ppH.science@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 23.03.2024.

# Results of changes in the length of telomeres of peripheral blood lymphocytes, organs of the circulatory system, respiratory system and hemostasis in the long-term recovery period in men after severe coronavirus pneumonia

Makiev R.G., Mironov I.V., Makeev N.V.

S.M. Kirov Military Medical Academy  
Akademika Lebedeva Str. 6, St. Petersburg 194044, Russian Federation

Coronavirus pneumonia of severe course is manifested not only by damage to pulmonary parenchyma, myocardium, but also to the blood coagulation system. **The purpose** of the study is to evaluate the dynamics of the telomere length of peripheral blood lymphocytes, damage to the pulmonary parenchyma, myocardium and blood coagulation system in patients with severe and non-severe coronavirus pneumonia during the height of the disease, and 3 months after recovery.

**Methods.** We examined 72 men treated in the clinic of hospital therapy of Kirov Military Medical Academy: group I – 47 men aged  $46,3 \pm 6,7$  years with coronavirus pneumonia of severe course (according to NEWS scale); group II – 25 men aged  $45,4 \pm 5,3$  years with coronavirus pneumonia of non-severe course (according to NEWS scale). Patients received the necessary therapy according to the current valid temporary guidelines, prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. In 3 months after hospitalization, the patients were dynamically monitored for laboratory and instrumental parameters. Venous blood was collected from all patients and subjected to molecular genetic study to determine the telomere length of lymphocytes. Telomeres were measured in DNA isolated from peripheral blood lymphocytes using a kit (Biolabmix, Novosibirsk) according to the manufacturer's protocol.

**Results.** Patients with severe coronavirus pneumonia showed not only massive lung damage with decreased saturation up to 91.5% ( $p = 0.003$ ), but also myocardial damage: increased troponin T up to 16.3 ng/l ( $p = 0.001$ ), increased total creatine phosphokinase, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase compared to patients with nonsevere coronavirus pneumonia. In group I the values of general blood analysis except for platelets ( $175 \cdot 10^3/l$ ,  $p=0,03$ ) did not differ from similar parameters of group II patients. There was a significant increase in C-reactive protein, D-dimer and ferritin in men of group I.

Measurement of telomere length revealed that in patients with non-serious coronavirus pneumonia in the period of disease onset this parameter amounted to 6343 (6114; 6422) nucleotide pairs (bp), and in the group of patients with severe coronavirus pneumonia – 5264 (5057; 5423) bp ( $p < 0,001$ ). At the end of inpatient treatment, telomere length significantly shortened in both study groups ( $p < 0.001$ ) compared to baseline values, amounting to 5654 (5406; 5769) bp in patients with coronavirus pneumonia of non-serious course and 3274 (3157; 3382) bp in patients with severe disease ( $p < 0.001$ ).

When examining patients 3 months after recovery, it was revealed that the subjects of group I had significantly increased markers of respiratory and myocardial damage, as well as signs of hypercoagulability, which should be taken into account in the prolonged recovery phase in patients who had undergone coronavirus pneumonia of severe course.

**Conclusion.** The results of the study showed that the value of the telomere length parameter is statistically significantly associated with a number of indicators of the clinical course of coronavirus pneumonia, as well as with laboratory parameters of clinical and biochemical blood tests.

**Key words:** COVID-19; coronavirus pneumonia; telomeres; telomerase; myocardial damage; coagulopathy; D-dimer.

**For citation:** Makiev R.G., Mironov I.V., Makeev N.V. [Results of changes in the length of telomeres of peripheral blood lymphocytes, organs of the circulatory system, respiratory system and hemostasis in the long-term recovery period in men after severe coronavirus pneumonia]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(2): 21-27. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.02.21-27

**For correspondence:** Makeev Nikita Vyacheslavovich, e-mail: ppH.science@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 23.03.2024.

## Введение

В 2020 году человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции [1–3]. Внутриклеточная инвазия новой коронавирусной инфекции происходит при взаимодействии его спайк-белков с чувствительными рецепторами ангиотензин-превращающего фермента, которые распространены как в тканях дыхательной системы, так и в клетках желудочно-кишечного тракта, альвеолоцитах II типа, эндотелиальных клетках сосудов и кардиомиоцитах. Также эта особенность объясняет разнообразие системного поражения органов и систем организма человека при коронавирусной пневмонии [1, 4, 5].

Некоторые исследователи полагают, что в качестве предикторов тяжёлого течения пневмоний вирусной этиологии, наряду с комплексом молекулярно-генети-

ческих показателей, могут рассматриваться динамика длины теломер и активность фермента теломеразы [6–8]. Установлено, что укорочение длины теломер сопряжено с физиологическим этапом старения организма человека и, соответственно, нарушениями функционирования иммунной системы. Эти закономерности играют большую роль в генезе многих лёгочных заболеваний за счет мутаций в теломерных белковых комплексах – теломеропатий [6].

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что укорочение теломер является ключевой позицией в патогенезе болезней органов дыхания, а именно вирусной пневмонии, что позволяет рассматривать этот феномен в качестве «потенциального биомаркера тяжести течения пневмоний» [8, 9].

Последствия коронавирусной пневмонии тяжёлого течения в настоящее время трудно оценить, этот вопрос остается малоизученным. Системное поражение различных органов и систем при новой коронавирусной инфекции является триггером прогрессирования хронических заболеваний человека [10, 11]. Все это подчеркивает актуальность мониторинга за пациентами после перенесенной коронавирусной пневмонии тяжёлого течения.

**Цель исследования:** оценить динамику длины теломер лимфоцитов периферической крови, поражение легочной паренхимы, миокарда и свертывающей системы крови у пациентов с коронавирусными пневмониями тяжёлого и нетяжёлого течения в периоде разгара болезни и спустя 3 месяца после выздоровления.

### Материалы и методы исследования

Были обследованы 72 пациента мужского пола без сопутствующей значимой патологии, проходивших лечение в клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с коронавирусными пневмониями в период с 2020 по 2021 год (протокол заседания независимого Этического комитета при Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова № 249 от 27.04.2021 года). Испытуемые дифференцировались на группы с учетом тяжести течения коронавирусной пневмонии» (тяжесть оценивали согласно шкалы NEWS): I группа, включавшая в себя 47 больных в возрасте  $46,3 \pm 6,7$  лет с тяжёлым течением коро-

навирусной пневмонии; II группа – 25 мужчин  $45,4 \pm 5,3$  лет с коронавирусной пневмонией нетяжёлого течения.

Участники групп сравнения получали необходимые лекарственные препараты согласно актуальным Временным рекомендациям по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [1, 2, 10].

Теломеры измеряли в ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови с применением набора (Биолабмикс, Новосибирск) по протоколу производителя. Для измерения длины теломер применяли метод количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (кПЦР), описанный Каутоном [12]. С целью получения абсолютных значений средней длины теломер на геном использовали синтезированные олигонуклеотиды [13] с использованием амплификатора ДТ-прайм и коммерческих наборов (Биолабмикс, Новосибирск). В ходе исследования изучали длину теломер лимфоцитов периферической крови в день поступления, в день выписки из стационара.

Спустя 3 месяца с момента выздоровления участникам исследования осуществлялся контроль длины теломер, скрининг показателей дыхательной системы (шкала MRC), признаков сердечной недостаточности (тест с 6-минутной ходьбой) и маркёров гемостаза.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования больных коронавирусными пневмониями при поступлении показаны в **табл. 1** и **2**.

Таблица 1

Показатели биохимического анализа крови в исследуемых группах (M±СКО)

Показатель	I группа тяжёлое течение (n = 47)	II группа нетяжёлое течение (n = 25)	p (Т-критерий Стьюдента)
КФК, ммоль/л	241,3±73	134,7±36,2	0,020
КФК-МВ, ммоль/л	15,4±4,2	14,6±3,1	—
АЛТ, Ед/л	43,9±9,8	21,3±7,8	<0,001
АСТ, Ед/л	46,7±12,6	18,7±5,4	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,3	5,4±1,3	—
Креатинин, мкмоль/л	96±22	82±23	0,040

Примечание: для всех таблиц значение p представлено при наличии значимых различий между группами.

Таблица 2

Показатели поражения дыхательной системы в исследуемых группах (M±СКО)

Показатель	I группа тяжёлое течение (n = 47)	II группа нетяжёлое течение (n = 25)	p (Т-критерий Стьюдента)
Количество поражённых сегментов лёгких	12,3±3,5	5,3±1,3	0,010
КТ-% поражения	33,1±11,0	17,5±6,4	0,020
Сатурация, %	91,5±1,7	96,4±1,7	0,003

У больных с коронавирусными пневмониями тяжёлого течения выявлены случаи поражения сердечной мышцы: увеличение тропонина Т до 16,3 нг/мл ( $p = 0,001$ ), достоверное повышение общей креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. Маркёры поражения миокарда на ЭКГ не были зафиксированы ни в одной из групп. Однако, в I группе пациентов было выявлено повышение глюкозы и креатинина ( $p = 0,040$ ), но находившиеся в пределах референтных значений.

Показатели общего анализа крови представлены в табл. 3. У пациентов с коронавирусными пневмониями тяжелого течения средние значения общего анализа крови, кроме тромбоцитов ( $175 \cdot 10^3/\text{л}$ ,  $p = 0,03$ ) почти не отличались от показателей общего анализа крови испытуемых II группы.

Показатели свёртывающей системы крови и острофазовых показателей (С-реактивный белок, ферритин) представлены в табл. 4. Отмечалось увеличение параметров, отражающих воспалительный профиль (концентрация С-реактивного белка, D-димера) и цитокиновую стимуляцию (повышенный ферритин) у пациентов с коронавирусной пневмонией тяжёлого течения.

Значения длины теломер при поступлении составили во II группе 6274 (6128; 6437) п.н., а в I группе – 5147 (5064; 5478) п.н. ( $p < 0,001$ ) (табл. 5). При повторном измерении длины теломер по окончании госпитализации результаты составили 5674 (5437; 5742) п.н. у больных с коронавирусной пневмонией нетяжёлого течения и 3196 (3168; 3321) п.н. у больных, перенесших заболевание в тяжёлой форме ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3

Данные общеклинического анализа крови в исследуемых группах (M±СКО)

Показатель	I группа тяжёлое течение (n = 47)	II группа нетяжёлое течение (n = 25)	p (Т-критерий Стьюдента)
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,9±0,5	4,5±0,2	—
Гемоглобин, г/л	131±18	138±5	—
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4,3±1,5	5,1±1,6	—
нейтрофилы, %	52±21	58±17	—
лимфоциты, %	19±10	23±13	—
Тромбоциты, $10^3/\text{л}$	175±33	210±32	0,030
СОЭ, мм/ч	23,7±15	20,1±6	—

Таблица 4

Показатели свёртывающей системы крови и острофазовых показателей в исследуемых группах (M±СКО)

Показатель	I группа тяжёлое течение (n = 47)	II группа нетяжёлое течение (n = 25)	p (Т-критерий Стьюдента)
Протромбин, %	84,7±12,7	91,8±17,6	—
АПТВ, с	31,7±2,3	32,6±4,2	—
Фибриноген, г/л	4,6±1,3	4,3±1,4	—
D-димер, нг/л	512±210	209±52	0,010
Ферритин, мг/мл	464±157	234±113	0,015
СРБ, мг/л	52±22,6	9,3±3,6	0,005

Таблица 5

Динамика длины теломер в исследуемых группах, п.н., Me (Q25; Q75)

Срок исследования	I группа тяжёлое течение (n = 47)	II группа нетяжёлое течение (n = 25)	p (критерий Манна-Уитни)
При поступлении	5147 (5064; 5478)	6274 (6128; 6437)	<0,001
При выписке	3196 (3168; 3321)	5674 (5437; 5742)	<0,001
p (критерий Уилкоксона)	<0,001	<0,001	—
Через 3 месяца после выписки	3353 (3269; 3437)	5806 (5674; 5938)	—

Таким образом, в остром периоде тяжелого COVID-19-ассоциированного повреждения лёгких у большинства больных были выявлены негативные изменения, характеризующие нарушения функций сердца и гемостаза, что может являться предпосылкой для развития их серьёзной дисфункции.

Контроль испытуемых в динамике проводился спустя 3 месяца после госпитализации и заключался в скрининге работы органов дыхания (тест MRC), системы кровообращения (тест с 6-минутной ходьбой) и нарушения гемостаза (показатель D-димера >500 нг/л). В отсроченный период наблюдения у переболевших пациентов при осложнённом течении COVID-19 определялись резидуальные явления, затрагивавшие функции органов дыхания, кровообращения и гемостаза. Так, нарушения функции дыхания были выявлены у 8 пациентов из I группы и 2 из II группы ( $p > 0,05$ ); II-я степень дыхательной недостаточности определялась всего у 2 пациентов с коронавирусной пневмонией тяжёлого течения. Явления сердечной недостаточности на уровне 1-го функционального класса были определены у 3 мужчин после перенесённой коронавирусной пневмонии тяжёлого течения. Повышенный показатель D-димера констатировался у 9 мужчин I группы и 4 пациентов II группы ( $p > 0,05$ ). Значимых изменений длины теломер не обнаружено (табл. 5).

В целом, результаты проведенного исследования показали, что величина параметра длины теломер статистически значимо ассоциирована с рядом показателей клинического течения коронавирусной пневмонии, а также с лабораторными параметрами клинического и биохимического анализов крови. При тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции к поражениям лёгких присоединяется повреждение миокарда и свёртывающей системы крови. Также у этой группы пациентов отмечается уменьшение длины теломер в течение периода госпитализации пациентов, что демонстрирует поражение вирусом SARS-CoV-2 не только органов и тканей человека, но и клеточного ядра, содержащего материал ДНК. На этапе восстановления эти пациенты чаще страдают от дыхательной и сердечной недостаточности в сочетании с коагулопатией, что требует периодического диспансерного контроля за этой категорией переболевших.

По-видимому, такие характеристики, как длина теломер, могут рассматриваться в качестве маркера общего состояния здоровья человека, а активность теломеразы в значительной мере свидетельствует об активности механизмов адаптации и функции иммунной системы. Все это свидетельствует о перспективе использования этих показателей в качестве факторов прогноза и исхода вирусных пневмоний [8, 9].

К настоящему времени продемонстрировано, что укорочение теломер играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний, в том числе безлейзней системы дыхания, что позволяет рассматривать этот феномен в качестве перспективной мишени моделирования этих болезней и поиска новых подходов к терапии [14].

Результаты проведенных молекулярно-генетических исследований являются важным дополнением к существующей концепции этиопатогенеза иммунологических нарушений и в будущем могут стать основой для разработки новых подходов к терапии респираторных вирусных заболеваний тяжёлого течения, в особенности у пожилых людей.

## Список литературы

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления: сообщение 1. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020; 12(1): 7–21. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21
2. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 11 (07.05.2021). М., 2021. 225 с.
3. *Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19): методические рекомендации, утверждены начальником ГВМУ МО РФ 26.03.2020 г.* М., 2020. 54 с.
4. Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021; 30(1): 5–15. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15
5. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(6): 1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078. Erratum in: *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(12): 1994.
6. Arunachalam P.S., Wimmers F., Mok C.K.P., Perera R.A.P.M., Scott M., Hagan T., Sigal N., Feng Y., Bristow L., Tak-Yin Tsang O., Wagh D., Collier J., Pellegrini K.L., Kazmin D., Alaaeddine G., Leung W.S., Chan J.M.C., Chik T.S.H., Choi C.Y.C., Huerta C., Paine McCullough M., Lv H., Anderson E., Edupuganti S., Upadhyay A.A., Bosinger S.E., Maecker H.T., Khatri P., Roupheal N., Peiris M., Pulendran B. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. 2020; 369(6508): 1210–1220. DOI: 10.1126/science.abc6261
7. Sahin E., Colla S., Liesa M., Moslehi J., Müller F.L., Guo M., Cooper M., Kotton D., Fabian A.J., Walkey C., Maser R.S., Tonon G., Foerster F., Xiong R., Wang Y.A., Shukla S.A., Jaskelioff M., Martin E.S., Heffernan T.P., Protopopov A., Ivanova E., Mahoney J.E., Kost-Alimova M., Perry S.R., Bronson R., Liao R., Mulligan R., Shirihai O.S., Chin L., DePinho R.A. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*. 2011; 470(7334): 359–365. DOI: 10.1038/nature09787 Erratum in: *Nature*. 2011; 475(7355): 254.
8. Макиев Р.Г., Миронов И.В. Роль длины теломер в оценке прогноза тяжести протекания пневмоний различной этиологии: открытое проспективное неинтервенционное исследование. *Морская медицина*. 2023; 9(2): 49–55. DOI 10.22328/2413-5747-2023-9-2-49-55
9. Спивак И.М., Жекалов А.Н., Миронов И.В., Глушаков Р.И. *Длина теломер и уровень нейротрофического фактора как предикторы тяжести протекания пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией*. Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии»: III Всероссийская научно-техническая конференция. 27–28 мая 2021 года. Анапа: ФГАУ Военный инновационный технополис «ЭРА», 2021: 196–200.
10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балькова Л.А., Благонравова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзрихина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев

- А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чиждова О.Ю., Шапошник И.И., Шукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Битиева А.М., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Бурьгина Л.А., Быкова Г.А., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Гостищев Р.В., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Даблылова Г.М., Демченко А. И., Долгих О.Ю., Дуванов И.А., Дуйшобаев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинин Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карпов О.В., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишена О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М. И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В. И., Левин М.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Муралова Ф.Н., Муралдан Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребецкая В.А., Поляков Д. С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Смирнова Л.А., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сохова Ф.М., Суботин А.К., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Туличев А.А., Тупицин Д.И., Турсунова А.Т., Тюрин А.А., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фомина И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Ягушева Е.А. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций коморбидных пациентов, инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(3): 102–113. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4358
- Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 372: n693. DOI: 10.1136/bmj.n693
  - Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002; 30(10): e47. DOI: 10.1093/nar/30.10.e47
  - O'Callaghan N.J., Dhillon V.S., Thomas P., Fenech M. A quantitative real-time PCR method for absolute telomere length. *Biotechniques*. 2008; 44(6): 807–809. DOI: 10.2144/000112761..
  - Cohen S., Janicki-Deverts D., Turner R.B., Casselbrant M.L., Li-Korotky H.S., Epel E.S., Doyle W.J. Association between telomere length and experimentally induced upper respiratory viral infection in healthy adults. *JAMA*. 2013; 309(7): 699–705. DOI: 10.1001/jama.2013.613
  - Khirmanov V.N. [COVID-19 as a systemic disease]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2021; 30(1): 5–15. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15 (in Russian)
  - Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res*. 2020; 116(6): 1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078. Erratum in: *Cardiovasc. Res*. 2020; 116(12): 1994.
  - Arunachalam P.S., Wimmers F., Mok C.K.P., Perera R.A.P.M., Scott M., Hagan T., Sigal N., Feng Y., Bristow L., Tak-Yin Tsang O., Wagh D., Collier J., Pellegrini K.L., Kazmin D., Alaaeddine G., Leung W.S., Chan J.M.C., Chik T.S.H., Choi C.Y.C., Huerta C., Paine McCullough M., Lv H., Anderson E., Edupuganti S., Upadhyay A.A., Bosinger S.E., Maecker H.T., Khatri P., Rouphael N., Peiris M., Pulendran B. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. 2020; 369(6508): 1210–1220. DOI: 10.1126/science.abc6261
  - Sahin E., Colla S., Liesa M., Moslehi J., Müller F.L., Guo M., Cooper M., Kotton D., Fabian A.J., Walkey C., Maser R.S., Tonon G., Foerster F., Xiong R., Wang Y.A., Shukla S.A., Jaskelioff M., Martin E.S., Heffernan T.P., Protopopov A., Ivanova E., Mahoney J.E., Kost-Alimova M., Perry S.R., Bronson R., Liao R., Mulligan R., Shiriha O.S., Chin L., DePinho R.A. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*. 2011; 470(7334): 359–365. DOI: 10.1038/nature09787 Erratum in: *Nature*. 2011; 475(7355): 254.
  - Makiev R.G., Mironov I.V. [The role of telomere length in assessing the prognosis of severity of pneumonias of different etiology: an open prospective non-interventional study]. *Morskaya meditsina [Marine Medicine]*. 2023; 9(2): 49–55. DOI 10.22328/2413-5747-2023-9-2-49-55 (in Russian)
  - Spivak I.M., Zhekalov A.N., Mironov I.V., Glushakov R.I. [Telomere length and the level of neurotrophic factor as predictors of the severity of pneumonia caused by a new coronavirus infection]. State and prospects of development of modern science in the direction of «Biotechnical systems and technologies». III All-Russian scientific and technical conference. May 27–28, 2021. Anapa: Military Innovation Technopolis «ERA», 2021: 196–200. (in Russian)
  - Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Airapetyan G.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Weisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonova V.V., Grigorieva N.Yu., Gubareva I.V., Demko I.V., Everikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protsenko D.N., Ruzanov D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Shchukarev D.A., Abdрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Битиева А.М., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Бурьгина Л.А., Быкова Г.А., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Гостищев Р.В., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Даблылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуванов И.А., Дуйшобаев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинин Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карпов О.В., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишена О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кусубакова Н.А., Леванкова В.И., Левин М.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Муралова Ф.Н., Муралдан Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребецкая В.А., Поляков Д. С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Смирнова Л.А., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сохова Ф.М., Суботин А.К., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Туличев А.А., Тупицин Д.И., Турсунова А.Т., Тюрин А.А., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фомина И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Ягушева Е.А.

## References

- Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Yastrebova E.B. [COVID-19 coronavirus infection. Nature of the virus, pathogenesis, clinical manifestations: report 1]. *VICH-infektsiya i immunosuppressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]*. 2020; 12(1): 7–21. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21 (in Russian)
- Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19)*. Version 11 (07.05.2021). Moscow, 2021. 225 p. (in Russian)
- Diagnosis, treatment and prevention of a new coronavirus infection (COVID-19): methodological recommendations, approved by the Head of the State Department of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation on 26.03.2020*. Moscow, 2020. 54 p. (in Russian)

Sh.N., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.V., Omurzakova N.A., Ospanova Sh.O., Pakhomova E.V., Petrov L.D., Plastinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofieva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Smirnova L.A., Solovyova D.V., Solovyova I.A., Sokhova F.M., Subbotin A.K., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagaeva D.R., Titoikina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostyanskiy N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tur-sunova A.T., Tyurin A.A., Ulanova N. .D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Zwinger S.M., Tsoma V.V., Cholponbaeva M.B., Yausheva E.A. [International register «Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients infected with SARS-CoV-2» (ACTIV) and register «Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2» (ACTIV 2)]. *Rossiyskiy kardi-*

- ologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2021; 26(3): 102–113. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4358 (in Russian)
11. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 372: n693. DOI: 10.1136/bmj.n693
  12. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002; 30(10): e47. DOI: 10.1093/nar/30.10.e47
  13. O'Callaghan N.J., Dhillon V.S., Thomas P., Fenech M. A quantitative real-time PCR method for absolute telomere length. *Biotechniques*. 2008; 44(6): 807–809. DOI: 10.2144/000112761..
  14. Cohen S., Janicki-Deverts D., Turner R.B., Casselbrant M.L., Li-Korotky H.S., Epel E.S., Doyle W.J. Association between telomere length and experimentally induced upper respiratory viral infection in healthy adults. *JAMA*. 2013; 309(7): 699–705. DOI: 10.1001/jama.2013.613

### **Сведения об авторах:**

*Макиев Руслан Гайозович* — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника академии по учебной работе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>

*Миронов Илья Васильевич* — кандидат медицинских наук, заместитель начальника научного отдела Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-8382-8951>

*Макеев Никита Вячеславович* — преподаватель кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0002-9570-3616>