

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА – БЕЛКОВ P53 И BCL-2 У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

**ХУТАЕВА КАРИНА АЛИЕВНА**, ORCID ID: 0009-0008-7886-514X, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 12. E-mail: khutaeva\_karina@mail.ru

**ДЕМИДОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-7179-5101, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. E-mail: demidovfamily@rambler.ru

**Реферат. Введение.** К настоящему времени установлена прогностическая ценность целого ряда лабораторных биомаркеров и панелей биомаркеров для стратификации риска у пациентов при вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В исследованиях, связанных с изучением ведущих патогенетических механизмов COVID-19, достаточно внимания уделяется процессу апоптоза и его маркерам, таким как белки P53 и Bcl-2. **Цель.** Изучить уровни белков P53 и Bcl-2 и их прогностическую значимость при летальном исходе среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 госпитализированных в инфекционный госпиталь. **Материал и методы.** За период декабрь 2021 года – март 2022 года с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» из госпитализированных в инфекционный госпиталь пожилых пациентов (60-74 года) в соответствии с критериями включения была сформирована выборка из 67 пациентов. За время наблюдения у 18 пациентов (26,9%) был зарегистрирован летальный исход и у 49 пациентов (73,1%) благоприятный исход. Биохимические маркеры апоптоза P53 и Bcl-2 определяли с помощью метода иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** Анализ показал наличие статистически значимых различий при сравнении уровня как белка P53 ( $p=0,001$ ), так и белка Bcl-2 ( $p=0,002$ ) у пациентов с благоприятным исходом по сравнению с пациентами с летальным исходом. Пороговые значения белков P53 и Bcl-2 в точке cut-off при летальном исходе у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 составили 99,3 пг/мл и 78,9 МЕ/мл, соответственно. В дерево классификации вошли следующие предикторы летального исхода: пороговые уровни маркеров апоптоза, количество коморбидных заболеваний и степень дыхательной недостаточности. Было выделено 5 терминальных узлов. Терминальные узлы 6 и 8 были отнесены к категории высокого риска летального исхода. Летальный исход на данных узлах наблюдался у 75,0% пациентов. На терминальном узле 3 летальный исход наблюдался у 8,1%, а на 7 терминальном узле не было ни одного случая летального исхода, и они были отнесены к категории низкого риска летального исхода. Чувствительность полученной модели составила 66,7%, специфичность 91,8%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 85,1% ( $p=0,044$ ). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости исследования маркеров апоптоза белков P53 и Bcl-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Предложенное дерево классификации может быть использовано как вспомогательный алгоритм для оптимизации персонализированной стратификации риска летального исхода у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** апоптоз, SARS-CoV-2, вирусная пневмония, летальный исход, прогноз.

**Для ссылки:** Хутаева К. А., Демидов А. А. Прогностическая значимость исследования уровней маркеров апоптоза – белков P53 и BCL-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 71–77. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).71-77.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF STUDYING THE LEVELS OF APOPTOSIS MARKERS, PROTEINS P53 AND BCL-2, IN ELDERLY PATIENTS WITH SARS-COV-2-CAUSED VIRAL PNEUMONIA

**KHUTAeva KARINA A.**, ORCID ID 0009-0008-7886-514X; Post-graduate student at the Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: khutaeva\_karina@mail.ru

**DEMIDOV ALEXEY A.**, ORCID ID 0000-0001-7179-5101, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: demidovfamily@rambler.ru

**Abstract. Introduction.** To date, the prognostic value has been proven for some laboratory biomarkers and biomarker panels for risk stratification in patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2. In studies related to the research in the leading pathogenetic mechanisms of COVID-19, much attention is paid to apoptosis and its markers, such as proteins P53 and BCL-2. **Aim:** To study the levels of P53 and Bcl-2 proteins and their prognostic significance in lethal outcomes among elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, hospitalized in an infectious hospital. **Materials and Methods.** For the period December 2021 – February 2022, in accordance with the inclusion criteria, a sample of 67 patients was formed from elderly patients (60-74 years old) hospitalized in the hospital of infectious diseases. During the follow-up, 18 patients (26.9 %) had fatal outcomes and 49 patients (73.1 %) had favorable outcomes. Biochemical markers of apoptosis, P53 and BCL-2, were detected using the enzyme immunoassay method. **Results and Discussion.** The analysis showed the presence of statistically significant differences when comparing the levels

of both proteins, P53 ( $p=0.001$ ) and BCL-2 ( $p=0.002$ ) in patients with favorable outcomes, compared to those with fatal outcomes. Threshold values of the P53 and BCL-2 proteins at the cut-off point in case of death of elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 were 99.3 pg/ml and 78.9 IU/ml, respectively. The classification tree includes the following lethality predictors: Threshold levels of apoptosis markers, the number of comorbid diseases, and the respiratory failure degree. Five terminal nodes were identified. Terminal nodes 6 and 8 were classified as high risk of death. Lethal outcomes were observed in 75.0 % of patients at these nodes. At terminal node 3, fatal outcome was observed in 8.1 % of patients, while there were no fatal outcomes at terminal node 7; therefore, both were classified as low-risk ones in terms of a fatal outcome. The sensitivity of the resulting model was 66.7 %, while its specificity was 91.8%. The total share of correct predictions made 85.1% among the subjects of this sample ( $p=0.044$ ). **Conclusions.** The data obtained indicate the prognostic significance of studying the apoptosis markers, i. e., proteins P53 and BCL-2, in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2. The classification tree proposed can be used as an auxiliary algorithm to optimize the personalized stratification of the lethality risk in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2.

**Keywords:** apoptosis, SARS-COV-2, viral pneumonia, lethality outcome, prognosis.

**For reference:** Khutaeva KA, Demidov AA. Prognostic significance of studying the levels of apoptosis markers, proteins P53 and BCL-2, in elderly patients with SARS-CoV-2-caused viral pneumonia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 71-77. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).71-77.

**Введение:** К настоящему времени установлена прогностическая ценность целого ряда лабораторных биомаркеров и панелей биомаркеров для стратификации риска у пациентов при вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2. Большая часть из них входит в стандарты обследования и активно используется в клинической практике, такие как С-реактивный белок, D-димер, прокальцитонин [1, 2]. Некоторые лабораторные биомаркеры не входят в стандарты клинической практики, но при этом к настоящему времени накопилась широкая база их доказанной высокой диагностической и прогностической ценности [3, 4]. При этом, несмотря на предложенное большое количество прогностических моделей исхода вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, они имеют ряд ограничений, чаще всего обусловленные особенностями изучаемой выборки, такими как возраст, гендерные, этнические, региональные и др. [5, 6, 7]. Дальнейшее накопление данных и поиск прогностических биомаркеров является, безусловно, актуальным в аспекте возникновения новых вспышек эпидемий, вызванных семейством коронавирусов.

Апоптоз – один из фундаментальных, сложных и активно изучаемых процессов, лежащих в основе функционирования организма, с важным терапевтическим потенциалом [8]. В исследованиях связанных с изучением ведущих патогенетических механизмов COVID-19 достаточно большое внимание уделяется процессу апоптоза. В ряде исследований связывают вызванную вирусом SARS-COV-2 лимфопению именно с апоптозом Т-клеток [9, 10]. Также предполагается, что SARS-CoV-2 может влиять на пути апоптоза для ослабления защитных сил организма [11].

Активно изучается модуляция иммунного ответа в разных органах и системах организма при COVID-19 во взаимосвязи с выраженностью апоптоза. Одним из белков “хранителем всей иммунной целостности”, имеющим решающее значение в контексте SARS-CoV-2 считают белок P53 [12, 13]. Он относится к проапоптотическим белкам и играет важную роль в процессе клеточного старения и опухолевой трансформации клеток [14, 15]. Bcl-2 напротив относится к антиапоптотическим белкам и принадлежит к одноименному семейству Bcl-2 (B-cell

lymphoma 2/B-клеточная лимфома 2) – медиаторам апоптоза [16, 17]. В своем исследовании Lorente L. с соавт. одними из первых в 2021 г. изучили уровень Bcl-2 в сыворотке крови и выявили наличие связи между низким уровнем Bcl-2 и смертностью у пациентов с COVID-19 [18].

**Цель исследования:** изучить уровни белков P53 и Bcl-2 и их прогностическую значимость при летальном исходе среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 госпитализированных в инфекционный госпиталь.

**Материал и методы.** В соответствии с критериями включения и исключения была сформирована выборка ( $n=67$ ) пациентов пожилого возраста из госпитализированных в инфекционный госпиталь за период декабрь 2021 года – март 2022 года с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован». Все пациенты за время госпитализации получили стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведение исследования было одобрено на заседании локального этического комитета (08.12.2021 г.).

За время наблюдения у 18 пациентов (26,9%) был зарегистрирован летальный исход и у 49 пациентов (73,1%) благоприятный исход. Общая клиническая характеристика обследуемых пациентов в зависимости от исхода представлена в *таблице 1*.

Критериям включения в исследование служили: возраст пациентов – пациенты пожилого возраста (60-74 года, согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ), диагноз при госпитализации «COVID-19, вирус идентифицирован». Критериями исключения из исследования были: наличие в анамнезе онкопатологии, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета (СД) 1 типа и табакокурения.

У пациентов, отобранных для проведения исследования анализировалось наличие коморбидной патологии и ее нозологические формы с учетом данных отечественной и зарубежной литературы влияющей на стратификацию риска степени тяжести и исхода заболевания у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2. Среди которых: СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП),

## Общая клиническая характеристика обследуемых пациентов в зависимости от исхода заболевания

Table 1

## General clinical characteristics of the patients examined, depending on the disease outcome

Показатель	Благоприятный исход, n=49	Летальный исход, n=18	P
Возраст, лет	63 [61–65]	67 [65–69]	0,002*
Пол:			
мужской, n (%)	16 (32,65)	10 (55,56)	0,088
женский, n (%)	33 (67,35)	8 (44,44)	
Длительность госпитализации, койко-дней	20 [14–24]	9 [3-14]	<0,001*
Индекс массы тела	29,0 [26,4–32,0]	31,0 [24,7–36,5]	0,424
Диастолическое артериальное давление, мм.рт. ст.	70 [65–90]	90 [79–95]	0,031*
Систолическое артериальное давление, мм.рт. ст.	130 [110–140]	148 [136–150]	0,011*
Частота сердечных сокращений, в минуту	75 [70–80]	85 [72–95]	0,024*
Частота дыхательных движений, в минуту	20 [18–23]	22 [20-26]	0,191
Степень дыхательной недостаточности (ДН):			<0,001*
ДН I, n (%)	26 (53,1)	2 (11,1)	
ДН II, n (%)	21 (42,8)	10 (55,6)	
ДН III, n (%)	2 (4,1)	6 (33,3)	
Степень изменений на КТ ОГК:			<0,001*
КТ <sub>2</sub> , n (%)	10 (20,4)	-	
КТ <sub>3</sub> , n (%)	35 (71,4)	9 (50)	
КТ <sub>4</sub> , n (%)	4 (8,2)	9 (50)	
Процент поражения легких по данным КТ ОГК, %	60 [50–70]	68 [51–84]	0,041*

\* – различия статистически значимы

артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ожирение, гепатит/цирроз и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) [19, 20, 21, 22].

Количество коморбидных заболеваний и их процентное распределение у обследуемых пациентов представлено в *таблице 2*.

Биохимические маркеры апоптоза - P53 и Bcl-2 определяли с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови по методикам, рекомендованным производителями с помощью тест-систем фирмы «BlueGene Biotech», Китай и «BenderMedSystems», Австрия.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия) и SPSS версия 26.0 (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия

нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Пороговое значение p-value было принято

Таблица 2

## Количество и процентное распределение коморбидных заболеваний в обследуемой группе пациентов

Table 2

## Number and percental distribution of comorbid diseases in the group of patients examined

Показатель	Благоприятный исход, n=49	Летальный исход, n=18	P
Количество коморбидных заболеваний, n	2 [2 – 3]	4 [2 – 5]	<0,001*
Коморбидные заболевания:			
СД 2 типа, n (%)	14 (28,6)	10 (55,6)	0,041*
ХБП, n (%)	2 (4,1)	3 (16,7)	0,116
АГ, n (%)	18 (36,7)	13 (72,2)	0,013*
ИБС, n (%)	20 (40,8)	10 (55,6)	0,406
ХСН, n (%)	12 (24,5)	9 (50,0)	0,046*
Ожирение, n (%)	20 (40,8)	11 (61,1)	0,173
Гепатит/цирроз, n (%)	4 (8,2)	1 (5,6)	1,000
ЦВБ, n (%)	12 (24,5)	8 (44,4)	0,114

\* – различия статистически значимы; процент пациентов с определенным коморбидным заболеванием вычислялся исходя из количества всех пациентов с данным коморбидным заболеванием у обследуемых пациентов

за  $\leq 0,05$ . Построение дерева решения для прогнозирования неблагоприятного исхода осуществлялось с помощью метода CHAID.

**Результаты.** Для достижения цели исследования на первом этапе нами были изучены и проанализированы уровни маркеров апоптоза – белков P53 и Bcl-2 в зависимости от исхода заболевания. Проведенный анализ показал наличие статистически значимых различий при сравнении уровня как белка P53 ( $p < 0,001$ ), так и белка Bcl-2 ( $p = 0,002$ ) у пациентов с благоприятным исходом по сравнению с пациентами с летальным исходом. Уровень белка P53 у пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше, чем у пациентов с благоприятным исходом и составил 135,1 [103,5–160,9] пг/мл против 89,4 [79,1–118,5] пг/мл. Уровень белка Bcl-2 у пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше, чем у пациентов с благоприятным исходом и составил 79,5 [71,2 – 89,4] МЕ/мл против 62,1 [53,7 – 76,1] МЕ/мл.

Далее нами были определены пороговые значения белков P53 и Bcl-2 в точке cut-off при летальном исходе. Пороговое значение уровня белка P53 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 99,3 пг/мл. Летальный исход прогнозировался при значении уровня белка P53 выше данной величины или равном ей. Площадь под ROC-кривой составила  $0,760 \pm 0,072$  с 95% Доверительным интервалом (ДИ): 0,619 – 0,901 (рис. 1). Полученная модель была

статистически значимой ( $p = 0,001$ ). Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 69,4%, соответственно.

Пороговое значение уровня белка Bcl-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 78,9 МЕ/мл. Летальный исход прогнозировался при значении уровня белка Bcl-2 выше данной величины или равном ей. Площадь под ROC-кривой составила  $0,752 \pm 0,073$  с 95% ДИ: 0,609 – 0,894 (рис. 2). Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,002$ ). Чувствительность и специфичность модели составили 66,7% и 79,6%, соответственно.

Полученные пороговые значения уровней маркеров апоптоза были переведены в бинарные значения (ниже порогового значения/выше или равно пороговому значению) и было разработано дерево классификации (методом CHAID) обследуемых пациентов по риску летального исхода в зависимости от значений предикторов.

В дерево классификации вошли следующие предикторы летального исхода: пороговые уровни маркеров апоптоза (P53, Bcl-2), количество коморбидной патологии и степень дыхательной недостаточности (ДН) (рис. 3).

В дереве классификаций были выделены 5 терминальных узлов:

- узел 6 – у пациентов с уровнем Bcl-2 равным или выше пороговых значений и количеством коморбидных заболеваний более или равно 3 вероятность

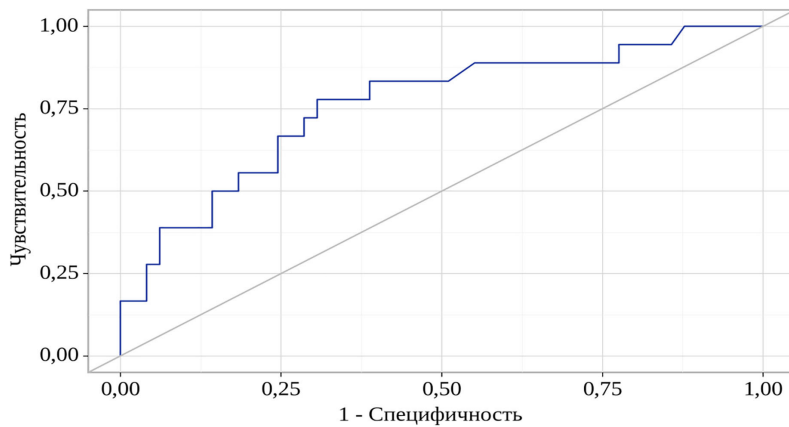


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от уровня белка P53  
Fig. 1. ROC-curve that characterizes the dependence of the lethality probability on the P53 protein levels

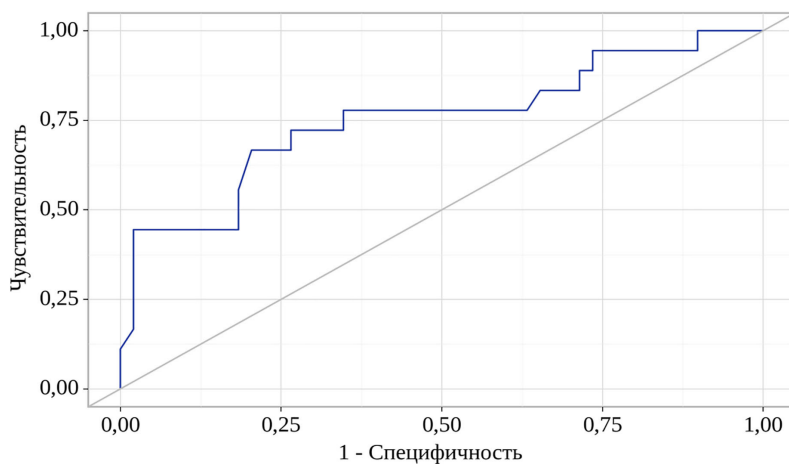


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от уровня белка BCL-2  
Fig. 2. ROC-curve that characterizes the dependence of the lethality probability on the BCL-2 protein levels

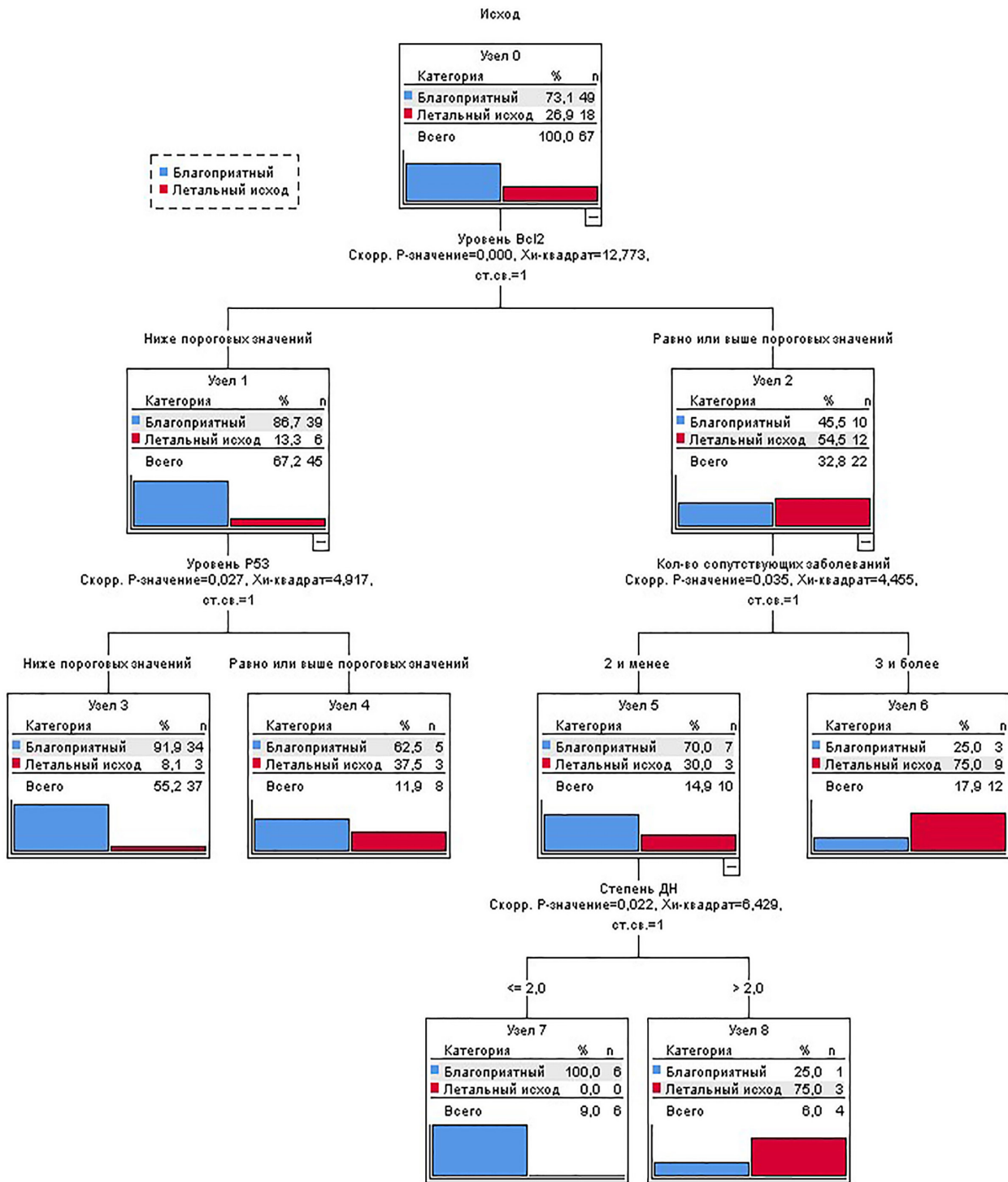


Рис. 3. Дерево классификации обследуемых по риску летального исхода в зависимости от значений предикторов – пороговых уровней маркеров апоптоза, количества коморбидной патологии и степени ДН.

Fig. 3. Classification tree of the subjects studied by the lethality risk, according to the values of predictors, i. e., threshold levels of apoptosis markers, the amount of comorbid pathologies, and the DN degree.

летального исхода в 2,8 раза (индекс 279,2%) превышала такую в общей выборке. Летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 75,0%;

- узел 8 – у пациентов с уровнем Bcl-2 равным или выше пороговых значений, количеством коморбидных заболеваний менее или равным 2 вероятность летального исхода также в 2,8 раза (индекс 279,2%) превышала такую в общей выборке.

Летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 75,0%;

- узел 4 – у пациентов с уровнем Bcl-2 ниже пороговых значений и уровнем P53 равным или выше пороговых значений вероятность летального исхода в 1,4 раза (индекс 139,6%) превышала такую в общей выборке. Летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 37,5%;

• узел 3 – у пациентов с уровнем Vcl-2 ниже пороговых значений и уровнем P53 ниже пороговых значений вероятность летального исхода в 0,3 раза (индекс 30,2%) превышала таковую в общей выборке. Летальный исход в этой подгруппе наблюдался у 8,1%;

• узел 7 – у пациентов с уровнем Vcl-2 при поступлении равным или выше пороговых значений, количеством коморбидных заболеваний менее или равным 2 и степенью ДН I-II не было ни одного случая летального исхода.

Терминальные узлы 6 и 8 были отнесены к категории высокого риска летального исхода. Так как на терминальном узле 3 летальный исход наблюдался у 8,1%, а на 7 терминальном узле не было ни одного случая летального исхода, они были отнесены к категории низкого риска летального исхода.

Чувствительность полученной модели составила 66,7%, специфичность – 91,8%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 85,1%. Модель была статистически значимой ( $p=0,044$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости исследования маркеров апоптоза - белков P53 и Vcl-2 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2. Пороговые значения белков P53 и Vcl-2 в точке cut-off при летальном исходе у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, составили 99,3 пг/мл и 78,9 МЕ/мл, соответственно. Предложенное дерево классификации может быть использовано как вспомогательный алгоритм для оптимизации персонализированной стратификации риска летального исхода у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease–2019 (COVID–19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87 (4): 281–286. DOI: 10.1007/s12098–020–03263–6
2. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID–19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 1875–1883. DOI: 10.1002/jmv.26050
3. Шувалова А.С., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. [и др.]. Уровень N–концевого предшественника натрийуретического пептида C–типа у пациентов с COVID–19 с артериальной гипертензией // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 1. – С.14–18. [Shuvalova AS, Prokofyeva TV, Polunina OS, et al. Uroven' N–kontsevevogo predshestvennika natriyureticheskogo peptida C–tipa u patsiyentov s COVID–19 s arterial'noy gipertenziyey [Level of N–terminal pro C–type natriuretic peptide in COVID–19 patients with arterial hypertension.]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of new medical technologies]. 2023; 30 (1): 14–18. (In Russ.)). DOI: 10.24412/1609–2163–2023–1–14–18
4. Battaglini D, Lopes–Pacheco M, Castro–Faria–Neto HC, et al. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID–19. *Front Immunol.* 2022; 13: 857573. DOI: 10.3389/fimmu.2022.857573
5. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Хапов И.В. [и др.]. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID–19 (обзор) // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, №1. – С.31–38. [Sokologorskij SV, Ovechkin AM, Hapov IV, et al. Faktory riska i metody prognozirovaniya klinicheskogo iskhoda COVID–19 (obzor) [Risk Factors of Severe Disease and Methods for Clinical Outcome Prediction in Patients with COVID–19 (Review)]. *Obshchaya reanimatologiya* [General reanimatology]. 2021; 28 (1): 16–31. (In Russ.)). DOI: 10.15360/1813–9779–2022–1–31–38
6. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID–19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144 (12): 1465–1474. DOI: 10.5858/arpa.2020–0471–SA
7. Хромушин В.А., Грачев Р.В., Борисова О.Н., и др. Анализ смертности населения Тульской области при хронической ишемической болезни сердца с COVID–19 в 2020–2021 годах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т. 16, № 1. – С.49–54. [Khromushin VA, Grachev RV, Borisova ON, et al. Analiz smertnosti naseleniya Tul'skoy oblasti pri khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa s COVID–19 v 2020–2021 godakh [Analysis of mortality of the population of the tula region at chronic coronary heart disease with COVID–19 in 2020–2021]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy: Elektronnoye izdaniye*. [Journal of new medical technologies: eEdition]. 2022; 16 (1): 49–54. (In Russ.)). DOI:10.24412/2075–4094–2022–1–1–7
8. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019; 39 (1): BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992
9. Niu J, Sareli C, Mayer D, et al. Lymphopenia as a Predictor for Adverse Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with COVID–19: A Single Center Retrospective Study of 4485 Cases. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 700. DOI: 10.3390/jcm11030700
10. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, et al. SARS–CoV–2–Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID–19. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716
11. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug–of–war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 558–570. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644
12. Agupitan AD, Neeson P, Williams S, et al. P53: A Guardian of Immunity Becomes its Saboteur through Mutation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (10): 3452. DOI:10.3390/ijms21103452
13. Saini S, Saini A, Thakur CJ, et al. Genome–wide Computational Prediction of miRNAs in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS–CoV–2) Revealed Target Genes Involved in Pulmonary Vasculature and Antiviral Innate Immunity. *Mol Biol Res Commun.* 2020; 9 (2): 83–91. DOI: 10.22099/mbr.2020.36507.1487
14. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Индуктор апоптоза – белок P53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С.186–190. [Chernysheva EN, Panova TN. Induktor apoptoza – belok P53 i insulinorezistentnost' pri metabolicheskom sindrome

- [Apoptosis inductor – protein P53 and insulin resistance in metabolic syndrome.]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2012; 2 (131): 186–190. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15264848
15. Vaddavalli PL, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends Genet.* 2022; 38 (6): 598–612. DOI: 10.1016/j.tig.2022.02.010
  16. Bruckheimer EM, Cho SH, Sarkiss M, et al. The Bcl-2 gene family and apoptosis. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 1998; 62: 75–105. DOI: 10.1007/BFb0102306
  17. Мухамбетова Г.Н., Полунина О.С., Воронина Л.П. [и др.]. Уровень маркеров апоптоза у пациентов с ишемической кардиомиопатией и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, осложненным хронической сердечной недостаточностью // *Современные проблемы науки и образования.* – 2019. – №3. – С.167. [Mukhambetova GN, Polunina OS, Voronina LP, et al. Uroven' markerov apoptoza u patsiyentov s ishemicheskoy kardiomiopatiyey i perenesennym v proshlom infarktom miokarda, oslozhnennymi khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The level of apoptosis markers in patients with ischemic cardiomyopathy and previous myocardial infarction complicated by congestive heart failure.]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019; 3: 167. (In Russ.).]
  18. Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, et al. Blood concentrations of proapoptotic sFas and antiapoptotic Bcl2 and COVID-19 patient mortality. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021; 21 (8): 837–844. DOI: 10.1080/14737159.2021.1941880
  19. Канорский С.Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2021. – Т. 28, № 1. – С.16–31. [Kanorskiy SG. COVID-19 i serdce: pryamoe i kosvennoe vliyanie [COVID-19 and the heart: direct and indirect impact]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2021; 28 (1): 16–31. (In Russ.).] DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1
  20. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. [и др.]. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2020. – Т. 29, № 3. – С.25–36. [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Iskhody u bol'nyh s tyazhelym techeniem COVID19, gospitalizirovannyh dlya respiratornoj podderzhki v otdeleniya reanimacii i intensivnoy terapii [Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacology and therapy]. 2020; 29 (3): 25–36. (In Russ.).] DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
  21. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (2): e16–e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
  22. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, et al. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit.* 2021; 35 (2): S530–S532. DOI: 10.1016/j.gaceta.2021.10.085