



Зміни концентрації sST2, активності мієлопероксидази та індукцибельної NO-синтази в сироватці крові та лімфоцитах як показник важкості перебігу захворювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та на тлі коронавірусної хвороби

*Ю. І. ФЕДЕВИЧ, Н. В. ДЕНИСЕНКО, У. О. ФОМЕНКО, О. Є. СКЛЯРОВА,
Є. Я. СКЛЯРОВ, Л. І. КОБИЛІНСЬКА*

КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів,
Україна*

E-mail: yuliiaamandybura@gmail.com

Резюме. Значне поширення коронавірусної хвороби (COVID-19) та її поліморфні клінічні прояви обумовлені системною запальною відповіддю, яка також відіграє важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії. Тому тяжкість і прогноз захворювання, а також ефективність лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією на тлі COVID-19 варто оцінювати за змінами концентрації sST2, активності мієлопероксидази та індукцибельної NO-синтази, що слугують біомаркерами запалення.

Мета роботи: проаналізувати прогностичну цінність визначення sST2, мієлопероксидази та індукцибельної NO-синтази у сироватці крові та лімфоцитах пацієнтів з АГ та на тлі коронавірусної інфекції.

Методи. Обстежено 2 групи пацієнтів: 1 група – 36 пацієнтів з АГ, які поступали до стаціонару з гіпертонічним кризом; 2 група – 35 пацієнтів з АГ та полісегментарною пневмонією на тлі COVID-19. Група контролю – 16 практично здорових осіб. Усім пацієнтам проводили антропометричне обстеження, біохімічний аналіз крові, ехокардіографію, визначення рівнів sST2, мієлопероксидази та iNO-синтази у сироватці крові та в лімфоцитах. Забір венозної крові проводили на 5 день після госпіталізації до стаціонару на тлі проведеного лікування згідно з чинними протоколами.

Результати. Виявлено зростання у сироватці крові вмісту sST2 у 2,4 раза при АГ та на тлі COVID-19 у 2,9 раза. Рівень мієлопероксидази зростає у сироватці крові в 2,5 раза при АГ та в 3,4 раза при коронавірусній хворобі. Активність індукцибельної NO-синтази в лімфоцитах зросла у 3,25 раза при АГ та в 4,3 раза при COVID-19. Встановлена позитивна кореляція між рівнем sST2 і розмірами лівого передсердя, лівого шлуночка та фракцією викиду в пацієнтів з АГ, у пацієнтів з АГ та COVID-19 – позитивна кореляція з віком.

Висновки. Рівні sST2, мієлопероксидази та iNOS є важливими маркерами важкості ураження серцево-судинної системи, а також при COVID-19.

У пацієнтів з АГ та COVID-19 спостерігали достовірне підвищення рівнів sST2, мієлопероксидази і iNOS порівняно з практично здоровими особами. Зазначено достовірне підвищення рівнів мієлопероксидази у пацієнтів з АГ без коронавірусної хвороби, що свідчить про доцільність використання її як високочутливого маркера системного запалення низької інтенсивності, зокрема при артеріальній гіпертензії, тому цей показник є перспективнішим у використанні, ніж С-реактивний протеїн.

Ключові слова: COVID-19, артеріальна гіпертензія, sST2, мієлопероксидаза, iNO-синтаза.

Changes in the concentration of sST2, activity of myeloperoxidase, and inducible NO-synthase in serum and lymphocytes as an indicator of disease severity in patients with arterial hypertension and against the background of coronavirus disease

Y. I. FEDEVYCH, N. V. DENYSENKO, U. O. FOMENKO,

H. E. SKLYAROVA, E. Y. SKLYAROV, L. I. KOBYLINSKA

Communal Noncommercial Enterprise of Lviv Regional Council

«Lviv regional clinical diagnostic center», Lviv, Ukraine

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

E-mail: yuliiamandybura@gmail.com

Abstract. The prevalence of COVID-19 and its polymorphic clinical manifestations are attributed to a systemic inflammatory response, which also plays a key role in the development of arterial hypertension (AH). The prognosis and effectiveness of treatment in patients with AH and COVID-19 should be assessed based on the levels of inflammatory biomarkers sST2, myeloperoxidase, and iNOS.

The aim of the work was to analyze the prognostic value sST2, myeloperoxidase and iNOS levels in the blood serum of patients with arterial hypertension (AH) and COVID-19.

Methods. 2 groups of patients were examined: group 1- 36 patients with AH and hypertensive crisis. Group 2 – 35 patients with AH and polysegmental pneumonia on the background of COVID-19. The control group – 16 practically healthy individuals. All patients underwent anthropometry, determination of biochemical blood tests, echocardiography, level of sST2, and activity of iNOS and MPO using ELISA in blood serum and lymphocytes.

Results. A 2.4-fold increase in sST2 content in blood serum was noted in AH and 2.9-fold in the background of COVID-19. The level of myeloperoxidase in blood serum increased 2.5 times in hypertension and 3.4 times in coronavirus disease. In lymphocytes, iNOS activity increased 3.25 times in hypertension and 4.3 times in COVID-19. sST2 level has a significant correlation with the size of the left atrium, left ventricle, and ejection fraction in patients with AH.

A positive correlation with age was noted in the group of patients with AH and COVID-19.

Conclusions. Levels of sST2, iNOS and myeloperoxidase are important markers of the severity of cardiovascular pathology, as well as in COVID-19 patients. In patients with arterial hypertension and in combination with COVID-19, a significant increase in the concentration of sST2, myeloperoxidase and iNOS was observed compared to practically healthy individuals. A significant elevation in myeloperoxidase levels has been noted in patients with AH without coronavirus disease, indicating the utility of its use as a highly sensi-

tive marker for low-intensity inflammation, particularly in arterial hypertension. This makes this marker more promising for use than C-reactive protein.

Key words: COVID-19, arterial hypertension, sST2, myeloperoxidase, iNOS.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) – інфекційне респіраторне захворювання, спричинене вірусом SARS-CoV-2, суттєво погіршує перебіг серцево-судинних захворювань. Індивідуальний клінічний перебіг і прогноз інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями досі залишається непередбачуваним [1, 2].

COVID-19 має широкий спектр проявів: від асимптомного перебігу до вкрай важкого. Патолофізіологія важкої форми COVID-19 пов'язана з розвитком «цитокінового шторму» та системної запальної відповіді, що призводить до ускладнень, серед яких, ймовірно, найважчим нереспіраторним проявом є несприятливий вплив на серцево-судинну систему. Тому важливим інструментом для швидкого виявлення прогресування захворювання та несприятливого прогнозу для серцево-судинної системи є оцінка специфічних запальних біомаркерів у пацієнтів з COVID-19, серед яких важливе прогностичне значення можуть мати зміни концентрації sST2, активності мієлопероксидази та індукцйбельної NO-синтази, що відіграють важливу роль у системному імунному запаленні у патогенезі COVID-19 [3–5].

З великого переліку прогностичних маркерів стану серцево-судинної системи, важливим є білок sST2, відомий як «soluble suppression of tumorigenicity 2». sST2 належить до родини рецепторів інтерлейкіну 1 (IL-1)/Toll-like, секретується макрофагами, фібробластами та бере участь у проліферації клітин [3]. sST2 слугує лігандом для IL-33, який здійснює антигіпертрофічну та антифібротичну дію. Зв'язування sST2 з IL-33 послаблює кардіопротекторні властивості останнього. Окрім цього, така взаємодія активує макрофаги, Th2 та сприяє запальним реакціям [3, 7]. Ймовірно, що система IL-33/ST2 відіграє важливу роль й у формуванні «цитокінового шторму» при COVID-19.

Враховуючи те, що підвищення рівня sST2 спостерігають при механічному розтягненні кардіоміоцитів, його розглядають як діагностичний біомаркер кардіального ремоделювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а також для прогнозу зниження фракції викиду в пацієнтів із серцевою недостатністю. Доведено, що у хворих на гіпертонічну хворобу, серцеву недостатність та у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) рівні sST2 у сироватці крові були вищими, ніж у тих, у кого не виявлена гіпертрофія лівого шлуночка [8–10]. До того ж, sST2 може вважатись одним з біомаркерів системної запальної відповіді і використовуватись при діагностиці коронавірусної хвороби [3, 11]. Його рівні у сироватці крові зростають відповідно до тяжкості перебігу COVID-19, а також корелюють зі смертністю від COVID-19 [11].

Мієлопероксидаза (МПО) – ензим суперсімейства гемових пероксидаз, що міститься в моноцитах, тканинних макрофагах і гранулоцитах, та вивільняється у позаклітинний простір при їх дегрануляції [14]. Попри те що МПО є невід'ємною складовою вродженої імунної відповіді, зростання її активності в крові пов'язують із системним запаленням, що лежить в основі широкого спектра патологій, таких як атеросклероз, серцево-судинні захворювання, а також COVID-19 [17, 18]. Продукти МПО реакції володіють проатерогенними властивостями, що призводить до зниження біодоступності NO, порушення вазореактивності та нестабільності атеросклеротичних бляшок [19, 20]. Тому МПО варто розглядати не лише як маркер запалення, але як і предиктор ендотеліальної дисфункції. Зокрема, важливою ланкою у розвитку ендотеліальної дисфункції при коронавірусній хворобі є формування так званих нейтрофільних позаклітинних пасток (NET), до утворення яких активно залучена МПО. Доведено, що нейтрофіли у пацієнтів з повною відсутністю МПО не здатні утворювати NET [21].

Індуцибельна NO-синтаза (iNOS) є однією з трьох ізоформ NO-синтази, які продукують нітроген оксид (NO) та представлені в клітинах серцево-судинної системи. На відміну від конститутивних ізоформ NO-синтаз (нейрональної та ендотеліальної), iNOS виробляє більші кількості нітроген оксиду упродовж годин або навіть днів після активації, підтримуючи його високі концентрації у сироватці крові, від чого потенційно залежать її прозапальні ефекти [22, 23]. Низькі концентрації нітроген оксиду викликають розслаблення гладких м'язів, вазодилатацію, адекватну агрегацію тромбоцитів, тоді як високі концентрації NO чинять цитотоксичний і проатерогенний вплив через взаємодію з супероксидним аніоном, з подальшою інактивацією антипротеїназ та активацією матиксних металопротеїназ [22]. Втрата позаклітинного матриксу міокарда є однією з причин ремоделювання лівого шлуночка, а ушкодження клітин ендотелію займає важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії [18]. Крім того, нітроген оксид відіграє критичну роль у патогенезі системної гіпоксемії та ендотеліальної дисфункції при COVID-19, незалежно від порушення дифузії кисню в альвеолах [24, 25]. У легенях iNOS-залежна продукція нітрогену оксиду, ймовірно, сприяє деструкції альвеолярних стінок та емфіземі [25].

Зміни рівнів sST2 й активності мієлопероксидази та iNOS у вищеописаних процесах є частково відомими у сироватці крові, проте ще не досліджувались у лімфоцитах, які, власне, і є продуцентами цих біомаркерів, тому вивчення цього питання має значну прогностичну цінність.

Мета дослідження: проаналізувати зміни концентрації sST2, активності мієлопероксидази та індуцибельної NO-синтази у сироватці крові та лімфоцитах у пацієнтів з АГ на тлі коронавірусної інфекції.

Матеріали та методи. Обстежено 2 групи пацієнтів, які проходили лікування на базі лікарні святого Пантелеймона (КНП «1 ТМО» м. Львова): 1 група – 36 пацієнтів з АГ, які поступали до стаціонару з гіпертонічним кризом; 2 група – 35 пацієнтів з АГ та полісегментарною пневмонією на тлі COVID-19. Групу контролю становило 16 практично здорових осіб.

Забір венозної крові проводили на 5 день після госпіталізації до стаціонару на тлі проведеного лікування згідно з чинними протоколами («Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», 2022), а також пацієнти отримували антигіпертензивні медикаменти. АГ підтверджували в пацієнтів з АГ вище 140/90 мм рт. ст. та з раніше встановленим діагнозом, які перебували на антигіпертензивній терапії згідно з Європейськими рекомендаціями. Діагноз COVID-19 встановлювали отриманням позитивних результатів при аналізі змивів з рото- та носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції та проведенням рентгенографії та/або комп'ютерної томографії органів грудної клітки для підтвердження діагнозу ковід-пневмонії.

Перед початком обстеження всі особи підписували добровільну згоду пацієнта на участь у дослідженні, яка була затверджена комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10 від 20.12.2021; протокол № 8 від 26.09.2022).

Усі пацієнти проходили такі обстеження: антропометрію, розширений біохімічний аналіз крові, коагулограму, ехокардіографію (ЕхоКГ). Лімфоцити ізолювали з цільної крові у градієнті густини фіколу. У сироватці крові і лімфоцитах визначення концентрації sST2 за допомогою набору для імуноферментного аналізу (SimpleStep ELISA® kit, Abcam, Cambridge, UK) та визначення активності МПО з використанням набору для колориметричного визначення (SimpleStep ELISA® kit, Abcam, Cambridge, UK). Активність iNOS визначали в лімфоцитах за методом Раваєвої [26].

Статистичну обробку результатів дослідження проведено за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel (2010) та GraphPad Prism 6. Результати були представлені у вигляді середніх величин з се-

реднім квадратичним відхиленням та медіани і процентилям, залежно від правильності розподілу, яка була визначена за допомогою правила трьох сигм. Для встановлення достовірності міжгрупової різниці були використані такі методи: t-критерій Стьюдента, U-критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона, H-критерій Краскела-Уолліса та критерій кореляції Пірсона. Рівень достовірності оцінювали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При порівнянні показників пацієнтів двох основних груп не було знайдено достовірної різниці за гендерними, віковими, антропометричними ознаками, показниками АТ і частотою серцевих скорочень (табл. 1), проте знайдені зміни при порівнянні з особами групи контролю. Рівень сатурації (SpO₂) був достовірно нижчим у пацієнтів з АГ і COVID-19 порівняно з хворими групи 1 ($p < 0,05$), внаслідок ураження легень на фоні COVID-19, тому пацієнти отримували кисневу терапію.

Таблиця 1

Вміст С-реактивного білка (mg/L), гаптоглобіну (mg/L) та церулоплазміну (mg/L) у крові експериментальних тварин після імплантації хірургічних сіток без покриття та з покриттям на основі танталу та його похідних

Показники	Контрольна група Практично здорові особи (n = 16)	Група 1 Пацієнти з АГ (n = 36)	Група 2 Пацієнти з АГ та COVID-19 (n = 35)	P-value
Вік, років	41,4 ± 5,1 6	69,5 ± 9,4	70,2 ± 12,5	K-1 < 0,01 K-2 < 0,01 > 0,05
ІМТ, кг/м ²	26,9 ± 3,6	30,5 ± 4,2	30,5 ± 5,5	K-1 < 0,01 K-2 < 0,05 > 0,05
АТ систолічний, мм рт. ст.	118,1 ± 8,1	148,7 ± 24,0	143,0 ± 23,1	K-1 < 0,01 K-2 < 0,01 > 0,05
АТ діастолічний, мм рт. ст.	73,8 ± 8,3	89,1 ± 13,8	86,9 ± 12,7	K-1 < 0,01 K-2 < 0,01 > 0,05
ЧСС, ударів/Хвилину	74,0 ± 5,6	89,9 ± 19,8	84,9 ± 10,5	K-1 < 0,01 K-2 < 0,01 > 0,05
SpO ₂ , %	98,1 ± 0,7	97,3 ± 1,0	89,4 ± 2,3	K-1 < 0,01 K-2 < 0,01 < 0,05

Абревіатури: АТ – артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЧСС – частота серцевих скорочень; SpO₂ – сатурація; K-1, K-2 – порівняння пацієнтів контрольної групи з групами 1 та 2 відповідно.

За результатами лабораторних обстежень, у пацієнтів 1-ї та 2-ї обстежуваних груп рівні глюкози, креатиніну, сечовини і С-реактивного протеїну (СРП) були достовірно вищими порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), проте ці показники не мали достовірної різниці при порівнянні результатів 1-ї та 2-ї груп між собою (табл. 2). Рівні АСТ та АЛТ не мали прогностичного значення у жодній з груп пацієнтів.

Рівень концентрації sST2 був найвищим у сироватці крові групи пацієнтів з АГ та COVID-19 (24,71 ± 6,27 нг/мл). У пацієнтів з АГ він становив 20,35 ± 8,26 нг/мл, у групі контролю – 8,57 ± 2,6 нг/мл ($p < 0,01$ при порівнянні за H-критерієм Краскела-Уолліса). У лімфотицах рівень sST2 зростав при АГ у 3,8 раза та при гіпертонічній хворобі на тлі COVID-19 – у 4,1 раза (рис. 1).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика даних лабораторних обстежень у пацієнтів з АГ та COVID-19

Показники	Контрольна група Практично здорові особи (n = 16)	Група 1 Пацієнти з АГ (n = 36)	Група 2 Пацієнти з АГ та COVID-19 (n = 35)	P-value
Глюкоза, ммоль/л	4,4 ± 0,6	6,3 (4,3; 9,7)	6,4 (5,4; 9,3)	K-1 < 0,05 K-2 < 0,01 > 0,05
АЛТ, од/л	28,9 ± 6,2	30, 18,8 (13,0; 31,0)	33,1 (16,6; 62,5)	K-1 > 0,05 K-2 > 0,05 > 0,05
АСТ, од/л	25,8 ± 5,8	25,1 (15,4; 31,0)	29,0 (23,8; 52,0)	K-1 > 0,05 K-2 > 0,05 > 0,05
Креатинін, мкмоль/л	81,3 ± 9,5	116,8 ± 26,9	122,6 ± 35,5	K-1 < 0,01 K-2 < 0,01 > 0,05
Сечовина, ммоль/л	6,8 ± 1,0	8,9 ± 2,9	9,1 (7,3; 17,9)	K-1 < 0,01 K-2 < 0,01 > 0,05
СРП, мг/мл	3,0 ± 1,4	23,4 (7,5; 76,1) (n = 6)	36,0 (15,0; 56,2) (n = 15)	K-1 < 0,01 K-2 < 0,01 > 0,05

Абревіатури: АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; СРП – С-реактивний протеїн; К-1, К-2 – порівняння пацієнтів контрольної групи з групами 1 та 2 відповідно.

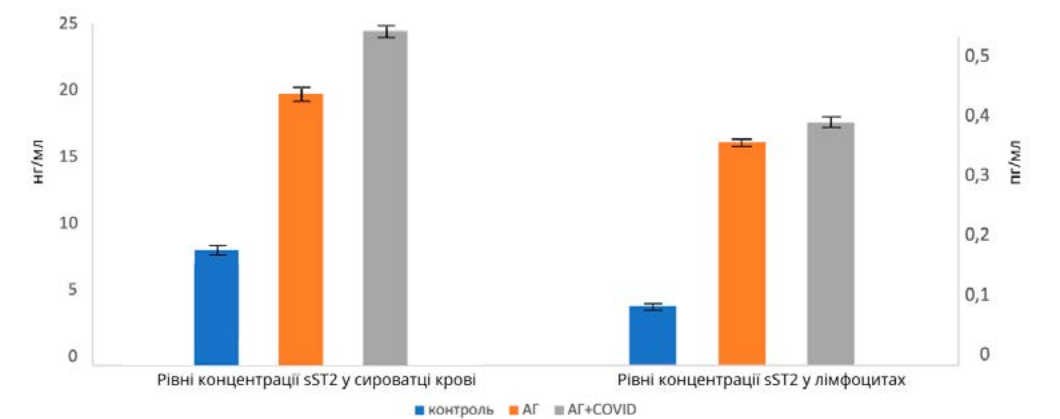


Рис. 1. Порівняльна характеристика рівня концентрації sST2 у сироватці крові та у лімфоцитах у обстежених групах пацієнтів

Збільшення концентрації sST2 у сироватці крові пацієнтів сприяє активації апоптозу в кардіоміоцитах та посилює синтез колагену в фібробластах, що призводить до кардіального фіброзу, гіпертрофії кардіоміоцитів і погіршення систолічної контрактильності лівого та правого шлуночків [24, 27]. Крім того, підвищення рівня sST2 слугує маркером системного запалення та ендотеліальної дисфункції і при COVID-19 [13, 28]. Рівні sST2 у сироватці крові зростають відповідно до тяжкості перебігу COVID-19, а також корелюють з частотою серцево-судинної патології у пацієнтів з коронавірусною хворобою.

У пацієнтів двох основних досліджуваних груп рівень активності МПО був достовірно вищим порівняно з особами контрольної групи, у пацієнтів з гіпертонічною хворобою він підвищився в сироватці крові в 2,5 раза ($p < 0,01$), а при коронавірусній хворобі у поєднанні з АГ – у 3,4 рази ($p < 0,01$) (рис. 2). Зростання активності МПО у сироватці крові проявляється вже у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та підвищеним серцево-судинним ризиком [27]. Це пов'язують із системним запаленням низької інтенсивності та оксидативним стресом [27, 31]. У пацієнтів з АГ на тлі COVID-19 також простежували взаємозв'язок між рівнем МПО і важкістю перебігу захворювання. Саме в пацієнтів з COVID-19, які потребували лікування в умовах відділення інтенсивної терапії, рівень МПО був найвищим. Ці висновки свідчать про те, що мієлопероксидаза може слугувати високочутливим біомаркером системного запалення навіть низького рівня інтенсивності, як при артеріальній гіпертензії, а також корелювати з важкістю перебігу захворювання, як при COVID-19.

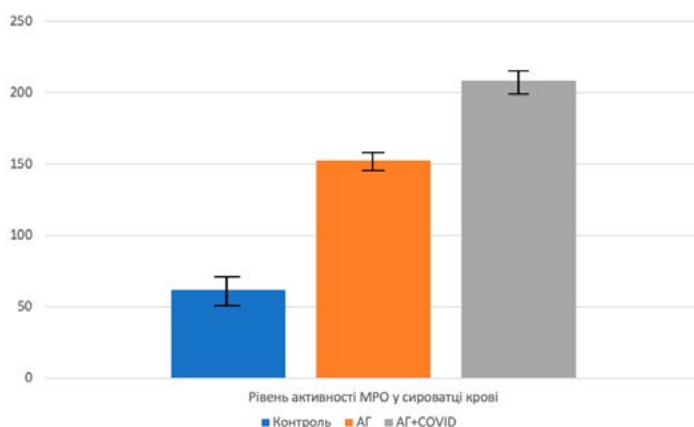


Рис. 2. Порівняльна характеристика рівнів активності МПО у сироватці крові в обстежених групах пацієнтів

У лімфоцитах активність iNOS зросла в 3,25 раза – у групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією та в 4,3 раза – при АГ на тлі COVID-19 (рис. 3). Згідно з отриманими результатами, у практично здорових осіб фіксували мінімальні значення активності iNOS, що відповідає даним літератури [22, 30]. Проте при тривалому підвищенні АТ активність цього показника достовірно зростала і корелювала з розвитком ендотеліальної дисфункції, а в разі розвитку COVID-пневмонії показники активності iNOS зростали ще більшою мірою, що супроводжувалось полісегментарним двостороннім ураженням і прогресуванням гіпоксемії, цитотоксичним та прокоагулянтним впливом. Отже, COVID-пневмонія різко погіршує загальний стан та прогноз пацієнтів з АГ.

При дослідженні кореляційних зв'язків встановлено, що рівень sST2 корелює з розмірами лівого передсердя ($r = 0,644$; $p < 0,05$), лівого шлуночка ($r = 0,643$; $p < 0,05$) і фракцією викиду ($r = -0,752$; $p < 0,01$) у пацієнтів з АГ, тоді як у групі пацієнтів з АГ та COVID-19 була відмічена позитивна кореляція з віком ($r = 0,521$; $p < 0,05$) (рис. 4–6). Отже, рівень sST2 був пов'язаний з органічними змінами міокарда, характерними для АГ, які мають вагоме значення при формуванні серцевої недостатності, асоційованої з віковими змінами.

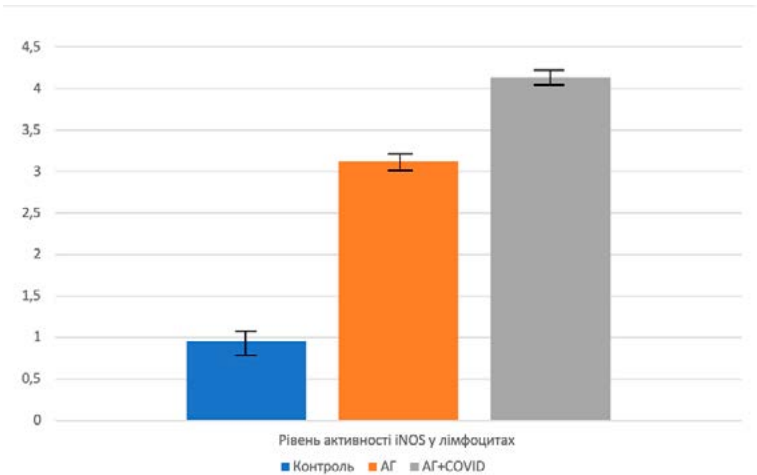


Рис. 3. Порівняльна характеристика рівня активності iNOS у лімфоцитах в обстежених групах пацієнтів

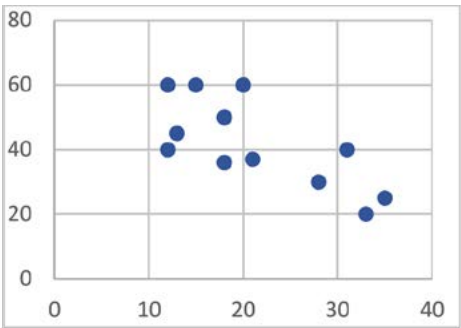


Рис. 4. Кореляційний зв'язок рівня sST2 і фракції викиду в пацієнтів з АГ ($r = -0,752$; $p < 0,01$)

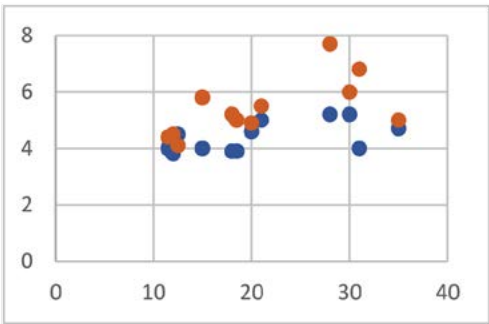


Рис. 5. Кореляційний зв'язок рівня sST2 з розмірами лівого передсердя (ЛП) і лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів з АГ ($r = -0,752$; $p < 0,01$)

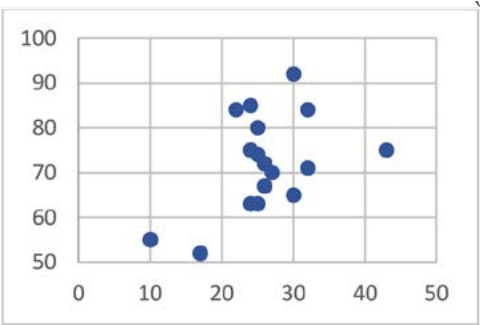


Рис. 6. Кореляційний зв'язок рівня sST2 з віком у пацієнтів з АГ та COVID-19 ($r = 0,521$; $p < 0,05$)

Отже, встановлено, що рівень sST2, активність мієлопероксидази та iNOS у сироватці крові та лімфоцитах є важливими показниками запалення при COVID-19 і маркерами важкості ураження в пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. У пацієнтів з АГ і на тлі COVID-19 виявлено достовірне підвищення концентрації sST2, мієлопероксидази та iNOS порівняно з кон-

тролем, проте варто зазначити, що наявність COVID-19 не сприяла появі достовірно вищих значень цих показників порівняно з групою осіб з АГ, що пов'язано зі системним запаленням, яке є спільною патогенетичною ланкою перебігу цих захворювань. Рівні мієлопероксидази можуть використовуватись як високочутливий біомаркер системного запалення навіть низького рівня інтенсивності, як при артеріальній гіпертензії, а також корелювати з важкістю перебігу захворювання, як при COVID-19. Артеріальна гіпертензія за наявності коронавірусної пневмонії супроводжується переважанням активності iNOS у лімфоцитах периферичної крові, що зумовлено ступенем ураження легень та ендотеліальною дисфункцією. Виявлено, що зростання рівня sST2 у сироватці крові пацієнтів асоційоване з віком і розвитком фіброзу міокарда, збільшенням розмірів лівих камер серця та зниженням фракції викиду.

ПОСИЛАННЯ

1. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Sabioni LR, Tibirica E, Lamas CC, Amorim GD, De Lorenzo A. Systemic microvascular dysfunction in COVID-19. *Am J Cardiovasc Dis*. 2020 Oct 15;10(4):386–91. Ragusa R, Basta G, Del Turco S, Caselli C. A possible role for ST2 as prognostic biomarker for COVID-19. *Vascul Pharmacol*. 2021;138:106857. doi: 10.1016/j.vph.2021.106857.
3. Radu-Stefan Miftode, Antoniu Octavian Petris, Viviana Onofrei Aursulesei, Corina Cianga, Irina-Iuliana Costache, Ovidiu Mitu, Ionela-Larisa Miftode, Ionela-Lăcrămioara Serban. The Novel Perspectives Opened by ST2 in the Pandemic: A Review of Its Role in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Heart Failure and COVID-19. *Diagnostics* vol. 11 issue 2. 2021; 2075-4418. doi:10.3390/diagnostics11020175 Edoardo Sciatti.
4. Kargapolova Y., Geißen S., Zheng R., Baldus S., Winkels H., Adam M. The Enzymatic and Non-Enzymatic Function of Myeloperoxidase (MPO) in Inflammatory Communication. *MDPI and ACS Style* 2021, 10, 562. doi: 10.3390/antiox10040562.
5. Jani VP, Munoz CJ, Govender K, Williams AT, Cabrales P. Implications of microvascular dysfunction and nitric oxide mediated inflammation in severe COVID-19 infection. *Am J Med Sci*. 2022 Sep;364(3):251-256. doi: 10.1016/j.amjms.2022.04.015.
6. Anna Merlo, Claudio Scangiuzzi, Raul Limonta, Mauro Gori, Emilia D'Elia, Alberto Aimo, et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 2077-0383. doi: 10.3390/jcm12123970.
7. Luca Marino, Antonio Concistrè, Marianna Suppa, Gioacchino Galardo, Antonello Rosa, Giuliano Bertazzoni, et al. Prognostic Role of sST2 in Acute Heart Failure and COVID-19 Infection—A Narrative Review on Pathophysiology and Clinical Prospective. 2022; 1422-0067. doi: 10.3390/ijms23158230.
8. Manuela Lotierzo, Anne Marie Dupuy, Eran Kalmanovich, François Roubille, Jean Paul Cristol. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clinica Chimica Acta* Vol. 501, Feb 2020, 120-130. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.029.
9. Rabkin S. W., Tang J. K. K. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev* 26, 799–812 (2021). doi: 10.1007/s10741-020-09913-3.
10. Jianhong Sun, Yuanwei Xu, Yang Wu, Jiayu Sun, Geng Yin, Yucheng Chen, et al. The diagnostic value of sST2 for myocardial fibrosis in idiopathic inflammatory myopathies in subclinical stage of cardiac involvement. *Rheumatology*, Volume 63, Issue 4, April 2024, Pages 1172–1179. doi: 10.1093/rheumatology/kead182.
11. Park M., Hur M., Kim H., Lee C. H., Lee J. H., Kim H. W., et al. Soluble ST2 as a Useful Biomarker for Predicting Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients. *Diagnostics* 2023, 13, 259. doi: 10.3390/diagnostics13020259.
12. Hongyu Li, Kai Sun, Ruiping Zhao, Jiang Hu, Zhiru Hao, Fei Wang, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Front. Biosci. (Schol Ed)* 2018, 10(1), 185–196. doi: org/10.2741/S508.
13. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(10):1205–1210. doi:10.17219/acem/126049.
14. Ndrepepa G. Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2019 Jun;493:36-51. doi: 10.1016/j.cca.2019.02.022.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
16. Chen Q., Chen S., Dai Y. et al. Serum MPO levels and activities are associated with angiographic coronary atherosclerotic plaque progression in type 2 diabetic patients. *BMC Cardiovasc Disord* 22, 496 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02953-7>.

17. Junpei Li, Tianyu Cao, Yaping Wei, Nan Zhang, Ziyi Zhou, Zhuo Wang, et al. A Review of Novel Cardiac Biomarkers in Acute or Chronic Cardiovascular Diseases: The Role of Soluble ST2, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Myeloperoxidase and Procalcitonin. *Hindawi Disease Markers* 2021;6258865,10.doi: 10.1155/2021/6258865.
18. Buljubasic D., Drenjancevic I., Kibel A., Zibar L., Vizjak V., Mandic, et al. Myeloperoxidase (MPO) and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as inflammatory biomarkers of endothelial and leukocyte activation in overweight hypertensive patients. *Arterial hypertension*, 2021, 25 (1), 15–21. doi: 10.5603/AH.a2021.0003.
19. Che Wang, Qingmin Li, Honghui Yang, Chuanyu Gao, Qiubo Du, Caili Zhang, et al. MMP9, CXCR1, TLR6, and MPO participant in the progression of coronary artery disease. *Journal of cellular physiology*, 12 Feb; 2020. doi: 10.1002/jcp.29485.
20. Tangeten C., Zouaoui Boudjeltia K., Delporte C., Van Antwerpen P., Korpak K. Unexpected Role of MPO-Oxidized LDLs in Atherosclerosis: In between Inflammation and Its Resolution. *MDPI and ACS Style*, 2022, 11, 874. doi: 10.3390/antiox11050874.
21. Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG. Myeloperoxidase: Regulation of Neutrophil Function and Target for Therapy. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Nov 21;11(11):2302. doi: 10.3390/antiox11112302.
22. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*. 2020 Jan;40(1):158–189. doi: 10.1002/med.21599.
23. Wilmes V, Kur IM, Weigert A, Verhoff MA, Gradhand E, Kauferstein S. iNOS expressing macrophages co-localize with nitrotyrosine staining after myocardial infarction in humans. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 30;10:1104019. doi: 10.3389/fcvm.2023.1104019.
24. Rajendran R, Chathambath A, Al-Sehemi AG, Pannipara M, Unnikrishnan MK, Aleya L, et al. Critical role of nitric oxide in impeding COVID-19 transmission and prevention: a promising possibility. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Jun;29(26):38657–38672. doi: 10.1007/s11356-022-19148-4.
25. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carriero V, Högman M. Nitric oxide's physiologic effects and potential as a therapeutic agent against COVID-19. *J Breath Res*. 2020 Dec 5;15(1):014001. doi: 10.1088/1752-7163/abc302.
26. Раваева МЮ, Чун ЕН. Изменение активности системы синтеза оксида азота под действием низкоинтенсивного миллиметрового излучения // Ученые зап. Таврич. нац. ун-та имени В. И. Вернадского. Сер.: Биология, химия. 2011; 24 (4): 201–210.
27. Buljubasic D., Drenjancevic I., Kibel A., Zibar L., Vizjak V., Mandic, et al. Myeloperoxidase (MPO) and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as inflammatory biomarkers of endothelial and leukocyte activation in overweight hypertensive patients. *Arterial hypertension*, 2021, 25 (1), 15–21. doi: 10.5603/AH.a2021.0003.
28. Giuseppe Vergaro, Francesco Gentile, Alberto Aimo, James L. Januzzi Jr, A. Mark Richards, Carolyn S. P. Lam, et al. Circulating levels and prognostic cut-offs of sST2, hs-cTnT, and NT-proBNP in women vs. men with chronic heart failure. *ESC Heart Failure* 2022; 9: 2084–209. doi:10.1002/ehf2.13883.
29. Li M., Duan L., Cai Y., et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 20, 49 (2021). doi: 10.1186/s12933-021-01244-3.
30. Xing J, Liu J, Geng T. Predictive values of sST2 and IL-33 for heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Experimental Biology and Medicine*. 2021;246(23):2480-2486. doi:10.1177/15353702211034144.
31. Kathryn Wolhuter, Stephanie M. Y. Kong, Christopher P. Stanley, Jason C. Kovacic. The Role of Oxidants in Percutaneous Coronary Intervention-Induced Endothelial Dysfunction: Can We Harness Redox Signaling to Improve Clinical Outcomes? *Antioxidants & redox signaling* 38.13 (2023):1022-1040. doi: 10.1089/ars.2022.0204.