

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

О. А. Радаева¹✉, А. С. Симбирцев², Ю. А. Костина¹, М. С. Искандярова¹, Е. В. Негоднова¹, С. В. Машнина¹, В. В. Еремеев¹, К. А. Красноглазова¹, И. О. Бабушкин¹

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на большое число исследований, посвященных количественным характеристикам цитокинового профиля пациентов с различными заболеваниями, нет точных референсных интервалов. Не менее важно, что ограничено число работ, анализирующих циркадианные ритмы синтеза цитокинов у лиц с артериальной гипертензией. Целью работы было проанализировать особенности циркадианных ритмов содержания цитокинов (IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR) в крови пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией II стадии и выделить патогенетически значимые особенности, сформированные после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Проводили забор крови в 7.00–8.00, 12.00–13.00, 19.00–20.00.00, 00.00–1.00 для определения иммуноферментным методом уровней IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR в течение трех суток у 18 пациентов (56 (95% ДИ (54–69) лет) с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Полученные данные демонстрируют изменения циркадианных ритмов содержания цитокинов в периферической крови у пациентов в зависимости от наличия ЭАГ, а также их дополнительное искажение в постковидном периоде, что в значимом проценте случаев имеет стойкий характер с сохранением более шести месяцев в виде снижения содержания IL18 BP ($p < 0,001$), двукратного увеличения sLIFr и MCSF ($p < 0,001$) в 18.00. Определена достоверная связь между циркадианными ритмами содержания sLIFr в крови и изменением уровня систолического АД с формированием патологического ритма с ростом АД в ночное время (Найт-пикер) у лиц с ЭАГ в постковидном периоде. Полученные фундаментальные данные открывают перспективы для новых исследований иммунопатогенеза постковидного периода у лиц с гипертензией с учетом циркадианных ритмов содержания цитокинов в крови.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, LIF, sLIFr, M-CSF, циркадианные ритмы

Финансирование: поддержано грантом РНФ «Анализ изменения циркадианных ритмов синтеза цитокинов в крови пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией как предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений», № 23-25-00147.

Вклад авторов: О. А. Радаева — дизайн исследования, анализ результатов, оформление рукописи; А. С. Симбирцев — формулирование цели исследования, редактирование; Ю. А. Костина — лабораторные исследования, оформление рукописи; М. С. Искандярова — работа с литературой, редактирование; Е. В. Негоднова — работа с литературой, наблюдение за пациентами; С. В. Машнина, К. А. Красноглазова, И. О. Бабушкин — статистическая обработка данных; В. В. Еремеев — редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева (протокол № 12 от 14 декабря 2008 г., протокол № 85 от 27 мая 2020 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Получение биологического материала (кровь) произведено с учетом положений Хельсинкской декларации ВМА (2013 г.), протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999) и дополнительного протокола к Конвенции по правам человека и биомедицине в области биомедицинских исследований (2005).

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Александровна Радаева
ул. Ульянова, д. 26а, г. Саранск, 430032, Россия; radaevamed@mail.ru

Статья получена: 29.11.2023 **Статья принята к печати:** 14.12.2023 **Опубликована онлайн:** 31.12.2023

DOI: 10.24075/vrgmu.2023.056

ALTERED CIRCADIAN EXPRESSION OF CYTOKINES IN BLOOD OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION FOLLOWING COVID-19

Radaeva OA¹✉, Simbirtsev AS², Kostina YuA¹, Iskandiarova MS¹, Negodnova EV¹, Mashnina SV¹, Ereemeev VV¹, Krasnoglazova KA¹, Babushkin IO¹

¹ National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

² State Research and Development Institute of High Purity Biologicals of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

In spite of a vast number of trials devoted to quantitative characteristics of the cytokine profile in patients with various diseases, no exact reference intervals are presented. It is just as important that there is a limited number of trials analyzing circadian rhythms of cytokine synthesis in patients with arterial hypertension. The purpose of the work was to analyze the characteristics of circadian rhythms of cytokines (IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR) in patients with Grade II essential arterial hypertension, and to detect pathogenetically significant characteristics developed following Covid-19. Blood samples were taken at 7.00–8.00, 12.00–13.00, 19.00–20.00.00, 00.00–1.00 to determine the levels of IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR in 18 patients (56 (95% CI (54–69) years) with essential arterial hypertension (EAH) within three days prior to and following Covid-19. For this, the immunoenzyme method was used. The obtained data demonstrated altered circadian expression of cytokines in the peripheral blood of patients with essential hypertension depending on whether they have EAH or not, and their additional distortion following Covid-19, which is stable in the majority of cases. It is preserved for six months as low IL18 BP ($p < 0,001$), and twofold increase of sLIFr and MCSF ($p < 0,001$) at 18.00. A significant association is determined between the circadian rhythms of sLIFr and altered systolic BP resulting in the abnormal rhythm with BP rise at night (night peaker) in patients with EAH following COVID-19. The obtained fundamental data offer prospects for new research of immunopathogenesis following COVID-19 in patients with hypertension taking into account circadian rhythms of cytokines in the blood.

Keywords: essential hypertension, LIF, sLIFr, M-CSF, circadian rhythms

Funding: supported by the grant of the Russian Science Foundation 'Analysis of altered circadian expression of cytokines in blood of patients with essential hypertension as predictor of cardiovascular complications', № 23-25-00147.

Author contribution: Radaeva OA — trial design, analysis of results, preparation of a manuscript; Simbirtsev AS — stating the purpose of the trial, editing; Kostina YuA — lab research, preparation of a manuscript; Iskandiarova MS — working with literature, editing; Negodnova EV — working with literature, surveillance over patients; Mashnina SV, Krasnoglazova KA, Babushkin IO — statistical treatment of data; Ereemeev VV — editing.

Compliance with ethical standards: The trial was approved by the Ethics Committee of the National Research Mordovia State University (protocol № 12 as of December 14, 2008, protocol № 85 as of May 27, 2020). All patients signed a voluntary informed consent form. Biological sample (blood) was obtained in accordance with the provisions of Declaration of Helsinki of BMA (2013), protocol of Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Biomedicine (1999) and additional protocol to Convention for the Protection of Human Rights and Biomedicine in the area of biomedical research (2005).

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga A. Radaeva
Ulyanova, d. 26a, Saransk, 430032, Russia; radaevamed@mail.ru

Received: 29.11.2023 **Accepted:** 14.12.2023 **Published online:** 31.12.2023

DOI: 10.24075/brsmu.2023.056

Исследования, посвященные изучению роли цитокинов в аспекте особенностей постковидного периода, актуальны, так как в период пандемии получен большой объем знаний об изменении этого звена иммунного регулирования при COVID-19, и восстановление происходит длительно, включая как ранний, так и поздний период реконвалесценции. При этом вирус-опосредованные изменения цитокинового звена, в связи с их полиорганными эффектами действия, в постковидном периоде могут определять модификацию патогенеза заболеваний неинфекционной природы, в том числе у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). Важно отметить, что, несмотря на большое число исследований, посвященных количественным характеристикам цитокинового профиля пациентов с различными заболеваниями, нет точных референсных интервалов. Не менее важно, что ограничено число исследований, анализирующих циркадианные ритмы синтеза цитокинов у лиц с определенными заболеваниями. Вышеперечисленное наиболее значимо для пациентов с ЭАГ, так как суточные кривые уровней АД имеют принципиальное значение и их уже давно учитывают на практике. В постковидном периоде описано как повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений, так и развитие метаболического синдрома, что может быть связано и с методами терапии (широкое применение кортикостероидов), и с ролью коронавируса в зависимости от преобладающих иммунопатогенетических и клинических характеристик больных. Уровни синтеза цитокинов не только выступают факторами, подчиняющимися суточным закономерностям, но и при клиническом или субклиническом дисбалансе способны влиять на главный центр циркадианных часов — супрахиазматическое ядро в головном мозге, а также способствовать потере синхронизации между

главным центром и периферическими «часами» [1, 2]. Хронобиология перспективна, обладает большим объемом значимых научных данных [3, 4] и требует расширения числа исследований в постковидном периоде. Важно отметить, что индивидуальный анализ суточных кривых содержания цитокинов в периферической крови позволяет говорить о более сложных закономерностях, чем двухфазные изменения день–ночь. По некоторым данным, количество IL2 в сыворотке крови образует единый пик примерно в полдень, а IL10, TNF и GM-CSF демонстрируют двухфазный паттерн [5]. У испытуемых первый пик TNF приходился на 07:30, а второй — на 13:30, что не позволяет однозначно относить его к группе цитокинов покоя. Уровни IL10 также демонстрировали двухфазную картину с одним пиком в 07:30 и вторым — 12 ч спустя — в 19:30. Эти результаты показывают, что временные паттерны уникальны для каждого цитокина, как правило, с дневными максимумами и ночными минимумами [2], в связи с чем фундаментальные данные об изменении циркадианных ритмов синтеза цитокинов после перенесенной новой коронавирусной инфекции могут представлять не только научный, но и практический интерес в будущем.

Цель исследования — проанализировать особенности циркадианных ритмов содержания цитокинов (IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR) в крови пациентов с ЭАГ II стадии и выделить патогенетически значимые особенности, сформированные после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполняли в 2019–2023 гг. на базах кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии Медицинского

Таблица 1. Анализ содержания цитокинов в крови у пациентов с ЭАГ до COVID-19

Временной интервал		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	0.00–1.00
		1	2	3	4
IL18, пг/мл	1-е сутки	356 [271–460]	402 [258–437]	523 [391–639]*1,2	610 [489–720]*1,2,3
	2-е сутки	317 [286–451]	398 [310–469]	551 [406–668]*1,2	689 [464–783]*1,2,3
	3-е сутки	368 [239–490]	417 [267–452]	584 [390–627]*1,2	621 [429–718]*1,2,3
IL18 BP, пг/мл	1-е сутки	6100 [3800–6900]	6300 [4100–7200]	5900 [3700–6800]	5500 [3500–6400]
	2-е сутки	5790 [3240–6450]	6100 [4320–7400]	6400 [4300–7100]	5800 [3200–6700]
	3-е сутки	5900 [3400–6600]	5800 [4200–6700]	6200 [4500–6900]	5700 [3500–6900]
LIF, пг/мл	1-е сутки	7,48 [4,21–10,1,3]	7,64 [4,37–11,5]	12,3 [8,25–14,1]*1,2	10,1 [9,88–11,9]^1,2,3
	2-е сутки	7,33 [4,18–12,1]	7,42 [3,91–11,9]	12,6 [8,12–14,3]*1,2	9,97 [10,2–12,2]^1,2,3
	3-е сутки	7,54 [4,12–11,8]	7,48 [4,11–12,5]	12,7 [7,96–14,4]*1,2	10,2 [9,97–12,5]^1,2,3
sLIFr, пг/мл	1-е сутки	3850 [2600–5100]	4100 [3600–4900]	5400 [4500–7300]*1,2	2900 [2300–3800]*1,2,3
	2-е сутки	3910 [2770–5300]	3870 [3540–5200]	5640 [4800–7200]*1,2	3100 [2500–4200]*1,2,3
	3-е сутки	3960 [2650–5250]	3840 [3590–5300]	5700 [4900–7400]*1,2	3720 [2400–4100]*1,2,3
M-CSF, пг/мл	1-е сутки	371 [308–493]	410 [290–482]	419 [327–494]*1^2	395 [315–526]
	2-е сутки	350 [292–471]	421 [287–475]	415 [347–484]*1^2	405 [321–519]
	3-е сутки	363 [315–488]	442 [293–490]	426 [351–492]*1^2	398 [309–524]
IL34, пг/мл	1-е сутки	127 [96,7–152]	144 [102–168]	93,6 [81,2–105]*2	80,2 [68,1–85,5]*1,2,3
	2-е сутки	118 [90,8–141]	136 [96–153]	98,5 [85,6–117]*2	81,9 [66,2–87,7]*1,2,3
	3-е сутки	131 [101,1–159]	148 [108–172]	101,7 [90,1–120]*2	92,7 [69,3–90,5]*1,2,3
MCSFR, мкг/мл	1-е сутки	22,8 [17,4–28,3]	18,7 [12,2–31,1]	20,6 [12,5–35,7]	19,9 [17,9–31,2]
	2-е сутки	24,4 [18,1–29,8]	19,3 [13,7–32,6]	23,2 [13,9–38,5]	26,2 [19,7–33,3]
	3-е сутки	23,6 [17,8–27,7]	17,5 [12,8–31,9]	22,5 [13,1–37,2]	21,7 [18,5–32,7]

Примечание: * — уровень достоверности $p < 0,001$, ^ — $p < 0,01$, ' — $p < 0,05$ (применяли критерий Уилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей) с указанием временных промежутков (1–7:00; 2–12:00; 3–19:00; 4–00:00).

Таблица 2. Анализ содержания цитокинов в крови у здоровых лиц до COVID-19

Временной интервал		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	0.00–1.00
		1	2	3	4
IL18, пг/мл	1-е сутки	185 [143–201]	164 [138–194]	214 [144–229]	301 [246–385]*1,2,3
	2-е сутки	178 [135–194]	157 [127–183]	196 [124–205]	289 [235–369]*1,2,3
	3-е сутки	190 [148–210]	171 [145–201]	220 [151–235]	314 [253–390]*1,2,3
IL18 BP, пг/мл	1-е сутки	4720 [4210–5110]	4830 [4160–5200]	4660 [4320–5170]	6100 [5720–6930]*1,2,3
	2-е сутки	4810 [4320–5230]	4920 [4210–5350]	4730 [4460–5250]	6450 [5840–7010]*1,2,3
	3-е сутки	4780 [4270–5160]	4870 [4190–5280]	4690 [4410–5190]	6320 [5800–7000]*1,2,3
LIF, пг/мл	1-е сутки	1,38 [1,15–1,68]	1,47 [1,31–1,73]	1,33 [1,26–1,75]	1,35 [1,24–1,63]
	2-е сутки	1,40 [1,17–1,71]	1,51 [1,35–1,77]	1,35 [1,29–1,78]	1,37 [1,27–1,66]
	3-е сутки	1,41 [1,19–1,75]	1,54 [1,40–1,81]	1,37 [1,31–1,82]	1,41 [1,30–1,69]
sLIFr, пг/мл	1-е сутки	3920 [3130–4870]	4260 [3450–4610]	4440 [3610–4830]	4160 [3780–4520]
	2-е сутки	3870 [3070–4790]	4990 [3390–4650]	4380 [3580–4770]	4130 [3690–4430]
	3-е сутки	4010 [3210–4980]	5180 [3520–4700]	4530 [3720–4950]	4240 [3870–4610]
M-CSF, пг/мл	1-е сутки	220 [143–283]	187 [137–240]	235 [138–281]	357 [315–394]*1,2,3
	2-е сутки	237 [160–299]	198 [149–243]	253 [155–310]	369 [328–404]*1,2,3
	3-е сутки	228 [151–295]	191 [142–239]	244 [147–293]	361 [321–398]*1,2,3
IL34, пг/мл	1-е сутки	162 [112–203]	170 [126–212]	169 [147–235]*2	158 [127–216]
	2-е сутки	158 [107–196]	167 [122–208]	165 [141–233]*2	155 [121–210]
	3-е сутки	165 [116–210]	174 [131–218]	172 [150–239]*2	163 [133–215]
MCSFR, мкг/мл	1-е сутки	31,6 [25,7–39,2]	27,9 [19,3–37,1]	44,7 [32,1–49,8]*2,3	67,7 [42,1–93,6]*1,2,3
	2-е сутки	28,9 [23,5–38,7]	26,5 [18,2–35,3]	41,9 [29,9–48,3]*2,3	63,6 [38,8–89,7]*1,2,3
	3-е сутки	32,1 [26,3–40,1]	28,6 [20,4–39,2]	45,3 [33,7–50,6]*2,3	69,5 [44,6–96,3]*1,2,3

Примечание: * — уровень достоверности $p < 0,001$, ^ — $p < 0,01$, ' — $p < 0,05$ (применяли критерий Уилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей) с указанием временных промежутков (1 — 7:00; 2 — 12:00; 3 — 19:00; 4 — 00:00).

института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарева» (микробиологическая и иммунологическая лаборатория — лицензия № 13.01.04. 0001. Л.000005.06.11, бессрочная), ГБУЗ РМ «РКБ имени С. В. Каткова», ФГБУ «Санаторно-курортный комплекс «Северокавказский» МО РФ.

Под динамическим комплексным (клиническим, лабораторно-инструментальным) наблюдением находились 27 больных (10 женщин и 17 мужчин) с ЭАГ II стадии (группа 1) и 16 здоровых лиц (7 женщин и 9 мужчин) с нормальным уровнем АД (группа 2), у которых в 2019 г. (до пандемии) были проанализированы уровни цитокинов (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00, 00.00–1.00) в крови в течение трех суток. В 2020 г. (циркуляция штамма Wuhan-Hu-1) у 18 пациентов из первой группы (8 женщин и 10 мужчин) и у 9 человек (4 женщины и 5 мужчин) из второй группы был диагностирован COVID-19 в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, среднетяжелое течение, пневмония (КТ I–II ст). Применяли сопоставимые схемы терапии: дексаметазон — 16 мг/сут., сумамед 500 — 3 раза в день, гепарин (коллектив исследователей не влиял на терапию).

Критерии включения пациентов в исследование 2019 г.: ЭАГ II стадии, длительность заболевания — 10 лет (первый этап исследования), сопоставимая гипотензивная терапия (и-АПФ ± диуретик), 55–60 лет, уровень общего холестерина менее 5,0 ммоль/л, ЛПНП менее 3,0 ммоль/л, ЛПВП более 1,0 ммоль/л, ТГ менее 1,7 ммоль/л, ТИМ менее 0,9 мм, глюкоза менее 5,5 мг/дл, ИМТ менее 30 кг/м², сопоставимые характеристики режима дня (сон с 23.00 до 6.00, последний прием пищи в 20.00, отсутствие нарушения сна и приема снотворных средств

и/или препаратов, содержащих мелатонин (оценку данных характеристик проводил врач-невролог), подписание пациентом информированного согласия.

Дополнительные критерии включения пациентов в 2020 г.: участие в исследовании циркадианных ритмов содержания цитокинов у больных с ЭАГ в 2019 г.; COVID-19 в анамнезе (10-й день после клинико-лабораторного выздоровления при сопоставимой длительности госпитализации 14–16 дней); в группу 2 — лица без ЭАГ + COVID-19 в анамнезе (10-й день после клинико-лабораторного выздоровления при сопоставимой длительности госпитализации 14–16 дней); COVID-19 подтвержден методом ПЦР и данными серологического исследования; среднетяжелое течение, с поражением легких (КТ I–II ст.); сопоставимая терапия COVID-19, а также наличие письменного согласия на обследование.

Критерии исключения были общими в 2019 и 2020 гг.: сахарный диабет 1-го или 2-го типа, заболевания аллергического/аутоиммунного характера, психические заболевания, симптоматическая АГ, курение, претенденты, не готовые к долгосрочному обследованию, применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в период COVID-19 и за шесть месяцев до исследования. Исключали больных, которым необходим прием антигипертензивных препаратов, помимо ИАПФ и/или тиазидных/тиазидопобных диуретиков (только для группы с ЭАГ II стадии).

Время забора крови (7.00–8.00, 12.00–13.00, 19.00–20.00, 00.00–1.00) и спектр цитокинов (IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR) были определены на основании научных исследований о циркадианных ритмах биологии цитокинов человека [6, 7] и ранее проведенных собственных исследований по изучению цитокинов в патогенезе ЭАГ [8].

Таблица 3. Анализ уровней цитокинов крови у пациентов с ЭАГ через 10 дней после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Временной интервал		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	0.00–1.00
		1	2	3	4
IL18, пг/мл	1-е сутки	460 [396–510]	445 [368–474]	590 [453–670]	792 [373–821]*1,2,3
	2-е сутки	446 [370–482]	435 [352–459]	582 [442–649]	759 [338–803]*1,2,3
	3-е сутки	454 [387–503]	440 [361–467]	588 [447–658]	781 [352–811]*1,2,3
IL18 BP, пг/мл	1-е сутки	6300 [4110–7500]	6110 [3730–7460]	5100 [3700–6400]*1,2	5310 [3230–6370]*3
	2-е сутки	6150 [4030–7350]	5980 [3610–7320]	4820 [3550–6240]	4830 [3050–6180]
	3-е сутки	6220 [4090–7460]	6050 [3690–7380]	4950 [3630–6330]	4910 [3170–6250]
LIF, пг/мл	1-е сутки	7,69 [4,35–10,8]	7,92 [4,51–10,5]	13,1 [8,74–15,6]*1,2	9,83 [9,12–11,7]*3
	2-е сутки	7,33 [4,25–9,9]	7,63 [4,00–10,2]	12,6 [8,11–14,9]	9,10 [8,92–10,8]*3
	3-е сутки	7,51 [4,31–10,4]	7,88 [4,32–10,4]	12,9 [8,55–15,4]	9,58 [9,05–11,3]*3
sLIFr, пг/мл	1-е сутки	4100 [2720–5000]	3820 [2910–4500]	7900 [6200–8400]*1,2	3870 [3100–4200]*3
	2-е сутки	3850 [2680–4930]	3530 [2850–4320]	7590 [6030–7990]	3480 [2860–4080]
	3-е сутки	3980 [2700–4980]	3660 [2890–4470]	7770 [6120–8250]	3750 [2970–4110]
M-CSF, пг/мл	1-е сутки	630 [570–810]	593 [492–685]	830 [540–973]*1,2	601 [518–710]*3
	2-е сутки	605 [561–792]	561 [477–661]	812 [521–953]	582 [501–695]
	3-е сутки	616 [569–802]	582 [485–672]	826 [530–964]	593 [512–693]
MCSFR, мкг/мл	1-е сутки	9,18 [8,3–31,5]	10,23 [7,16–12,4]	10,5 [8,53–13,2]	9,51 [6,42–12,3]
	2-е сутки	9,05 [8,1–29,6]	9,81 [6,91–11,5]	9,93 [8,41–12,8]	9,11 [6,30–11,8]
	3-е сутки	9,10 [8,2–30,2]	10,12 [7,02–12,0]	10,4 [8,49–13,1]	9,26 [6,39–12,1]

Примечание: * — уровень достоверности $p < 0,001$, ^ — $p < 0,01$, ' — $p < 0,05$ (применяли критерий Уилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей) с указанием временных промежутков (1 — 7:00; 2 — 12:00; 3 — 19:00; 4 — 00:00).

По данным нашего 10-летнего исследования, уровни IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR статистически независимо ассоциированы с частотой развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ЭАГ, что объясняют и данные о спектре клеток, обладающих рецепторами для этих цитокинов [9], и их связи с метаболизмом вазопрессоров и вазодилататоров.

Забор крови проводили в 7.00–8.00, 12.00–13.00, 18.00–19.00.00, 00.00–1.00 (трое суток) с использованием систем BD Vacutainer (Becton Dickinson; США (для выделения сыворотки крови), кровь центрифугировали (1500–2000 об./мин, 15 мин) для выделения сыворотки с последующим хранением сыворотки крови в маркированных пробирках при температуре -30°C не более 30 суток. Время от забора крови до замораживания составляло 60 мин. Цитокины (IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR) определял сертифицированный специалист методом ИФА на иммуноферментном анализаторе Personal Lab TM (Adaltis; Италия). Тест-системы фирм eBioscience (Bender MedSystems; Австрия), R&D Systems (США).

Суточные характеристики пациентов определены в соответствии с классификацией: снижение АД от 10 до 20% соответствует типу «Диппер»; снижение менее 10% — «Нон-диппер»; рост в ночное время — «Найт-пикер». Суточное мониторирование проводили всем пациентам параллельно с забором крови для определения уровней цитокинов.

Статистическую обработку полученных результатов провели с использованием программы StatTech v. 2.8.8 («Статтех»; Россия) и Stat Soft Statistica 10.0 (США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и перцентилей (Q0,25–Q0,75). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При сравнении зависимых выборок использовали критерий Уилкоксона, независимых групп — критерий Манна–Уитни. Применяли регрессионную модель Кокса с оценкой

коэффициента регрессии. За статистически достоверные были приняты различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных динамики содержания изучаемых цитокинов в крови пациентов с ЭАГ в течение двух суток в допандемический период (табл. 1) позволил определить отличия от закономерностей здоровых лиц (табл. 2).

В системе IL18–IL18BP на фоне ЭАГ отмечено повышение с 19.00 и в 0.00 ч содержания в сыворотке периферической крови IL18 при сопоставлении с результатами, полученными в 7.00 и 12.00 ($p < 0,001$) без роста IL18 BP в течение времени наблюдения. У здоровых лиц не зарегистрировано увеличение IL18, но было повышение IL18 BP ($p < 0,05$) в 00.00. При этом количественно уровни IL18 у лиц с гипертензией достоверно превышают данные группы здоровых лиц ($p < 0,001$). В период ранней реконвалесценции после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с ЭАГ дополнительно зафиксировано снижение уровня IL18 BP в 19.00, которое сохранялось и в 00.00 ($p < 0,001$) при сопоставлении с данными в 7.00, 13.00, 19.00 (табл. 3), что отличало данную группу от здоровых, имеющих повышение концентрации IL18 в 00.00, но при компенсаторном увеличении IL18 BP с 20.00 (табл. 4).

Анализ системы LIF-sLIFR до SARS-CoV-2 инфицирования выявил у лиц с ЭАГ рост двух компонентов системы в 19.00 со снижением в 00.00 (табл. 1), данная динамика отсутствовала у здоровых лиц (табл. 2). В период реконвалесценции после перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных с ЭАГ обнаружено более выраженное (200%) увеличение sLIFr в 19.00, с сохранением динамики и количественных характеристик LIF.

Уровни M-CSF, а также его рецептора у лиц с ЭАГ не изменялись в течение суток в доковидном периоде (табл. 1), при этом у здоровых лиц отмечен рост в 00.00

Таблица 4. Анализ уровней цитокинов крови у пациентов без ЭАГ через 10 дней после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Временной интервал		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	0.00–1.00
		1	2	3	4
IL18, пг/мл	1-е сутки	151 [144–203]	158 [129–214]	169 [136–223]	291 [247–383]*1,2,3
	2-е сутки	138 [133–196]	141 [120–203]	161 [128–215]	273 [233–375]*1,2,3
	3-е сутки	145 [139–201]	149 [125–211]	165 [131–220]	282 [242–379]*1,2,3
IL18 BP, пг/мл	1-е сутки	4670 [4170–5120]	4590 [4210–5310]	6400 [5370–7510]*1,2	6100 [5330–7820]*1,2,3
	2-е сутки	4320 [3890–5010]	4250 [4030–5100]	6050 [5150–7270]*1,2	5880 [5140–6510]*1,2,3
	3-е сутки	4590 [3960–5090]	4420 [4110–5230]	6230 [5230–7440]*1,2	6010 [5220–6680]*1,2,3
LIF, пг/мл	1-е сутки	1,39 [1,12–1,64]	1,47 [1,24–1,72]	1,36 [1,05–1,55]	1,36 [1,21–1,7]
	2-е сутки	1,25 [1,09–1,54]	1,38 [1,21–1,68]	1,33 [0,98–1,43]	1,34 [1,15–1,63]
	3-е сутки	1,32 [1,11–1,61]	1,41 [1,22–1,70]	1,28 [0,91–1,20]	1,31 [1,08–1,56]
sLIFr, пг/мл	1-е сутки	4120 [3620–4510]	3960 [3310–4580]	4210 [3640–4660]	4170 [3580–4790]
	2-е сутки	4030 [3430–4360]	3650 [3050–4270]	4090 [3400–4530]	3960 [3410–4530]
	3-е сутки	4090 [3580–4420]	3820 [3220–4390]	4130 [3550–4610]	4080 [3490–4670]
M-CSF, пг/мл	1-е сутки	190 [138–236]	171 [139–247]	182 [121–268]	333 [287–412]*1,2,3
	2-е сутки	175 [129–227]	160 [121–236]	171 [115–253]	292 [263–393]*1,2,3
	3-е сутки	183 [131–230]	169 [128–241]	179 [119–261]	314 [275–403]*1,2,3
IL34, пг/мл	1-е сутки	146 [121–198]	152 [127–231]	221 [169–262]*1,2	155 [127–193]*3
	2-е сутки	131 [115–179]	135 [113–219]	203 [153–248]*1,2	138 [115–174]*3
	3-е сутки	142 [119–183]	148 [121–227]	217 [161–254]*1,2	144 [123–188]*3
MCSFR, мкг/мл	1-е сутки	31,6 [24,3–39,7]	29,6 [21,2–36,5]	51,9 [34,2–58,8]*2,3	66,2 [38,5–101,3]*1,2,3
	2-е сутки	27,6 [21,7–35,3]	26,8 [19,8–33,7]	48,3 [31,8–52,3]*2,3	59,1 [33,2–97,5]*1,2,3
	3-е сутки	29,4 [23,8–38,2]	28,3 [20,9–35,9]	50,2 [33,4–55,7]*2,3	63,5 [35,9–99,7]*1,2,3

Примечание: * — уровень достоверности $p < 0,001$, ^ — $p < 0,01$, ' — $p < 0,05$ (применяли критерий Уилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей) с указанием временных промежутков (1 — 7:00; 2 — 12:00; 3 — 19:00; 4 — 00:00).

M-CSF на фоне увеличения M-CSFR в 19.00 и 00.00 с восстановлением в 7.00. Количественные характеристики M-CSF были достоверно выше у пациентов с гипертензией во все временные промежутки ($p < 0,001$) при сопоставлении с данными здоровых лиц. В период реконвалесценции после COVID-19 отмечено формирование пикового увеличения M-CSF в 19.00 со снижением в 00.00 у лиц с ЭАГ (не выявлено ранее) без динамики M-CSFR. У здоровых лиц отсутствуют изменения циркадианных ритмов данных цитокинов при сопоставлении с данными до SARS-CoV-2 инфицирования.

Важно отметить, что через шесть месяцев после перенесенного COVID-19 при мониторинге аналогичных цитокинов у 85% пациентов с ЭАГ закрепились циркадианные закономерности, сформированные после COVID-19 в виде снижения в 19.00 содержания IL18 BP, двукратного увеличения sLIFr и MCSF (табл. 5), а у здоровых лиц обнаружено восстановление закономерностей доковидного периода (табл. 6).

Сопоставление особенностей циркадианных ритмов содержания анализируемых цитокинов в постковидном периоде и изменения течения ЭАГ позволили выявить (в ходе проведенного интраквартального анализа), что для пациентов при увеличении уровня sLIFr на 200% и более (III и IV квантили изменения уровня sLIFr — 8 человек) в 19.00 характерен вечерний рост систолического артериального давления выше 150 мм рт. ст., несмотря на антигипертензивную терапию, дающую терапевтический эффект до перенесенной новой коронавирусной терапии и в утреннее/дневное время после перенесенной инфекции, что потребовало изменения терапии (времени приема препарата) и увеличения дозы базовых препаратов. К тому же в постковидном периоде у 8 из 18 пациентов с ЭАГ,

включенных в исследование, сформировался суточный ритм АД по результатам холтеровского мониторирования — «Найт-пикер» (повышение АД в ночное время), до SARS-CoV-2-инфицирования все пациенты относились к группе Dipper. Указанные пациенты имели совокупность изменений циркадианных ритмов, описанную выше: снижение содержания IL18 BP более 58%, двукратное увеличение sLIFr и MCSF. При этом многофакторный корреляционный анализ связи уровней цитокинов (IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR) во всех анализируемых временных точках и уровня систолического артериального давления (по данным суточного мониторирования АД) выявил достоверную статистически независимую связь между концентрацией sLIFr и систолическим АД: коэффициент регрессии — 2,48, стандартная ошибка — 0,22, t -критерий — 9,83, относительный риск повышения систолического АД в период после 18.00 — 4,2, критерий Уальди — 16,3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные демонстрируют изменения циркадианных ритмов содержания цитокинов в периферической крови у пациентов и в зависимости от наличия ЭАГ, и их дополнительное искажение в постковидном периоде, что в значимом числе случаев имеет стойкий характер с сохранением более шести месяцев. Учитывая ранее опубликованные данные о корреляционных связях увеличения sLIFr более 5000 пг/мл с ростом NT-proBNP ($r = 0,87$; $p = 0,0007$), а MCSF с уровнем в крови SDMA ($r = 0,83$; $p = 0,0008$) [7], можно говорить о патогенетической значимости выявленных циркадианных изменений в аспекте прогрессирования ЭАГ. Так, вторичный рост NT-proBNP, несмотря на способность к вазодилатации, что

Таблица 5. Анализ уровней цитокинов крови у пациенты с ЭАГ через 6 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Временной интервал		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	0.00–1.00	7.00–8.00
		1	2	3	4	5
IL18, пг/мл	1-е сутки	457 [388–514]	449 [374–493]	589 [431–661]	791 [370–818]*1,2,3	461 [369–505]
IL18 BP, пг/мл	1-е сутки	6280 [4100–7490]	6070 [3670–7350]	5210 [3280–6500]*1,2	5380 [3510–6400]*3	6220 [4010–7090]
LIF, пг/мл	1-е сутки	7,26 [4,03–9,9]	7,88 [4,19–10,7]	12,9 [7,81–16,1]*1,2	10,1 [8,12–12,3]*3	7,31 [4,15–10,1]
sLIFr, пг/мл	1-е сутки	4020 [2510–5100]	3790 [2880–4430]	7870 [6150–8390]*1,2	3690 [3110–4180]*3	3990 [2490–5020]
M-CSF, пг/мл	1-е сутки	621 [554–816]	588 [461–625]	815 [593–954]*1,2	650 [521–733]*3	618 [560–831]
MCSFR, мкг/мл	1-е сутки	9,04 [7,3–13,5]	11,12 [6,76–13,1]	11,3 [8,41–13,9]	9,42 [7,12–13,1]	8,95 [6,81–12,8]

Примечание: * — уровень достоверности $p < 0,001$, ^ — $p < 0,01$, ' — $p < 0,05$ (применяли критерий Уилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей) с указанием временных промежутков (1 — 7:00; 2 — 12:00; 3 — 19:00; 4 — 00:00).

Таблица 6. Анализ уровней цитокинов крови у пациентов без ЭАГ через 6 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Временной интервал		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	0.00–1.00	7.00–8.00
		1	2	3	4	5
IL18, пг/мл	1-е сутки	143 [138–193]	151 [126–210]	163 [128–264]	273 [232–357]*1,2,3	154 [129–201]
IL18 BP, пг/мл	1-е сутки	4530 [4030–4990]	4490[4010–5170]	6340 [4970–6960]*1,2	5990 [5330–7340]*1,2,3	4710 [3980–4920]
LIF, пг/мл	1-е сутки	1,31[1,05–1,44]	1,39 [1,13–1,55]	1,29 [0,98–1,45]	1,32 [1,19–1,68]	1,33 [1,01–1,38]
sLIFr, пг/мл	1-е сутки	4060 [3490–4330]	3830 [3110–4270]	4100 [3340–4220]	4160 [3390–4580]	4020 [3530–4290]
M-CSF, пг/мл	1-е сутки	179 [128–216]	168[123–221]	181 [118–246]	311 [269–403]*1,2,3	184 [131–226]
IL34, пг/мл	1-е сутки	139 [110–173]	154 [129–242]	218[159–258]*1,2	144 [107–173]*3	140 [114–185]
MCSFR, мкг/мл	1-е сутки	28,7 [23,8–37,7]	29,1 [20,3–36,4]	52,2 [35,7–60,1]*2,3	64,9 [36,5–110,1]*1,2,3	30,1 [21,4–32,9]

Примечание: * — уровень достоверности $p < 0,001$, ^ — $p < 0,01$, ' — $p < 0,05$ (применяли критерий Уилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей) с указанием временных промежутков (1 — 7:00; 2 — 12:00; 3 — 19:00; 4 — 00:00).

позитивно при ЭАГ, будет определять прогрессирование хронической сердечной недостаточности с повышением риска формирования сердечно-сосудистых осложнений [10]. Положительная связь MCSF и IL18 с ростом SDMA [8] чаще имеет ренальный характер [11] и может определять вектор прогрессирования гипертензии, отменяя эссенциальный характер. Но есть данные о его продукции эндотелиальными клетками под воздействием провоспалительных цитокинов [12], что в данном случае может носить вирус-индуцированный характер.

Фундаментальные исследования, посвященные циркадианным ритмам синтеза тех или иных регуляторных пептидов, требуют высокой сопоставимости включенных в исследование пациентов (что было достигнуто в исследовании и позволило сократить объем выборки), а также стабильности суточных ритмов жизни, чередования фаз день/ночь, и имеют больше теоретическое значение. Однако в анализируемых клинических ситуациях выявлены значимые связи, определяющие и клинические особенности развития гипертензии с изменением схем терапии из-за потери контроля над уровнем АД при изменении его суточного ритма, который был достигнут до инфицирования SARS-CoV-2.

Отдельное внимание необходимо уделить отсутствию компенсаторного увеличения у лиц с ЭАГ в постковидном периоде цитокинов, обладающих протективными свойствами в отношении прогрессирования эндотелиальной дисфункции (IL18 BP, M-CSFR). IL18-BP снижает риск повреждения почек на моделях ишемии–реперфузии на животных благодаря своей антиоксидантной и противовоспалительной активности, а

также антиапоптотическим свойствам [13], что значимо при АГ. В ряде публикаций при этом отмечена перспективность IL18 BP как терапевтической мишени при сердечно-сосудистых заболеваниях [13, 14].

При детальном анализе подтверждаются данные о необходимости оценки четырех временных точек; наибольшая прогностическая значимость для анализируемых цитокинов определена в 19.00. Это значимо для дальнейших смежных исследований, которые изучают роль цитокинов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и постковидного синдрома, но ориентируются на утренний забор крови, возможно, менее значимый, чем в 19.00.

Выводы

Анализ роли инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в изменении циркадианных ритмов содержания цитокинов (IL18, IL18 BP, LIF, sLIFr, M-CSF, MCSFR) в крови у лиц с ЭАГ открывает перспективы анализа роли и других инфекционных агентов в изменении цитокинового компонента прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Сделана оценка изменения уровня цитокинов в нескольких временных точках в течение суток с верификацией повторения выявленных закономерностей при наблюдении пациента в течение нескольких дней. Хронобиология требует многостороннего изучения для расширения объема фундаментальных данных, которые способны объяснить клинические особенности социально-значимых заболеваний и в будущем, возможно, станут основой новых принципов терапии.

Литература

- Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 304 (12): 1053–64. DOI: 10.1152/ajpregu.00066.2013.
- Jin RR, Cheung CN, Wong CHY, Lo CCW, Lee CPI, Tsang HW, et al. Sleep quality mediates the relationship between systemic inflammation and neurocognitive performance. *Brain Behav Immun Health*. 2023; 30: 365–74. DOI: 10.1016/j.bbih.2023.100634.
- Катинас Г. С., Чибисов С. М., Халаби Г. М., Деметьев М. В. Аналитическая хронобиология. М.: Бейрут, 2017; 224 с.
- Чибисова С. М., Рапопорт С. И., Благодрава М. Л. Хронобиология и хрономедицина. М.: Изд-во РУДН, 2018; 828 с.
- Young MR, Matthews JP, Kanabrocki EL, Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Scheving LE. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men. *Chronobiol Int*. 1995; 12 (1): 19–27. DOI: 10.3109/07420529509064496.
- Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, Loudon A. Clocking in to immunity. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18 (7): 423–37. DOI: 10.1038/s41577-018-0008-4.
- Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. *Immunology*. 2015; 146 (3): 349–58. DOI: 10.1111/imm.12525.
- Радаева О. А., Симбирцев А. С. Цитокины в иммунопатогенезе артериальной гипертензии. М.: Наука, 2021; 350 с.
- The Human Protein Atlas project is funded by the Knut & Alice Wallenberg foundation. 2023 [25.11.2023]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/>.
- Daya NR, McEvoy JW, Christenson RH, Tang O, Foti K, Juraschek SP, et al. Prevalence of Elevated NT-proBNP and its Prognostic Value by Blood Pressure Treatment and Control. *Am J Hypertens*. 2023; 36 (11): 602–11. DOI: 10.1093/ajh/hpad065.
- Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*. 2017; 31 (3): 799–804. DOI: 10.1111/jvim.14694.
- Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Weissenborn K, Kielstein JT, Lichtinghagen R, Deb-Chatterji M, et al. Correction: Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2023; 20 (1): 103. DOI: 10.1186/s12974-023-02775-0.
- Nakanishi Y, Horimasu Y, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, et al. IL18 binding protein can be a prognostic biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2021; 16 (6): 252–64. DOI: 10.1371/journal.pone.0252594.
- Ain QU, Dewi TI, Kurniati NF. Plasma Levels of Interleukin-6 and -18 Significantly Increase in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Oman Med J*. 2023; 38 (4): 529–32. DOI: 10.5001/omj.2023.94.

References

- Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 304 (12): 1053–64. DOI: 10.1152/ajpregu.00066.2013.
- Jin RR, Cheung CN, Wong CHY, Lo CCW, Lee CPI, Tsang HW, et al. Sleep quality mediates the relationship between systemic inflammation and neurocognitive performance. *Brain Behav Immun Health*. 2023; 30: 365–74. DOI: 10.1016/j.bbih.2023.100634.
- Katinas GS, Chibisov SM, Halabi GM, Dementev MV. Аналитическая хронобиология. М.: Бейрут, 2017; 224 с. Russian.
- Чибисова СМ, Рапопорт СИ, Благодрава МЛ. Хронобиология и хрономедицина. М.: Изд-во РУДН, 2018; 828 с. Russian.
- Young MR, Matthews JP, Kanabrocki EL, Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Scheving LE. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men. *Chronobiol Int*. 1995; 12 (1): 19–27. DOI: 10.3109/07420529509064496.
- Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, Loudon A. Clocking in to immunity. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18 (7): 423–37. DOI: 10.1038/s41577-018-0008-4.
- Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. *Immunology*. 2015; 146 (3): 349–58. DOI: 10.1111/imm.12525.
- Radaeva OA, Simbircev AS. Цитокины в иммунопатогенезе артериальной гипертензии. М.: Наука, 2021; 350 с. Russian.
- The Human Protein Atlas project is funded by the Knut & Alice Wallenberg foundation. 2023 [25.11.2023]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/>.
- Daya NR, McEvoy JW, Christenson RH, Tang O, Foti K, Juraschek SP, et al. Prevalence of Elevated NT-proBNP and its Prognostic Value by Blood Pressure Treatment and Control. *Am J Hypertens*. 2023; 36 (11): 602–11. DOI: 10.1093/ajh/hpad065.
- Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*. 2017; 31 (3): 799–804. DOI: 10.1111/jvim.14694.
- Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Weissenborn K, Kielstein JT, Lichtinghagen R, Deb-Chatterji M, et al. Correction: Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2023; 20 (1): 103. DOI: 10.1186/s12974-023-02775-0.
- Nakanishi Y, Horimasu Y, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, et al. IL18 binding protein can be a prognostic biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2021; 16 (6): 252–64. DOI: 10.1371/journal.pone.0252594.
- Ain QU, Dewi TI, Kurniati NF. Plasma Levels of Interleukin-6 and -18 Significantly Increase in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Oman Med J*. 2023; 38 (4): 529–32. DOI: 10.5001/omj.2023.94.