

doi : 10.52485/19986173_2023_3_58

УДК 616.24-002-022.6-053.9:616.153.96

Хутаева К.А., Демидов А.А.

ОЦЕНКА УРОВНЯ БЕЛКА P53 У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121****Цель исследования.** Изучить и оценить уровень белка P53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, при выписке в сравнительном аспекте с пожилыми без вирусной пневмонии.**Материалы и методы.** В исследование было включено две группы пациентов – основная группа (n=49) и группа сравнения (n=20). В основную группу вошли пациенты с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», госпитализированных в инфекционный госпиталь, в группу сравнения вошли лица пожилого возраста без вирусной пневмонии. Уровень белка P53 определяли с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови. Уровень белка P53 анализировался в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН), степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) и количества коморбидных заболеваний.**Результаты.** Согласно результатам проведенного анализа, у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое снижение уровня белка p53 ($p < 0,001$). Уровень белка p53 при поступлении составил 89,4 [79,1 – 118,5] пг/мл против 26,6 [22,4 – 35,6] пг/мл при выписке. Анализ уровня белка p53 в зависимости от степени дыхательной ДН и количества коморбидных заболеваний показал наличие статистически значимых различий ($p = 0,002$, $p = 0,036$). У 42,9% (21 чел.) значение уровня белка p53 пациентов основной группы при выписке совпадало с интерквантильными размахами группы сравнения, а у 57,1% (28 чел.) пациентов основной группы значение уровня белка p53 было выше. Значение уровня белка p53 в основной группе при выписке выше, чем в группе сравнения наблюдалось среди пациентов с ДН 0 у 47,1%, с ДН I у 55,6% и у 100% с ДН II. Среди пациентов с КТ0 у 33,3%, с КТ1 у 48% и у 71,4% с КТ2. Среди пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями у 50 % и у 81,8% пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями.**Заключение.** У 57,1% пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке из стационара уровень белка p53 не достиг значения лиц пожилого возраста без вирусной пневмонии. Уровень белка p53 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке выше, чем у пожилых лиц без вирусной пневмонии регистрировался у пациентов с ДН II (у 100%), КТ2 (71,4%) и у пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями (у 81,8%). Статистически значимые различия у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке из стационара, были выявлены при анализе уровня белка p53 в зависимости от степени ДН и количества коморбидных заболеваний.**Ключевые слова:** белок P53, апоптоз, SARS-COV-2, пожилой возраст

Khutaeva K.A., Demidov A.A.

ASSESSMENT OF P53 PROTEIN LEVEL IN ELDERLY PATIENTS WITH VIRAL PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2 UPON DISCHARGE FROM THE HOSPITAL**Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, Russia, 414000****The aim of the research.** To study and evaluate the level of P53 protein in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2 at discharge in a comparative aspect with elderly without viral pneumonia.**Materials and methods.** Two groups of patients were included in the study – the main group (n=49) and the comparison group (n=20). The main group included patients diagnosed with "COVID-19, virus identified" hospitalized in an infectious hospital, the comparison group included elderly people without viral pneumonia. The level of P53 protein was determined using the method of immuno-enzyme analysis in blood serum. The level of P53 protein was analyzed depending on the degree of respiratory failure (DN), the degree of lung damage according to computed tomography (CT) and the amount of comorbid pathology.

Results. According to the results of the analysis, a statistically significant decrease in the level of p53 ($p < 0,001$) was revealed in the patients of the main group. The level of p53 protein at admission was 89,4 [79,1 – 118,5] pg/ml versus 26,6 [22,4 – 35,6] pg/ml at discharge. Analysis of the p53 protein level depending on the degree of respiratory DN and the number of comorbid diseases showed the presence of statistically significant differences ($p = 0,002$, $p = 0,036$). In 42,9% (21 people), the value of the p53 protein level in patients of the main group coincided with the interquartile ranges of the comparison group, and in 57,1% (28 people) of the main group of patients, the value of the p53 protein level was higher. The value of the p53 protein level in the main group at discharge was higher than in the comparison group among patients with DN 0 in 47,1%, with DN I in 55,6% and in 100% with DN II. Among patients with CT0 in 33,3%, with CT1 in 48% and in 71,4% with CT2. Among patients with two or less comorbid diseases, 50% and 81,8% of patients with three or more comorbid diseases.

Conclusions. In 57,1% of elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2, upon discharge from the hospital, the level of p53 protein did not reach the values of elderly people without viral pneumonia. The level of p53 protein in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2 at discharge is higher than in elderly patients without viral pneumonia was recorded in patients with DN II (in 100%), CT2 (71.4%) and in patients with three and more comorbid diseases (in 81,8%). Statistically significant differences in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2 upon discharge from the hospital were revealed by analyzing the level of p53 protein depending on the degree of DN and the amount of comorbid pathology.

Keywords: P53 protein, apoptosis, SARS-COV-2, elderly age

С самого начала эпидемии COVID-19 лица старших возрастных групп были отнесены к группе высокого риска тяжелого течения и летального исхода по данным проведенных отечественных и зарубежных исследований [1-3]. Уязвимость данной категории пациентов обусловлена целым рядом факторов, среди которых наличие большого количества коморбидной патологии и сниженная функция иммунной системы [4, 5]. Среди пациентов пожилого возраста регистрировался не только самый высокий процент тяжелого течения и летального исхода при COVID-19, но и самый высокий процент пациентов, нуждающихся в госпитализации в стационар, что, в свою очередь, значительно увеличило нагрузку на систему здравоохранения [6].

При этом за годы активного изучения проблемы COVID-19, стал очевидным факт, что при выписке из стационара различные лабораторные показатели с разными темпами возвращаются к значению физиологической нормы. Данный факт может найти отражение в объемах необходимых реабилитационных мероприятий и влиять на темпы полного восстановления здоровья и качества жизни пациентов [7-9].

Одним из процессов, занимающих ведущее значение в патогенезе развития и течения COVID-19, является апоптоз – сложный регулируемый процесс программируемой клеточной гибели [10, 11]. К регуляторам процесса апоптоза, отражающим его выраженность, относится белок p53. Это фосфопротеин, состоящий из 393 аминокислот и кодирующийся геном TP53. Данный белок играет решающую роль в регуляции внутреннего пути апоптоза [12]. Синтез его происходит в ответ на различные повреждающие воздействия (оксидантный стресс, эксайтотоксичность, повреждение ДНК).

Белку p53 приписывают несколько биологических функций, одной из которых является способность индуцировать «апоптотическое самоубийство» клеток [13]. В современной литературе большая часть исследований посвящена изучению роли p53 как опухолевого супрессора, также активно изучается его роль как активного звена апоптоза при различных заболеваниях [14, 15].

Результаты исследований p53 в аспекте пациентов с COVID-19 свидетельствуют о вовлеченности белка p53 и его гена в патогенез заболевания. Стоит отметить, что основная часть исследований принадлежит зарубежным авторам. Так, Su M. с соавт. установлено, что активация p53 через ряд механизмов создает благоприятную среду для репликации вируса [16]. В исследовании Xiong Y. с соавт. сообщается, что вызванная SARS-CoV-2 активация апоптоза и сигнального пути p53 в лимфоцитах может быть причиной лимфопении [17]. Lodhi N. с соавт. доказали участие полиморфизма гена p53 в иммунном ответе хозяина против вируса как потенциального предиктора исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [18].

Целью исследования было оценить уровень белка р53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, при выписке в сравнительном аспекте с пожилыми лицами без вирусной пневмонии.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты (n=49) с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», госпитализированные в инфекционный госпиталь в период декабрь 2021 г. – март 2022 г. в качестве основной группы. Во вторую группу сравнения (n=20), были включены лица пожилого возраста без вирусной пневмонии. Критериями для включения в исследование служили пожилой возраст (60-74 года, согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ), отсутствие в анамнезе онкопатологии, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета (СД) 1 типа и табакокурения.

Анализировалось наличие коморбидной патологии и ее нозологические, влияющие на стратификацию риска степени тяжести и исхода заболевания у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2. К таким заболеваниям, с учетом данных отечественной и зарубежной литературы, были отнесены СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ожирение, гепатит/цирроз печени и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) [19-21]. Пациенты в зависимости от количества коморбидных заболеваний были разделены на две подгруппы: с двумя и менее коморбидными заболеваниями и с тремя и более.

Группа сравнения была сопоставима с основной группой по возрасту, полу и количеству коморбидных заболеваний (табл. 1).

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика обследуемых пациентов основной группы и сравнения

Показатель	Основная группа, n=49	Группа сравнения, n=20	p
Пол:			
женский, n (%)	33 (67,3)	13 (65,0)	0,758
мужской, n (%)	16 (32,7)	7 (35,0)	
Возраст, лет	63 [61 – 65]	62 [61 – 64]	0,368
Коморбидные заболевания:			
СД 2 типа, n (%)	14 (28,6)	8 (40,0)	0,355
ХБП, n (%)	2 (4,1)	1 (5,0)	1
АГ, n (%)	18 (36,7)	10 (50,0)	0,309
ИБС, n (%)	20 (40,8)	7 (35,0)	0,653
ХСН, n (%)	12 (24,5)	4 (20,0)	0,688
Ожирение, n (%)	20 (40,8)	10 (50,0)	0,485
Гепатит/цирроз, n (%)	4 (8,2)	1 (5,0)	1
ЦВБ, n (%)	12 (24,5)	5 (25,0)	0,964
Количество коморбидных заболеваний:			
с двумя и менее коморбидными заболеваниями, n (%)	38 (77,6)	12 (60,0)	
с тремя и более коморбидными заболеваниями, n (%)	11 (22,4)	8 (40,0)	0,139

В основной группе было следующее процентное распределение пациентов в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН) и от степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ): ДН0 у 32,7% (16 чел.), ДН I у 57,1% (28 чел.), ДН II у 10,2% (5 чел.) и КТ0 у 6,1% (3 чел.), КТ1 у 51,0% (5 чел.), КТ2 у 42,9% (21 чел.).

Пациенты за время госпитализации получали стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета (08.12.2021 г.) и было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и анализ полученных данных.

Уровень биомаркера апоптоза – белка P53 определялся с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови по методике, рекомендованной производителями тест-систем фирмы «BlueGene Biotech», Китай.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО "Статтех", Россия). 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 трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Пороговое значение p-value было принято за $\leq 0,05$.

Результаты. Первым этапом нашего исследования было определение уровня белка p53 при выписке из стационара и анализ его уровня в зависимости от ДН, степени поражения легких по данным КТ и количества коморбидных заболеваний. Так, уровень белка p53 у пациентов основной группы при выписке составил 26,6 [22,4–35,6] пг/мл. Как видно из данных, представленных в таблице 2, анализ уровня белка p53 в зависимости от степени ДН показал наличие статистически значимых различий ($p=0,002$). Апостериорное сравнение показало наличие статистически значимых различий между пациентами с ДН II и ДН I ($p=0,001$), а также между пациентами с ДН II и ДН 0 ($p=0,007$).

Таблица 2.

Уровень белка p53 (пг/мл) в зависимости от степени ДН в основной группе

Степень ДН	n	Me	Q ₁ –Q ₃	p
ДН 0	16	24,7	20,9–29,7	0,002* ДН II–ДН 0=0,001** ДН I–ДН I =0,007**
ДН I	28	25,1	23,1–34,3	
ДН II	5	54,2	49,5–59,1	

Примечание: * – различия статистически значимы, ** – различия статистически значимы по данным апостериорного сравнения

При анализе уровня белка p53 в зависимости от степени изменений на КТ в основной группе не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,540$) (табл. 3).

Таблица 3.

Уровень белка p53 (пг/мл) в зависимости от степени изменений на КТ в основной группе

Степень изменений на КТ	n	Me	Q ₁ – Q ₃	p
КТ ₀	3	24,7	23,2–28,6	0,54
КТ ₁	25	24,6	22,5–34,4	
КТ ₂	21	32,1	22,3–41,1	

При проведении статистического сравнения уровня белка p53 в зависимости от количества коморбидных заболеваний были выявлены статистически значимые различия ($p=0,036$). У пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями уровень белка p53 составил 35,6 [29,0–44,4] пг/мл, что

было статистически значимо выше, чем у пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями, где уровень белка p53 составил 24,8 [22,3–33,1] пг/мл.

На втором этапе исследования был определен уровень белка p53 у пациентов основной группы в динамике и сопоставлен со значениями интерквартильных размахов значения уровня белка p53 в группе сравнения в зависимости от количества коморбидной патологии, степени ДН, и степени поражения легких по данным КТ.

Согласно результатам проведенного анализа, у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое снижение уровня белка p53 ($p < 0,001$). Уровень белка p53 при поступлении составил 89,4 [79,1–118,5] пг/мл против 26,6 [22,4–35,6] пг/мл при выписке (рис. 1).

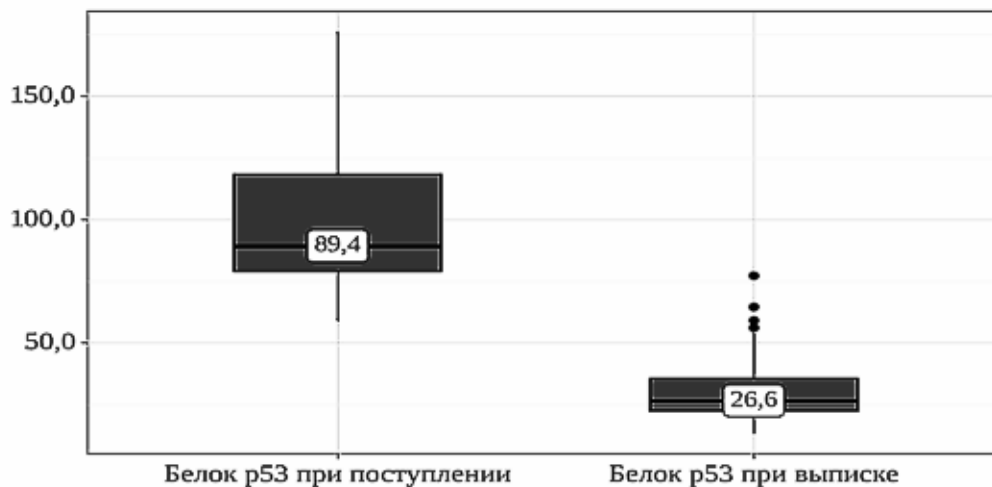


Рис. 1 – Уровни белка p53 (пг/мл) у пациентов основной группы при поступлении и при выписке

Снижение уровня белка p53 у пациентов основной группы при выписке было зарегистрировано у 100% пациентов. При этом у 42,9% (21 чел.) значение уровня белка p53 пациентов основной группы при выписке совпадало с интерквартильными размахами группы сравнения, а у 57,1% (28 чел.) пациентов основной группы значение уровня белка p53 было выше. Распределение пациентов с уровнем белка p53 при выписке ($n=28$) выше значений интерквартильных размахов группы сравнения в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ и количества коморбидных заболеваний представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение пациентов с уровнем белка p53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ и количества коморбидных заболеваний

Показатель		Процент пациентов с уровнем белка p53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения, $n=28$	Процент пациентов с уровнем белка p53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе, $n=49$
Степень ДН	ДН 0	28,6	47,1
	ДН I	53,6	55,6
	ДН II	17,9	100
степень поражения легких по данным КТ	КТ ₀	7,1	33,3
	КТ ₁	42,9	48
	КТ ₂	53,6	71,4

Количество коморбидных заболеваний	С двумя и менее коморбидными заболеваниями	67,9	50
	С тремя и более коморбидными заболеваниями	32,1	81,8

Анализ процента пациентов с уровнем белка р53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе (n=49) показал, что значение уровня белка р53 в основной группе при выписке выше, чем в группе сравнения наблюдалось среди пациентов с ДН 0 у 47,1%, с ДН I у 55,6% и у 100% с ДН II. Среди пациентов с КТ0 у 33,3%, с КТ1 у 48,0% и у 71,4% с КТ2. Среди пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями у 50,0% и у 81,8% пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями.

Обсуждение. Считается, что в здоровых клетках содержание и активность р53 должны быть низкими, поскольку чрезмерная активация р53 способствует преждевременному старению или развитию хронических заболеваний. Старение организма является одной из причин повышения экспрессии р53 и ассоциируется с развитием различных патологических состояний и заболеваний [22-24].

Результатами многочисленных исследований доказано, что у пациентов с АГ, инфарктом миокарда, и целым рядом других заболеваний наблюдается гиперэкспрессия белка р53 [25-27]. Гиперэкспрессия белка р53 установлена и у пациентов с коморбидной патологией по сравнению с пациентами с монозонологией [28-30]. Это соотносится и с результатами нашего исследования. Среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, уровень белка р53 был статистически значимо выше у пациентов с большим количеством коморбидных заболеваний. Также проведенный нами анализ показал, что среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, статистически значимые различия уровня белка р53 были выявлены в зависимости от степени ДН. У пациентов с самой тяжелой степенью изменений на КТ, в нашей выборке это пациенты с КТ2 был выше, чем у пациентов с КТ1 и КТ0, но различия не были статистически значимы. В доступной литературе не представлено исследований по изучению уровня белка р53 в зависимости от степени ДН и степени изменений на КТ.

При этом в экспериментальном исследовании Akhter M.S. с соавт. было доказано, что р53 может опосредовать или даже инициировать развернутый белковый ответ – опосредованные реакции, направленные на поддержание гомеостаза легких, а также, по данным Varabutis N., этот белок участвует в защитных эффектах ингибиторов белка теплового шока 90 в микроциркуляторном русле легких [31, 32]. В другом исследовании Varabutis N. после анализа полученных им данных предположил, что белок р53 способствует восстановлению воспаленных легких, что в свою очередь можно использовать для восстановления дыхательных функций у госпитализированных пациентов с острым респираторным дистресс-синдроме у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 [33].

В рамках нашего исследования были выявлено статистически значимое снижение уровня белка р53 у лиц пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке. Снижение уровня белка р53 в динамике наблюдал в своем исследовании Dincer Y. с соавт., только у пациентов с острым инфарктом миокарда. Также Dincer Y. с соавт. было выявлено, что уровень р53 в сыворотке крови был выше у пациентов с острым инфарктом миокарда при поступлении по сравнению с контрольной группой [34]. Несмотря на то, что в нашем исследовании снижение уровня белка р53 среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, наблюдалось у 100% пациентов более, чем у половины пациентов – 57,1% уровень белка р53 остался выше, чем у пожилых лиц без вирусной пневмонии.

Заключение. У 57,1% пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, при выписке из стационара уровень белка р53 не достиг значения лиц пожилого возраста без вирусной пневмонии. Уровень белка р53 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной

SARS-COV-2 при выписке выше, чем у пожилых лиц без вирусной пневмонии регистрировался у пациентов с ДН II (у 100%), КТ2 (71,4%) и у пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями (у 81,8%).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Хутаева К.А.– 70% (сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Демидов А.А.– 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Даутова Т. А. Социальные последствия пандемии Ковид-19 (по материалам Республики Башкортостан). Экономика и управление: научно-практический журнал. 2022. 4. 120-126. DOI: 10.34773/EU.2022.4.22.
2. Калашников Е.С., Сердюков А.Г., Полунина Е.А. Факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на основе анализа данных инфекционного госпиталя. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. 2. 605-624. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-605-624.
3. Najjar-Debbiny R., Gronich N., Weber G. et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. Clin Infect Dis. 2023. 76(3). e342-e349. DOI: 10.1093/cid/ciac443.
4. Дворецкий Л.И., Комарова И.С., Мухина Н.В., Черкасова Н.А., Дятлов Н.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. 17(3). 335-341. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17082.
5. Alves V.P., Casemiro F.G., Araujo B.G. et al. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021. 18(15). 8008. DOI: 10.3390/ijerph18158008.
6. Ren J., Pang W., Luo Y. et al. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022. 10(1). 124-133. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.049.
7. Blanco J.R., Cobos-Ceballos M.J., Navarro F. et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. Clin Microbiol Infect. 2021. 27(6). 892-896. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.02.019.
8. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор Кубанский научный медицинский вестник. 2021. 28(6). 90-116. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.
9. Frontera J.A., Boutajangout A., Masurkar A.V. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. Alzheimers Dement. 2022. 18(5). 899-910. DOI: 10.1002/alz.12556.
10. Li F., Li J., Wang P.H. et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021. 1867(12). 166260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166260.
11. André S., Picard M., Cezar R. et al. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. Cell Death Differ. 2022. 29(8). 1486-1499. DOI: 10.1038/s41418-022-00936-x.
12. Wang X., Liu Y., Li K., Hao Z. Roles of p53-Mediated Host-Virus Interaction in Coronavirus Infection. Int J Mol Sci. 2023. 24(7). 6371. DOI: 10.3390/ijms24076371.
13. Gottlieb T.M., Oren M. P53 and apoptosis. Semin Cancer Biol. 1998. 8(5). 359-68. DOI: 10.1006/scbi.1998.0098.

14. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Индуктор апоптоза - белок P53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме Кубанский научный медицинский вестник. 2012. 2(131). 186-190.
15. Чуканова А.С., Гулиева М.Ш., Чуканова Е.И., Багманян С.Д. Применение сывороточных биомаркеров повреждения, апоптоза и нейротрофичности в оценке прогноза ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.2022. 122(8 2). 48 53. DOI: 17116/jnevro202212208248.
16. Su M., Shi D., Xing X. et al. Coronavirus Porcine Epidemic Diarrhea Virus Nucleocapsid Protein Interacts with p53 To Induce Cell Cycle Arrest in S-Phase and Promotes Viral Replication. J Virol. 2021. 95(16). e0018721. DOI: 10.1128/JVI.00187-21.
17. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2020. 9(1). 761-770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
18. Lodhi N., Singh R., Rajput S.P., Saquib Q. SARS-CoV-2: Understanding the Transcriptional Regulation of ACE2 and TMPRSS2 and the Role of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) at Codon 72 of p53 in the Innate Immune Response against Virus Infection. Int J Mol Sci. 2021. 22(16). 8660. DOI: 10.3390/ijms22168660.
19. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и соавт. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клиническая фармакология и терапия. 2020. 29(3). 25-36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
20. 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.
21. 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.
22. Rufini A., Tucci P., Celardo I., Melino G. Senescence and aging: the critical roles of p53. Oncogene. 2013. 32(43). 5129-43. DOI: 10.1038/onc.2012.640.
23. Pawge G., Khatik G.L. P53 regulated senescence mechanism and role of its modulators in age-related disorders. Biochem Pharmacol. 2021. 190. 114651. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114651.
24. Papazoglu C., Mills A.A. P53: at the crossroad between cancer and ageing. J Pathol. 2007. 211(2). 124-33. DOI: 10.1002/path.2086.
25. Никоношина Н.А., Долгих О.В., Зайцева Н.В. Особенности иммунного статуса, ассоциированные с формированием артериальной гипертензии у работников предприятия нефтедобычи. Российский иммунологический журнал. 2022. 25 (1). 99-104. DOI: 10.46235/1028-7221-381-FOI.
26. Gao L., Wang L.Y., Liu Z.Q. et al. TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- β 1/Smads and activating P53 signaling pathways. Cell Death Dis. 2020. 11(1). 44. DOI: 10.1038/s41419-020-2243-4.
27. Toupchian O., Abdollahi S., Salehi-Abargouei A. et al. The effects of resveratrol supplementation on PPAR α , p16, p53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind controlled randomized trial. Phytother Res. 2021. 35(6). 3205-3213. DOI: 10.1002/ptr.7031.
28. Челакова Ю.А., Долгих О.В. Особенности иммунного статуса рабочих нефтехимического производства с патологией сердечно-сосудистой системы. Здоровье населения и среда обитания. 2020. 5(326). С. 47-51. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-326-5-47-51.
29. Lu L., Ma J., Sun M. et al. Melatonin Ameliorates MI-Induced Cardiac Remodeling and Apoptosis through a JNK/p53-Dependent Mechanism in Diabetes Mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2020. 2020. 1535201. DOI: 10.1155/2020/1535201
30. Men H., Cai H., Cheng Q. et al. The regulatory roles of p53 in cardiovascular health and disease. Cell Mol Life Sci. 2021. 78(5). 2001-2018. DOI: 10.1007/s00018-020-03694-6.
31. Akhter M.S., Uddin M.A., Barabutis N. Unfolded protein response regulates P53 expression in the pulmonary endothelium. J Biochem Mol Toxicol. 2019. 33(10). e22380. DOI: 10.1002/jbt.22380.
32. Barabutis N. Heat shock protein 90 inhibition in the inflamed lungs. Cell Stress Chaperones. 2020. 25(2).

195-197. DOI: 10.1007/s12192-020-01069-1.

33. Barabutis N. P53 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2020. 77(22). 4725-4727. DOI: 10.1007/s00018-020-03629-1
34. Dincer Y., Himmetoglu S., Bozcali E., Vural V.A., Akcay T. Circulating p53 and cytochrome c levels in acute myocardial infarction patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2010. 29(1). 41-5. DOI: 10.1007/s11239-009-0328-0.

References:

1. Dautova T.A. Social consequences of the COVID-19 pandemic (based on the materials of the republic of bashkortostan). *Economics and Management: Scientific and Practical Journal.* 2022. 4. 120-126. DOI: 10.34773/EU.2022.4.22. in Russian.
2. Kalashnikov E.S., Serdyukov A.G., Polunina E.A. Risk factors for an unfavorable outcome in patients with COVID-19 based on the analysis of infectious diseases hospital data. *Current problems of health care and medical statistics.* 2023. 2. 605-624. DOI 10.24412/2312-2935-2023-2-605-624. in Russian.
3. Najjar-Debbiny R., Gronich N., Weber G. et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis.* 2023. 76(3). e342-e349. DOI: 10.1093/cid/ciac443.
4. Dvoretzky L.I., Komarova I.S., Mukhina N.V., Cherkasova N.A., Dyatlov N.V. New coronoviral infection (COVID-19) in patients of the elderly and senile age. *Medical News of North Caucasus.* 2022. 17(3). 335-341. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17082. in Russian.
5. Alves V.P., Casemiro F.G., Araujo B.G. et al. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. 18(15). 8008. DOI: 10.3390/ijerph18158008.
6. Ren J., Pang W., Luo Y. et al. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022. 10(1). 124-133. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.049.
7. Blanco J.R., Cobos-Ceballos M.J., Navarro F. et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021. 27(6). 892-896. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.02.019.
8. Kanorskii S.G. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021. 28(6). 90-116. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116. in Russian.
9. Frontera J.A., Boutajangout A., Masurkar A.V. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement.* 2022. 18(5). 899-910. DOI: 10.1002/alz.12556.
10. Li F., Li J., Wang P.H. et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021. 1867(12). 166260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166260.
11. André S., Picard M., Cezar R. et al. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. *Cell Death Differ.* 2022. 29(8). 1486-1499. DOI: 10.1038/s41418-022-00936-x.
12. Wang X., Liu Y., Li K., Hao Z. Roles of p53-Mediated Host-Virus Interaction in Coronavirus Infection. *Int J Mol Sci.* 2023. 24(7). 6371. DOI: 10.3390/ijms24076371.
13. Gottlieb T.M., Oren M. P53 and apoptosis. *Semin Cancer Biol.* 1998. 8(5). 359-68. DOI: 10.1006/scbi.1998.0098.
14. Chernysheva E.N., Panova T.N. Apoptotic-inductor - protein p53 and insulin resistance in metabolic syndrome. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2012. 2(131). 186-190.
15. Chukanova A.S., Gulieva M.Sh., Chukanova E.I., Bagmanyanyan S.D. A panel of serum biomarkers, including damage, apoptosis and neurotrophic markers, for the assessment of prognosis of the course of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Special issues.* 2022. 122(8 2). 48-53. DOI: 10.17116/jnevro202212208248. in Russian.

16. Su M., Shi D., Xing X. et al. Coronavirus Porcine Epidemic Diarrhea Virus Nucleocapsid Protein Interacts with p53 To Induce Cell Cycle Arrest in S-Phase and Promotes Viral Replication. *J Virol*. 2021. 95(16). e0018721. DOI: 10.1128/JVI.00187-21.
17. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020. 9(1). 761-770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
18. Lodhi N., Singh R., Rajput S.P., Saquib Q. SARS-CoV-2: Understanding the Transcriptional Regulation of ACE2 and TMPRSS2 and the Role of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) at Codon 72 of p53 in the Innate Immune Response against Virus Infection. *Int J Mol Sci*. 2021. 22(16). 8660. DOI: 10.3390/ijms22168660.
19. Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. Outcomes in patients with severe COVID19 hospitalized for respiratory support in intensive care units. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020. 29(3). 25-36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36. in Russian.
20. 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.
21. 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.
22. Rufini A., Tucci P., Celardo I., Melino G. Senescence and aging: the critical roles of p53. *Oncogene*. 2013. 32(43). 5129-43. DOI: 10.1038/onc.2012.640.
23. Pawge G., Khatik G.L. P53 regulated senescence mechanism and role of its modulators in age-related disorders. *Biochem Pharmacol*. 2021. 190. 114651. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114651.
24. Papazoglu C., Mills A.A. P53: at the crossroad between cancer and ageing. *J Pathol*. 2007. 211(2). 124-33. DOI: 10.1002/path.2086.
25. Nikonoshina N.A., Dolgikh O.V., Zaitseva N.V. Features of immunity associated with emerging arterial hypertension in workers employed at oil-producing enterprise. *Russian Journal of Immunology*. 2022. 25(1). 99-104. DOI: 10.46235/1028-7221-381-FOI. in Russian.
26. Gao L., Wang L.Y., Liu Z.Q. et al. TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- β 1/Smads and activating P53 signaling pathways. *Cell Death Dis*. 2020. 11(1). 44. DOI: 10.1038/s41419-020-2243-4.
27. Toupchian O., Abdollahi S., Salehi-Abargouei A. et al. The effects of resveratrol supplementation on PPAR α , p16, p53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind controlled randomized trial. *Phytother Res*. 2021. 35(6). 3205-3213. DOI: 10.1002/ptr.7031.
28. Chelakova YU.A., Dolgikh O.V. Peculiarities of the immune status of petrochemical workers with cardiovascular diseases. *Public health and habitat*. 2020. 5(326). C. 47-51. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-326-5-47-51. in Russian.
29. Lu L., Ma J., Sun M. et al. Melatonin Ameliorates MI-Induced Cardiac Remodeling and Apoptosis through a JNK/p53-Dependent Mechanism in Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. 2020. 1535201. DOI: 10.1155/2020/1535201.
30. Men H., Cai H., Cheng Q. et al. The regulatory roles of p53 in cardiovascular health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2021. 78(5). 2001-2018. DOI: 10.1007/s00018-020-03694-6.
31. Akhter M.S., Uddin M.A., Barabutis N. Unfolded protein response regulates P53 expression in the pulmonary endothelium. *J Biochem Mol Toxicol*. 2019. 33(10). e22380. DOI: 10.1002/jbt.22380.
32. Barabutis N. Heat shock protein 90 inhibition in the inflamed lungs. *Cell Stress Chaperones*. 2020. 25(2). 195-197. DOI: 10.1007/s12192-020-01069-1.
33. Barabutis N. P53 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2020. 77(22). 4725-4727. DOI: 10.1007/s00018-020-03629-1
34. Dincer Y., Himmetoglu S., Bozcali E., Vural V.A., Akcay T. Circulating p53 and cytochrome c levels in acute myocardial infarction patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2010. 29(1). 41-5. DOI: 10.1007/s11239-009-0328-0.