

УДК 614.39; 616-053.89; 616-053.9

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 КАК БИОМАРКЕР СТАРЕНИЯ

Мартыненко А.В.¹, Аликберова К.Г.², Ишанова М.А.³

¹*«Научная лаборатория геронтологии» Медицинский институт ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», г.Майкоп*

^{2,3}*Медицинский институт ФГБОУ ВО "Майкопский государственный технологический университет", г.Майкоп*

Старение давно исследуемый процесс, однако в настоящее время число людей в возрасте 60 лет и старше увеличивается. Так, на 2019 год, согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), численность пожилых людей около одного миллиарда, с прогнозом к 2030 году – до 1,4 миллиардов. В связи с увеличивающейся продолжительностью жизни и долей пожилых людей, на системы здравоохранения и социальной стабильности ложится дополнительная нагрузка. Перед человечеством стоит задача поиска новых методов сохранения качества жизни (возрастной жизнеспособности), диагностики процессов старения для формирования профилактических мероприятий. Биомаркеры старения в данном случае, как никогда актуальны. Особый интерес представляет интерлейкин-6 (IL-6). Повышение концентрации IL-6 характерно для процессов старения и может отражать возраст-ассоциированные изменения даже у относительно здоровых людей старших возрастных групп, поэтому данный цитокин был назван «цитокином для геронтологов».

Ключевые слова: старение, геронтология, гериатрия, инфламейджинг, интерлейкин-6, IL-6, COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания.

INTERLEUKIN-6 AS A BIOMARKER FOR AGING

Martynenko A.V.¹, Alikberova K.G.², Ishanova M.A.³

¹*"Scientific Laboratory of Gerontology" Medical Institute of the Maikop State Technological University, Maikop*

^{2,3}*Medical Institute of the Maikop State Technological University, Maikop*

Aging has been studied for a long time, but the number of people aged 60 years and over is increasing. So, for 2019, according to the World Health Organization (WHO), the number of older people is about one billion, with a forecast by 2030 - up to 1.4 billion. With increasing life expectancy and the proportion of older people, health systems and social stability are being placed under additional strain. Humanity is faced with the task of finding new methods for maintaining the quality of life (age-related vitality), diagnosing aging processes for the formation of preventive measures. Biomarkers of aging in this case are more relevant than ever. Of particular interest is interleukin-6 (IL-6). An increase in the concentration of IL-6 is characteristic of the aging process and may reflect age-associated changes even in relatively healthy people of older age groups, so this cytokine was called the "cytokine for gerontologists".

Key words: aging, gerontology, geriatrics, inflaming, interleukin-6, IL-6, COVID-19, cardiovascular diseases.

Введение

Старение является основной причиной проявлений возрастных изменений и деструктивных процессов в организме. В основе данного процесса лежит цепь молекулярно-биологических событий. Далеко не последняя роль отводится воспалению. Воспаление

представляет собой физиологический процесс, который защищает и регенерирует ткани в ответ на эндогенные или экзогенные факторы. Тем не менее, хроническое воспаление может иметь пагубные последствия. Многие исследования подтверждают, что процесс старения ассоциирован с повышением уровня циркулирующих цитокинов и провоспалительных маркеров. Связанные с возрастом изменения в иммунной системе, известные как иммуносенесценция, и повышенная секреция цитокинов жировой тканью представляют собой основные причины хронического воспаления. Это явление известно как «воспалительное старение». В последнее время ученые активно изучают Интерлейкин-6 (IL-6), который входит в состав биологически активных факторов, секретируемых стареющими клетками. Это так называемый секреторный фенотип, связанный со старением (SASP) [1].

Материалы и методы. В представленном обзоре проведен анализ российских и зарубежных исследований роли IL-6 в процессах старения и современные возможности влияния на данные процессы за последние 5 лет. Рассмотрены публикации, отражающие влияние IL-6 на сердечно-сосудистую систему, развитие онкологического процесса и течение COVID-19. Используются источники: Национальная медицинская библиотека США Национальных институтов здоровья (NCBI), Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, научная электронная библиотека Cyberleninka.

Цель исследования: определить роль IL-6 в процессах старения, как перспективного биомаркера для внедрения в рутинную клиническую практику.

Результаты исследования и их обсуждение.

IL-6 – гормоноподобный белок-медиатор острой фазы воспаления. В норме экспрессируется на низком уровне и не определяется в периферической крови. Однако с возрастом сывороточная концентрация IL-6 повышается и становится доступной к диагностике. Во многих исследованиях продемонстрировано возраст-ассоциированное повышение концентраций провоспалительных цитокинов, ключевым из которых является IL-6 [2,3]. Повышение концентрации IL-6 характерно для возрастных изменений и может обнаруживаться даже у относительно здоровых людей старших возрастных групп, поэтому данный цитокин был назван «цитокином для геронтологов» [4]. Franceschi в 2000 году совместно с итальянскими иммунологами выдвинул одну из последних теорий старения – «inflammaging» [5]. Это объединение 2-х терминов: «воспаление» (inflammation) и «старение» (aging). Согласно теории «inflammaging», обычным проявлением старения является хроническое воспаление низкого

уровня без признаков явной инфекции, так называемое «стерильное воспаление» или же «тихое воспаление». "Inflammaging" ведет к синтезу IL-6, IL-12 и TNF α [6].

IL-6 и сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения во всем мире (ВОЗ). Число пожилых людей во всем мире растет, и преклонный возраст является основным фактором риска ассоциированных с атеросклеротическим процессом сердечно-сосудистых заболеваний. Старение влияет на атерогенез несколькими сложными путями, и маловероятно, что какой-либо единственный фактор является доминирующим патофизиологическим механизмом. В одном из наблюдений на мышах было обнаружено, что старение связано с повышением уровня воспалительного цитокина IL-6 в аорте, который участвует в цепи положительной обратной связи с нарушением функции сосудистых митохондрий и активизации атерогенеза. Есть предположение, что старение сосудов и миелоидных клеток синергизируется посредством передачи сигналов IL-6, чтобы ускорить атерогенез [27]. Во многих публикациях также подтверждают, что IL-6 обладает рядом свойств, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Ауман А. Hussein и соавт. наблюдали 5806 человек, в результате сделали вывод, что повышенный уровень IL-6 (оптимальный уровень в крови - <1,07 пг/мл) увеличивает риск внезапной сердечной смерти. Также известно, что каждое увеличение IL-6 на 1 пг/мл у людей с ишемической болезнью(ИБС) в анамнезе повышает шансы возникновения инфаркта миокарда. Вместе с тем, данный цитокин может являться предиктором ССЗ в дальнейшем, особенно у людей с отягощенным анамнезом [7,8,9]. Работа Santosh Kumar и соавт. продемонстрировала влияние фактора, индуцированного гипоксией на воспаление сосудов легких и периваскулярный фиброз посредством IL-6 [10].

Таким образом, IL-6 является важным маркером прогноза развития и течения неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний, доминирующих в структуре смертности людей пожилого и старческого возраста.

Влияние IL-6 на развитие и прогрессирование онкологического процесса

В течении долгого времени рассматривается связь между воспалением и онкогенезом, тем временем возникают все больше сведений о корреляции IL-6 в канцерогенезе. Опухоль-ассоциированные макрофаги синтезируют цитокиноподобные IL-6, которые способствуют росту опухоли [11,12]. Данный процесс был успешно продемонстрирован исследователями из Канады, Испании и КНР, синтез IL-6 способствовал инвазии и метастазированию клеток рака легкого,

путем подавления апоптоза и стимулирования ангиогенеза опухоли [13,14]. При многих онкологических заболеваниях наблюдается нарушение регуляции IL-6, однако остается неясным, имеется ли причинно-следственная связь между циркулирующим IL-6 и раком [15,16]. В 2015 году проведен метаанализ учеными из Медицинского университета Биньчжоу (Китай) среди 87 исследовательских групп, 46 из них кавказцы, 31 – смешанные популяций, 9 – азиаты и 1 афроамериканец. В качестве инструмента использовался вариант гена IL-6 -174G/C. Доказано, что 65 из 87 исследовательских групп имели распределение генотипов -174G/C в равновесии Харди-Вайнберга на уровне значимости 5%, 19 исследовательских групп в неравновесии Харди-Вайнберга и 3 исследовательские группы без мутации. Частота аллеля гена IL-6 -174C варьировалась от 0,0% до 52,94% у больных раком и от 0,0% до 51,15% у здоровых контрольных групп [17]. Метаанализ, проведенный в тот же год учеными из Греции, США и Англии, продемонстрировал, что уровень IL-6 в плазме крови выше 2,56 пг/мл является риском развития рака толстой кишки в 2,48 раза больше, чем с низкими значениями IL-6 (1,4 пг/мл) [18].

Следуя данным исследований и проведенных метаанализов, в настоящее время используется таргетная терапия антителами к IL-6. Данный способ успешно применяется в нескольких клинических испытаниях и хорошо переносится у пациентов больных раком [19]. Можно предположить, что ранняя диагностика отклонений в показателях уровня IL-6 у лиц пожилого и старческого возраста позволит профилактировать развитие онкологического процесса, снижения качества жизни и ранней смерти.

IL-6 в патогенезе COVID-19

Пандемия коронавируса, тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), была впервые зарегистрирована в Ухане (Китай) в декабре 2019 года, распространилась по всему миру с беспрецедентной скоростью и оказывает тяжелое воздействие на здоровье и социально-экономическое положение [29]. SARS-CoV-2, β -коронавирус, представляет собой высококонтагиозный респираторный патоген, вызывающий заболевание, получившее название коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Клинический опыт на данный момент показывает, что COVID-19 очень неоднороден: от бессимптомного и легкого, до тяжелого и вызывающего смерть. Факторы хозяина, включая возраст, пол и сопутствующие заболевания, являются ключевыми факторами, определяющими тяжесть и прогрессирование заболевания. Старение само по себе является важным фактором риска тяжелых заболеваний и смерти от COVID-19. Есть предположение, что возрастное снижение и нарушение регуляции иммунной функции, иммуностарение и воспаление играют важную роль в повышении

уязвимости пожилых людей к тяжелым исходам COVID-19 [28]. Согласно исследованию Ruan Q. и соавт., в котором участвовали 150 пациентов в Китае с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, из которых 68 случаев были летальными. Наблюдение показало, что имелось существенное повышение уровней провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, у пациентов с летальным исходом [20]. По сравнению с пациентами с неосложненным заболеванием, уровень IL-6 у пациентов с осложнениями COVID-19 был выше в 2,9 раз [21,22]. Цитокиновый шторм индуцирует развитие острого респираторного дистресс-синдрома, мультиорганной недостаточности [23]. Таким образом, узнав о влиянии IL-6 на тяжесть течения коронавирусной инфекции в дополнение к обычной терапии назначался тоцилизумаб. В результате, в первые сутки наблюдались нормализация температуры тела, облегчение симптомов, снижение потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [24]. Кроме того, повышенные уровни IL-6 лежат в основе многих постковидных симптомов таких как депрессия, тревожное расстройство, нарушение сна, быстрая утомляемость, а также является одним из факторов нарушения восприятия вкуса и запаха [25,26].

Выводы.

Таким образом, IL-6 является перспективным биомаркером, который может быть внедрен в рутинную клиническую практику для ранней диагностики и профилактики развития синдромов и заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста. В проведенном научном обзоре, мы подтвердили ключевую роль инфламэйджинга, как патогенетического звена старения. Прогноз своевременная коррекция повышения уровня IL-6 будет способствовать увеличению продолжительности, качества жизни и уровня возрастной жизнеспособности.

Список литературы

1. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2015;5:27743. Published 2015 May 19. doi:10.3402/pba.v5.27743
2. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol*. 2008 Feb;43(2):61-5. doi: 10.1016/j.exger.2007.06.008.
3. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005 Mar 15;105(6):2294-9. doi: 10.1182/blood-2004-07-2599.
4. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Feb;41(2):176-81. doi: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb02054.x.

5. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
6. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;908:244-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
7. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(1):58-68. doi:10.1038/s41569-020-0431-7
8. Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020; 2(39): 5–11. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001
9. Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, et al. Cardiomyocyte injury assessed by a highly sensitive troponin assay and sudden cardiac death in the community: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3;62(22):2112-20. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.049.
10. E, Lefkou et al. "Increased levels of proinflammatory cytokines in children with family history of coronary artery disease." *Clinical cardiology* vol. 33,4 (2010): E6-10. doi:10.1002/clc.20434
11. Kumar S, Wang G, Zheng N, et al. HIMF (Hypoxia-Induced Mitogenic Factor)-IL (Interleukin)-6 Signaling Mediates Cardiomyocyte-Fibroblast Crosstalk to Promote Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Hypertension.* 2019 May;73(5):1058-1070. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12267.
12. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nature Reviews Cancer.* 2004;4:71-78. doi: 10.1038/nrc1256.
13. Dehai C, Bo P, Qiang T, et al. Enhanced invasion of lung adenocarcinoma cells after co-culture with THP-1-derived macrophages via the induction of EMT by IL-6. *Immunol Lett.* 2014 Jul;160(1):1-10. doi: 10.1016/j.imlet.2014.03.004.
14. Tian, G., Mi, J., Wei, X. et al. Circulating interleukin-6 and cancer: A meta-analysis using Mendelian randomization. *Sci Rep* 5, 11394 (2015). doi:10.1016/j.imlet.2014.03.004.
15. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends in Molecular Medicine.* 2008;14:109-119. doi:10.1016/j.molmed.2007.12.007.
16. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews Immunology.* 2009;9:162-174. doi: 10.1038/nri2506.

17. Santer FR, Malinowska K, Culig Z, et al. Interleukin-6 trans-signalling differentially regulates proliferation, migration, adhesion and maspin expression in human prostate cancer cells. *Endocrine-related Cancer*. 2010;17:241-253. doi: 10.1677/ERC-09-0200.
18. Geng Tian, Jia Mi, Xiaodan Wei, et. al. (2015). Circulating interleukin-6 and cancer: A meta-analysis using Mendelian randomization. *Sci. Rep.* 5;
19. Kakourou A, Koutsidoumpa C, Lopez DS, et al. Interleukin-6 and risk of colorectal cancer: results from the CLUE II cohort and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2015 Oct;26(10)
20. Puchalski, T., Prabhakar, U., Jiao, Q., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of an anti-interleukin-6 chimeric monoclonal antibody (siltuximab) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 16, 1652–1661 (2010).
21. Арутюнов А.К., Мартыненко А.В. Критерии отбора пациентов с острым кардиологическим событием для коррекции трессоустойчивости и социальной адаптации в комплексной реабилитации в период пандемии COVID-19. *Вестник ВолГМУ*. 2021;2 (78): 160-164
22. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101205. doi:10.1016/j.arr.2020.101205
23. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
24. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, et al. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol*. 2019 May 10;10:1057. doi: 10.3389/fmicb.2019.01057.
25. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141.
26. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):382-383. doi:10.1016/j.medmal.2020.04.002
27. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi:10.1016/j.biopha.2020.110698

28. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105295.
29. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, et al. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(17):2774-2781.

The list of references

1. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2015;5:27743. Published 2015 May 19. DOI:10.3402/pba.v5.27743
2. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol*. 2008 Feb;43(2):61-5. DOI: 10.1016/j.exger.2007.06.008.
3. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005 Mar 15;105(6):2294-9. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2599.
4. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Feb;41(2):176-81. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb02054.x.
5. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
6. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Jun;908:244-54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
7. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58-68. DOI:10.1038/s41569-020-0431-7
8. Moskalenko S.A., Shuvalova Ju.A., Kaminyj A.I. Rol' sistemy interlejkina-6 v razvitii ateroskleroza [The role of the interleukin-6 system in the development of atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2020; 2(39): 5–11. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001 (In Russian)
9. Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, et al. Cardiomyocyte injury assessed by a highly sensitive troponin assay and sudden cardiac death in the community: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 3;62(22):2112-20. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.049.
10. E, Lefkou et al. "Increased levels of proinflammatory cytokines in children with family history of coronary artery disease." *Clinical cardiology* vol. 33,4 (2010): E6-10. DOI:10.1002/clc.20434

11. Kumar S, Wang G, Zheng N, et al. HIMF (Hypoxia-Induced Mitogenic Factor)-IL (Interleukin)-6 Signaling Mediates Cardiomyocyte-Fibroblast Crosstalk to Promote Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Hypertension*. 2019 May;73(5):1058-1070. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12267.
12. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4:71-78. DOI: 10.1038/nrc1256.
13. Dehai C, Bo P, Qiang T, et al. Enhanced invasion of lung adenocarcinoma cells after co-culture with THP-1-derived macrophages via the induction of EMT by IL-6. *Immunol Lett*. 2014 Jul;160(1):1-10. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.03.004.
14. Tian, G., Mi, J., Wei, X. et al. Circulating interleukin-6 and cancer: A meta-analysis using Mendelian randomization. *Sci Rep* 5, 11394 (2015). DOI:10.1016/j.imlet.2014.03.004.
15. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends in Molecular Medicine*. 2008;14:109-119. DOI:10.1016/j.molmed.2007.12.007.
16. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9:162-174. DOI: 10.1038/nri2506.
17. Santer FR, Malinowska K, Culig Z, et al. Interleukin-6 trans-signalling differentially regulates proliferation, migration, adhesion and maspin expression in human prostate cancer cells. *Endocrine-related Cancer*. 2010;17:241-253. DOI: 10.1677/ERC-09-0200.
18. Geng Tian, Jia Mi, Xiaodan Wei, et. al. (2015). Circulating interleukin-6 and cancer: A meta-analysis using Mendelian randomization. *Sci. Rep.* 5;
19. Kakourou A, Koutsioumpa C, Lopez DS, et al. Interleukin-6 and risk of colorectal cancer: results from the CLUE II cohort and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2015 Oct;26(10)
20. Puchalski, T., Prabhakar, U., Jiao, Q., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of an anti-interleukin-6 chimeric monoclonal antibody (siltuximab) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 16, 1652–1661 (2010).
21. Arutjunov A.K., Martynenko A.V. Kriterii otbora pacientov s ostrym kardiologicheskim sobytiem dlja korrekcii tressoustojchivosti i social'noj adaptacii v kompleksnoj reabilitacii v period pandemii COVID-19 [Criteria for the selection of patients with an acute cardiac event for

- the correction of stress resistance and social adaptation in complex rehabilitation during the COVID-19 pandemic]. *Vestnik VolGSMU [Bulletin of VolSMU]*. 2021;2(78):160-164 (In Russian)
22. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101205. DOI:10.1016/j.arr.2020.101205
23. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
24. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, et al. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol*. 2019 May 10;10:1057. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01057.
25. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1-9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
26. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):382-383. DOI:10.1016/j.medmal.2020.04.002
27. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110698
28. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105295.
29. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, et al. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(17):2774-2781.