

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК MIR-155 И MIR-28 У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Агзамходжаева Н. У. ¹,
Рузибакиева М. Р. ¹,
Абидова Д. Э. ²,
Исламова Р. К. ³

¹ Институт иммунологии и геномики человека, Академия наук Республики Узбекистан

² Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Кардиологии.

³ Profi University.

EXPRESSION FEATURES OF MICRORNAS MIR-155 AND MIR-28 IN PATIENTS WITH LONG COVID AND ARTERIAL HYPERTENSION

Agzamxodjayeva N. U. ^a,
Malika R. R. ^a,
Abidova D. E. ^b,
Islamova R. K. ^c

^a Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

^b Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology.

^c Profi University.

Резюме

Постковидный синдром, или Long COVID, сопровождается длительным системным воспалением и сосудистой дисфункцией, особенно выраженными у пациентов с артериальной гипертонией. МикроРНК, в том числе miR-155 и miR-28, рассматриваются как потенциальные молекулярные маркеры указанных патологических состояний. Целью настоящего исследования являлась оценка экспрессии miR-155 и miR-28 у пациентов с Long COVID в зависимости от наличия гипертонической болезни, а также анализ их взаимосвязи с показателями воспаления и нарушениями сосудистой функции. В исследование были включены 102 пациента, обследованные спустя не менее четырех недель после перенесенной коронавирусной инфекции. Были сформированы две группы: пациенты с гипертонией (50 человек) и без нее (52 человека). Определение уровней miR-155 и miR-28 в плазме крови проводилось методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме обратной транскрипции. Проведены статистические расчеты и корреляционный анализ. У пациентов с артериальной гипертонией выявлена повышенная экспрессия miR-155 и снижение уровней miR-28, что сопровождалось увеличением концентрации маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6, натрийуретический пептид типа В и продуктов деградации фибрина. У пациентов без гипертонии эти показатели были более стабильными. Полученные данные указывают на то, что miR-155 и miR-28 могут отражать степень воспалительной и сосудистой активации у пациентов с Long COVID. Ассоциация гипертонии с нарушением регуляции указанных микроРНК подчеркивает их потенциальную значимость для стратификации риска и мониторинга состояния пациентов после перенесенной инфекции.

Ключевые слова: Long COVID; miR-155; miR-28; гипертоническая болезнь; сосудистая дисфункция.

Abstract

Post-COVID syndrome, known as Long COVID, is characterized by prolonged systemic inflammation and vascular dysfunction, particularly in individuals with arterial hypertension. MicroRNAs, such as miR-155 and miR-28, are regarded as potential molecular markers of these pathological conditions. This study aimed to evaluate the expression patterns of miR-155 and miR-28 in patients with Long COVID depending on the presence of hypertension, and to investigate their associations with markers of inflammation and vascular impairment. A total of 102 patients were examined at least four weeks after recovery from COVID-19. Two groups were formed: patients with hypertension (50 individuals) and without (52 individuals). Plasma levels of miR-155 and miR-28 were measured using reverse transcription quantitative polymerase chain reaction. Statistical and correlation analyses were performed. The results demonstrated that patients with hypertension exhibited elevated expression of miR-155 and reduced levels of miR-28, accompanied by increased concentrations of inflammatory markers such as C-reactive protein, interleukin-6, B-type natriuretic peptide, and fibrin degradation products. In contrast, normotensive patients showed more stable biomarker profiles. These findings suggest that miR-155 and miR-28 reflect the degree of inflammatory and vascular activation in Long COVID. The association between hypertension and dysregulation of these microRNAs highlights their potential utility for risk stratification and post-infection monitoring in affected individuals.

Keywords: Long COVID; miR-155; miR-28; arterial hypertension; vascular dysfunction.

1 Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала масштабное воздействие на глобальное здравоохранение, приведя не только к острой вирусной инфекции, но и к развитию длительных постинфекционных осложнений, объединённых в синдром под названием Long COVID (или post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC). Согласно последним данным ВОЗ, до 30–50% переболевших COVID-19 продолжают испытывать различные симптомы спустя более 12 недель после перенесённой инфекции [9,10].

Наиболее частыми проявлениями Long COVID являются хроническая утомляемость, когнитивные нарушения, диспноэ, тахикардия и психоэмоциональные расстройства, однако в последние годы всё больше внимания уделяется сосудистым и иммунным механизмам этих нарушений. Современные данные указывают на наличие стойкой эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и нарушений микрососудистой регуляции у значительной части пациентов с Long COVID [2,7].

Особое значение приобретает изучение Long COVID у пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего с артериальной гипертонией, которая встречается у 40–60% пациентов с тяжёлым или среднетяжёлым течением COVID-19 [5,14]. По данным многоцентрового обзора, гипертония более чем в 2 раза увеличивает риск развития постковидных осложнений, включая кардиомиопатию, аритмии и когнитивные расстройства [11].

В этой связи особую значимость приобретает поиск молекулярных биомаркеров, способных отразить степень воспаления, сосудистого поражения и помочь в стратификации риска у данной категории пациентов. Одним из перспективных классов таких маркеров являются микроРНК (miRNA) — короткие некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов, участвующих в воспалительных, иммунных и сосудистых процессах. Ранее было показано, что miR-155 участвует в активации врождённого иммунного ответа и цитокинового шторма при COVID-19 [8,9], а miR-28 ассоциирована с регуляцией ангиогенеза, проницаемости эндотелия и стресс-ответа сосудистой стенки [3,13].

Несмотря на накопленные данные, влияние гипертонической болезни на экспрессию ключевых miRNA в условиях Long COVID остаётся недостаточно изученным, особенно в контексте системного воспаления и сосудистой дисфункции. Это создаёт предпосылки для исследований, направленных на выявление специфических молекулярных профилей пациентов с Long COVID и сопутствующей гипертонией, что может иметь важное значение для ранней диагностики, мониторинга и персонализированной терапии.

Целью исследования являлась оценка особенностей экспрессии miR-155 и miR-28 у пациентов с Long COVID, с учётом наличия гипертонической болезни, а также анализ их взаимосвязи с клинико-лабораторными параметрами воспаления и сосудистой дисфункции.

2 Материал и методы исследования

Настоящее исследование было выполнено в формате проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования и проводилось на базе Зангиотинской специализированной коронавирусной больницы № 2 и лаборатории Института иммунологии и геномики человека при Академии наук Республики Узбекистан.

В исследование были включены 102 пациента, обследованных спустя не менее 4 недель после выздоровления от лабораторно подтверждённой инфекции SARS-CoV-2. Пациенты были стратифицированы на две клинические группы: основную (n=50), в которую вошли лица с установленной гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии, и сравнительную (n=52), составленную из пациентов без артериальной гипертензии или иных сердечно-сосудистых заболеваний. Распределение по группам осуществлялось с учётом пола, возраста и тяжести перенесённого COVID-19.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, наличие стойких симптомов Long COVID (утомляемость, одышка, когнитивные нарушения), информированное согласие на участие, а также отсутствие декомпенсированных хронических заболеваний.

Критерии исключения включали активную онкопатологию, психические расстройства, беременность и лактацию, а также отказ от участия.

Средний возраст пациентов составлял $52,3 \pm 9,4$ года. Мужчины преобладали в выборке (55,3%), при этом в обеих группах отмечалось сбалансированное распределение по полу. Согласно классификации ВОЗ, большинство испытуемых относились к категориям среднего (45–59 лет) и пожилого (60–74 лет) возраста. В основной группе чаще наблюдались сопутствующие метаболические расстройства, включая ожирение (12%) и сахарный диабет 2 типа (8%). В обеих группах преобладали пациенты со среднетяжёлым течением COVID-19 (около 55%), а в 30% случаев заболевание протекало тяжело, с необходимостью госпитализации и по данным КТ 2–3 степени тяжести поражения лёгочной ткани.

Молекулярно-биологические методы

В качестве молекулярных маркеров были выбраны hsa-miR-28-5p и hsa-miR-155-5p, как потенциальные биомолекулы, отражающие сосудистую и иммунную активацию. В качестве экзогенного внутреннего контроля использовалась синтетическая микроРНК cel-miR-39, происходящая от *Caenorhabditis elegans*.

Забор венозной крови осуществлялся натощак в утренние часы в пробирки с ЭДТА. Для анализа использовались лейкоцитарная фракция, а также плазма и сыворотка. Особое внимание уделялось предупреждению гемолиза, поскольку он может значительно искажать уровни микроРНК.

Выделение микроРНК проводилось с использованием реагентного набора «Нуклео-Экстран микроРНК» (версия май 2019 г.), на основе фенол-хлороформной экстракции с последующей колонковой очисткой. На стадии

лизиса к каждому образцу добавлялся экзогенный стандарт cel-miR-39 (в концентрации 109 копий/мкл), обеспечивающий внутреннюю нормализацию результатов. Далее проводилось фазовое разделение, после чего водная фаза очищалась на кремниевых колонках с использованием буферных систем для связывания, промывки и элюции РНК.

Выделенные микроРНК подвергались обратной транскрипции (ОТ) с применением набора «Микро-ОТ» (версия июнь 2024 г.). Метод основан на использовании stem-loop праймеров, обеспечивающих высокую специфичность к целевым микроРНК. Процедура включала инкубацию при 16 °С (30 мин), 42 °С (30 мин), затем 92 °С (5 мин), после чего реакционную смесь охлаждали до 4 °С и хранили при –20 °С.

Качественно-количественная оценка экспрессии miR-155-5p и miR-28-5p выполнялась методом ПЦР в реальном времени (RT-qPCR) на платформе Bio-Rad CFX96 с использованием TaqMan-зондов. Амплификация проводилась в двух повторностях. Для cel-miR-39 использовался канал HEX, для miR-28 и miR-155 — канал FAM. Стандартная калибровочная кривая строилась на основе 5 стандартных точек с известной концентрацией, каждая в трёх повторностях.

Температурный профиль амплификации включал предварительную денатурацию при 95 °С (5 мин), затем 50 циклов: 95 °С (15 сек) и 58 °С (60 сек). Уровни экспрессии рассчитывались с помощью метода ΔC_t (разность между C_t -значением исследуемой микроРНК и значением cel-miR-39).

Все манипуляции выполнялись в условиях строгой биологической изоляции, в отдельных зонах для этапов экстракции, ОТ и амплификации, с использованием УФ-облучателей, стерильного оборудования и одноразовых фильтрующих наконечников.

Статистический анализ. Для описательной статистики использовались средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Сравнение групп проводилось с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, и U-критерия Манна–Уитни при ненормальном. Статистическая обработка проводилась в средах SPSS v.26 и Microsoft Excel. Уровень значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013). Все участники предоставили информированное добровольное согласие на участие и обработку биоматериала.

3 Результаты

Анализ клинико-лабораторных показателей показал, что у пациентов с Long COVID и сопутствующей гипертонией наблюдаются достоверно более высокие уровни воспалительных маркеров — СРБ, IL-6, ферритина и прокальцитонина ($p < 0,001$), что подтверждает выраженную системную воспалительную активацию. Эти данные согласуются с повышенной экспрессией miR-155, выявленной в данной группе, и указывают на наличие более интенсивного провоспалительного фона (таб. 1).

Кроме того, в группе с ГБ отмечены повышенные уровни сердечно-сосудистых биомаркеров (NT-proBNP, тропонин I), а также более высокие значения артериального давления и частоты пульса.

В рамках настоящего исследования был проведён сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК у пациентов с постковидным синдромом (Long COVID) в зависимости от наличия сопутствующей гипертонической болезни (ГБ). Результаты представлены в таблице 2.

Пациенты с Long COVID без ГБ продемонстрировали статистически значимо более высокие уровни экспрессии miR-28 ($p=0,0017$), что может свидетельствовать о более стабильной сосудистой регуляции в условиях отсутствия хронической гипертонии. При этом вариабельность данного показателя в группе с ГБ была существенно выше, что, вероятно, отражает разную степень сосудистой дисфункции у этих пациентов.

Наиболее выраженное различие между группами выявлено по уровням miR-39 ($p<0,0001$). Учитывая, что miR-39 является экзогенным контрольным маркером, его высокая вариабельность у пациентов с гипертонией может указывать на нарушения транспорта и стабильности микроРНК в плазме, что также может быть связано с сосудистой патологией или хроническим воспалением.

Анализ ΔC_t для miR-155 показал значимо более низкие значения в группе без ГБ ($p<0,0001$), что указывает на высокую экспрессию miR-155 у всех пациентов Long COVID, но с более выраженной и однородной активацией в группе без сопутствующей гипертонии. В то время как в группе с ГБ отмечалась значительная межличностная вариабельность, что может быть связано с гетерогенностью воспалительного ответа при наличии кардиоваскулярной патологии.

Аналогично, по ΔC_t (miR-28) выявлены статистически достоверные различия ($p<0,0001$). Это указывает на сниженную относительную экспрессию miR-28 у пациентов с гипертонией, что потенциально отражает дисрегуляцию сосудистых сигнальных путей, опосредованных этой микроРНК, в условиях хронического поражения сосудистого русла.

Клинико-лабораторные изменения, представленные в таблице 1 коррелировали с нарушениями регуляции сосудистого тонуса, отражёнными в сниженных ΔC_t значениях miR-28, что позволяет предположить участие этой микроРНК в патогенезе сосудистых осложнений при Long COVID у лиц с гипертонией.

4 Обсуждение результатов

Результаты настоящего исследования подтверждают, что наличие гипертонической болезни у пациентов с постковидным синдромом (Long COVID) сопровождается более выраженными нарушениями как в клинико-лабораторном статусе, так и в экспрессии микроРНК, ассоциированных с воспалением и сосудистой дисфункцией. Выявленная повышенная экспрессия miR-155 у пациентов с ГБ наряду с увеличением уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6 и ферритина указывает на усиление системного

воспалительного ответа, что согласуется с ранее опубликованными данными о роли miR-155 как ключевого медиатора провоспалительных каскадов, включая сигнальные пути NF-κB и JAK/STAT [1,6].

MiR-155 была ранее идентифицирована как молекулярный маркер цитокинового шторма при тяжёлых формах COVID-19, особенно у пациентов с коморбидной патологией, включая артериальную гипертензию [4,12]. В нашей работе усиленная экспрессия miR-155 у гипертоников сопровождалась высокой межиндивидуальной вариабельностью, что может отражать гетерогенность воспалительной активации у этой категории пациентов.

Особого внимания заслуживают данные по miR-28, снижение которой у пациентов с ГБ может быть интерпретировано как отражение сосудистой дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки. Известно, что miR-28 участвует в регуляции ангиогенеза, метаболизма и экспрессии рецепторов сосудистого эндотелия [3]. В работе Zhao et al. (2021) [13] показано, что подавление miR-28 в условиях гипоксии усиливает экспрессию провоспалительных медиаторов и нарушает эндотелиальную проницаемость. Полученные нами значения ΔCt (mir-28), значительно отличающиеся между группами, могут свидетельствовать о неблагоприятной сосудистой адаптации при Long COVID у лиц с гипертензией.

Анализ ΔCt (mir-155) показал более однородную и выраженную экспрессию miR-155 у пациентов без ГБ, тогда как при наличии гипертензии наблюдалась высокая дисперсия. Это согласуется с наблюдениями Zhou et al. (2022) [14], где гипертензия была ассоциирована с нарушенной регуляцией врождённого иммунного ответа при COVID-19. Наши данные также подтверждают выводы Yang et al. (2022) [12], что пациенты с сочетанием Long COVID и сосудистой коморбидности имеют более выраженный дисбаланс микроРНК и провоспалительных цитокинов. Повышенный уровень D-димера в этой группе дополнительно подтверждает эндотелиальные нарушения и протромботическую активность, что ранее также связывалось с нарушением miRNA-профиля (Reyes-Uribe et al., 2021) [8].

5 Заключение

Таким образом, можно заключить, что сочетание Long COVID и гипертонической болезни усиливает воспалительно-сосудистый сдвиг, сопровождающийся специфическим микроРНК-профилем. Наиболее значимыми биомаркерами в данном контексте выступают miR-155 (воспалительный компонент) и miR-28 (сосудистая регуляция), а выявленные различия могут быть использованы для персонализированной стратификации риска и мониторинга постковидных осложнений у пациентов с кардиоваскулярной коморбидностью.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с Long COVID (M±SD).

Table 1. Comparative analysis of clinical and laboratory indicators in patients with Long COVID (M±SD).

Показатель Parameter	с ГБ (n=50) With HD (n=50)	без ГБ (n=52) Without HD	p
СРБ, мг/л CRP, mg/L	12,4±4,6	8,1±3,2	<0,001
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	32,7±12,8	19,3±8,5	<0,001
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	410±145	275±110	<0,001
D-димер, мкг/мл D-dimer, µg/mL	1,3±0,5	0,9±0,4	0,001
SpO ₂ , %	93,2±2,4	95,1±1,7	0,001
Систолическое АД, мм рт.ст. Systolic BP, mmHg	146±12	122±10	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст. Diastolic BP, mmHg	92±8	76±6	<0,001
Частота пульса, уд/мин Heart rate, bpm	86±11	78±9	0,004
Частота дыхания, в мин / Respiratory rate, per min	20±3	18±2	0,008

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым.

Notes: $p < 0.05$ is considered statistically significant.

Таблица 2. Сравнительный анализ экспрессии miRNA у пациентов с Long COVID в зависимости от наличия ГБ.

Table 2. Comparative analysis of miRNA expression in Long COVID patients depending on the presence of AH.

Показатель Parameter	Группа с ГБ (n=50) Group with AH (n=50)	Группа без ГБ (n=52) Group without AH (n=52)	<i>p</i>
mir-28	46,4±2,9	47,8±1,6	0,0017
mir-39	32,4±10,2	20,2±4,3	<0,0001
ΔCt (mir-155)	-7,0±6,4	-11,1±1,5	<0,0001
ΔCt (mir-28)	14,0±10,7	28,0±5,6	<0,0001

Примечания: $p < 0,05$ считается статистически значимым.

Notes: $p < 0.05$ is considered statistically significant.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Агзамходжаева Нозимахон Улугбековна, PhD, доцент кафедры внутренних болезней Profi University

адрес: 100213, г.Ташкент, , улица Хусайн Байкаро, дом 117

телефон: +998977253125

e-mail: dr.nozimaulugbekovna@gmail.com

Agzamxodjayeva Nozimaxon Ulugbekovna, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases at Profi University

address: 117 Khusain Baikaro Street, Tashkent, 100213

telephone: +998977253125

e-mail: dr.nozimaulugbekovna@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Рузибакиева Малика Руслановна, DSc, ведущий научный сотрудник отдела клеточной терапии Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан;

Malika Ruslanovna Ruzibakieva, DSc, Leading Researcher at the Department of Cell Therapy at the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan;

Абидова Дилором Эргашевна, DSc, ведущий научный сотрудник отдела поликлиники Республиканского Специализированного Научно-практического Медицинского Центра Кардиологии;

Abidova Dilorom Ergashevna, DSc, Leading Researcher at the Polyclinic Department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology;

Исламова Рано Каримджановна, заведующая кафедрами внутренних болезней Profi University;

Islamova Rano Karimdzhanovna, Head of the Department of Internal Diseases at Profi University.

Блок 3. Метаданные статьи

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК MIR-155 И MIR-28 У
ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
EXPRESSION FEATURES OF MICRORNAS MIR-155 AND MIR-28 IN
PATIENTS WITH LONG COVID AND ARTERIAL HYPERTENSION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

MIR-155 И MIR-28 ПРИ LONG COVID

MIR-155 AND MIR-28 IN LONG COVID

Ключевые слова: Long COVID; miR-155; miR-28; гипертоническая болезнь;
сосудистая дисфункция.

Keywords: Long COVID; miR-155; miR-28; arterial hypertension; vascular
dysfunction.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

18.09.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес цитируемой статьи или ее doi. (URL)
1	-	Blüml S, Bonelli M, Niederreiter B, et al. Essential role of microRNA-155 in the pathogenesis of autoimmune arthritis in mice. Arthritis Rheum. 2011;63(5):1281–1288.	https://doi.org/10.1002/art.30285
2	-	Charfeddine S, Ibn Hadjamor M, Jdidi J, et al. Long COVID: impact on cardiovascular health and possible mechanisms. Clin Res Cardiol. 2022;111(10):1200–1210.	https://doi.org/10.1007/s00392-022-02047-3
3	-	Chen W, Huang Y, Han J, et al. miR-28 modulates the inflammatory response via targeting NF-κB signaling in endothelial cells. Cell Signal. 2017;36:60–67.	https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.04.004

4	-	Li C, Hu X, Li L, et al. Dysregulation of microRNA-155 and its potential role in pathogenesis of COVID-19. Front Med (Lausanne). 2020;7:576977.	https://doi.org/10.3389/fmed.2020.576977
5	-	McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. Lancet Rheumatol. 2020;2(7):e437–e445.	https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1
6	-	O'Connell RM, Kahn D, Gibson WSJ, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. Immunity. 2010;33(4):607–619.	https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.09.009
7	-	Pretorius E, Vlok M, Venter C, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by	https://doi.org/10.1186/s12933-022-01546-1

		increased levels of antiplasmin. Cardiovasc Diabetol. 2022;21:148.	
8	-	Reyes-Uribe P, Ramirez-Gonzalez JE, Figueroa-Vega N, et al. Circulating miRNAs in severe COVID-19: potential roles and challenges. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4701.	https://doi.org/10.3390/ijms22094701
9	-	Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022;22(4):e102–e107.	https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9
10	-	World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition. WHO, 2023.	https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2023
11	-	Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022;28(3):583–590.	https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3

12	-	Yang Y, Tang H, Abernathy J, et al. Cardiovascular comorbidities and COVID-19: a retrospective study in older adults. J Am Heart Assoc. 2022;11(4):e023012.	https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023012
13	-	Zhao X, Wang K, Lyu P, et al. miR-28 controls endothelial barrier function via regulation of inflammatory signaling in hypoxic conditions. Cardiovasc Res. 2021;117(4):1021–1032.	https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa178
14	-	Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054–1062.	https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3