

15. Saghazadeh A., Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids // Int. Immunopharmacol. – 2020. – Vol. 84. – P. 1-6.
16. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W. et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: re-analysis of a prior Phase III trial // Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 44. – P. 275.
17. Wang Y., Chen X., Cao W., Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications // Nat. Immunol. – 2014. – Vol. 15. – P. 1009.
18. Williams A.E., Chambers R.C. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? // Amer. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol. – 2014. – Vol. 306. – P. L217-L230.
19. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // Int. J. Oral Sci. – 2020. – Vol. 12. – P. 1-5.
20. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, №4. – P. 420-422.
21. Yazdanpanah F., Hamblin M.R., Rezaei N. The immune system and COVID-19: friend or foe? // Life Sci. – 2020. – Vol. 256. – P. 117900.

УДК: 616.98:578.834.1:612.017.1

## ЦИТОКИНЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Убайдуллаев С.А.\*, Шамсутдинова М.И., Исмаилова А.А.\*, Мустанов Й.Г., Таджиева З.М., Шамсутдинов М.М., Собитходжаева С.У., Нуралиева Г.С., Холбоева Г.Б., Шер Л.В.\*, Адылов Д.Г.\*, Ильчибаева А.Б.\*, Алимова Д.Б.\*, Касимова М.С.

\*Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

ГУ “Специализированная больница Зангиота – 1” для лечения больных с коронавирусной инфекцией

### ХУЛОСА

**Мақсад.** COVID-19 билан касалланганларда цитокинларни касалликни оғирлигини белгиловчи омил сифатида ишлаб чиқарилишини тадқиқ қилиш.

**Материал ва усуллар.** COVID-19 билан хасталанган ДУК “Зангиота-1” иштисослаштирилган шифохонасида даволанаётган 60 нафар (30 нафари ўртаоғир даражасида, 30 нафар – оғир оқимли) беморлар ва 25 нафар нисбатан шу ешдаги соғлом шахслар текширилди. COVID-19 тадқиқи ЎзР ССВ амалиётидаги қўлланаётган протоколларига асосланиб қўйилган. Барча назоратдаги пациентларда полимеразанасиб реакция (ПЗР) ердамида SARS-CoV-2 мусбат натижа олинди. Иммунологик тадқиқотлар (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИФНγ) ИФА усули билан ўтказилди.

**Натижа ва муҳокама.** ИЛ-1β, ИЛ-6 ва ИФНγ кўрсатишича ушбу учта цитокинларни оғир беморларда мўътадил ва статистик ишонarli равишда ўсиши ялғизлини жараенни фаол эканлигини акс этади. ИФНγ оғир оқимли гуруҳда ўртаоғир гуруҳга нисбатан кам миқдорда ошган. COVID-19 ялғизлигини чақирувчи нафас йўллари шиллиқ қавати остида жойлашган фаоллашган семиз ҳужайралар ишлаб чиқрадиган ИЛ-1β, ИЛ-6, ИФНγ каби цитокинларни аввал ўт-

### SUMMARY

**The aim of the study.** To study cytokine production, considering cytokines as predictors of disease severity in patients with COVID-19.

**Material and methods of research.** 60 (30 patients with moderate and 30 patients with severe course) patients with COVID-19 and 25 practically healthy people were examined. The diagnosis of COVID-19 was based on the current protocols of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. All patients with confirmed positive result for SARS-CoV-2 in the laboratory using real-time PCR of a pharyngeal smear. Immunological studies were carried out by the ELISA method (IL-1beta, IL-6, IFN-gamma).

**Results and their discussion.** Measurement of the total content of cytokines IL-1 beta, IL-6 and IFN-gamma showed that a moderate and statistically significant increase in severe patients of three cytokines ( $p < 0.0001$ ) indicates the activity of the inflammatory process. The level of IFN-γ showed a slight increase in the severe group compared to the values of the moderate group. So, the total values of IL-1 beta and IL-6 showed significant heterogeneity.

Despite the uncertainty of the therapeutic potential of IL-6 and IL-10, the observed levels of their increase

казилган тадқиқотларда кўрсатилганки - улар нафақат ялигланиш ҳолатини оғирлаштираётганлар шу билан бирга патогенезни ҳам. ИЛ-6 ва ИЛ-10ни миқдорини ошишини терапевтик аҳамиятини ноаниқлиги, уларни оғир оқимли COVID-19 беморларида айтилганларни башиоратлаш омил сифатида тадқиқ қилишга ундади.

**Хулосалар.** ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН $\gamma$  цитокинларни иккала гуруҳда ошиши намоён бўлди, кўпроқ оғир гуруҳдаги беморларда, бу ҳолат беморларда касалликни оғирлашини белгиловчи омил сифатида қўллашлик имконини беради.

**Калит сўзлар:** иммунитет, цитокинлар, интерлейкинлар, цитокинлар бўрони, иммунокомпетент ҳужайралар, COVID-19, коронавирус инфекциясини оғрлик даражаси.

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, стала серьезной угрозой для человечества, затронув практически все человечество на земле, что привело к гибели более 10 миллиона человек [1] во всем мире. Интенсивное воспаление, проявляющееся повышенным уровнем цитокинов, обычно называемое «цитокиновым штормом», часто приводит к критическим состояниям, таким как ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), и смерти из-за полиорганной недостаточности [1,2,4,5,13,16].

Врожденный иммунный ответ является первым шагом механизма защиты от вирусной инфекции. Рецепторы распознавания образов в дендритных клетках хозяина распознают геномную ДНК или РНК вируса, чтобы инициировать продукцию цитокинов и хемокинов [3,4,9,11,12,16], которые, в свою очередь, привлекают иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки, к месту инфекции в зависимости от их источника и клеток-мишеней [2,6,7,14]. Провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкины (ИЛ), такие как ИЛ-1, ИЛ-6 и другие, играют основную роль в начальном ответе, тогда как противовоспалительные молекулы, такие как ИЛ-10, вырабатываются во время устойчивой реакции, инфекция, чтобы контролировать воспаление и поддерживать иммунный гомеостаз [5,6,9,15]. Повышенное острое повреждение легких, вызванное цитокиновым штормом, приводящее к летальному исходу [1,2,6,7,11] является сигнатурой семейства коронавирусов, о которых сообщалось ранее для инфекции MERS-CoV и SARS-CoV [7,8,17,19].

Так, при COVID-19 в многочисленных клинических исследованиях сообщается о повышенных уровнях как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [9,10,11,19]. Недавно опубликованный обширный метаанализ суммировал повышенные уровни ИЛ-2, ИЛ-2R, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) в тяжелой группе пациентов, тогда как не было обнаружено значительного повышения уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17 [12,17]. В

in patients with severe COVID-19 induced clinical researchers to explore the possibility of their use as prognostic factors.

**Conclusions.** A significant increase of cytokines IL-1 beta, IL-6 and IFN-gamma was shown in both groups of patients, and in the group of severe patients there was a significant increase in these cytokines.

**Keywords:** cytokine regulation of immunity, cytokines, interleukins, cytokine storm, immunocompetent cells, COVID-19, severity of coronavirus infection.

двухгрупповом метаанализе, синтезированном на основе данных отдельных пациентов, сообщалось о статистически значимом отношении шансов ( $p < 0,05$ ) к развитию тяжелого заболевания только для двух цитокинов — ИЛ-6 и ИЛ-10 [13,16,18]. В некоторых метаанализах сообщалось о разнице в уровне ИЛ-6 между пациентами с тяжелым и нетяжелым течением COVID-19 с точки зрения стандартизированной средней разницы [14,17], средней разницы [15,18] или отношения средних значений [6,7,9,16], которые могут потенциально использоваться в качестве порога для различения пациентов с тяжелым и нетяжелым течением. Все эти сводные результаты метаанализа были связаны с высоким уровнем гетерогенности. Другой синтез трех клинических исследований определил повышенное отношение ИЛ-6/ИФН- $\gamma$  у тяжелых пациентов [17] со значительной гетерогенностью. Недавний метаанализ, охватывающий 6242 пациента в 24 исследованиях, установил повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациентов с тяжелым течением COVID-19, при этом гетерогенность ИЛ-10 практически не сообщалась [18].

Клинические исследования когорт пациентов с COVID-19 изучали роль ИЛ-6 в отдельности [19] или ИЛ-6 вместе с другими цитокинами, включая ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , в качестве прогностического фактора для тяжелого заболевания [20]. Исследования метаанализа, описанные ранее [12,14,15,16], пришли к выводу о повышенных уровнях цитокинов у пациентов с тяжелым течением COVID-19, но не пытались установить их прогностическую значимость, за исключением исследования Elshazli et al., которые приняли решение анализ кривой дерева и рабочих характеристик приемника (ROC) для оценки прогностического потенциала нескольких лабораторных параметров, включая ИЛ-6 [13]. В другом исследовании с когортой из 501 пациента [3,7] была предпринята попытка создать модель риска смертности с использованием нескольких клинических параметров и уровня ИЛ-6. Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования

и метаанализы, какой-либо надежный прогностический метод, который мог бы предсказать прогрессирование пациента до тяжелой формы заболевания на основе уровня цитокинов при поступлении, остается недостижимым. В этом исследовании мы пытаемся прийти к прогностическому методу посредством метаанализа уровней обычно используемых 13 маркеров цитокинов между группами пациентов с тяжелым и нетяжелым течением путем построения классификатора с использованием модели логистической регрессии.

В связи с вышесказанным, целью исследования SARS-CoV-2, вызвавший продолжающуюся пандемию COVID-19, индуцирует высокие уровни цитокинов, таких как ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и т. д. у инфицированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Тем не менее известно, что несмотря на огромное количество публикаций в данной области, роль цитокинов при COVID-19 остаются плохо изученными. Определение роли цитокинов во время COVID-19 является ключом к эффективному ведению пациентов в клиниках. В этом исследовании был проведен комплексный метаанализ, чтобы установить связь между индуцированными цитокинами и тяжестью заболевания COVID-19, чтобы помочь в прогнозировании и клиническом лечении.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 60 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 (34 мужчин и 26 женщин), которые были госпитализированы в больницу ГУ «Специализированная больница Зангиота – 1» для лечения больных с коронавирусной инфекцией и 25 практически здоровых аналогичного пола и возраста для сравнения результатов иммунофенотипирования. Диагноз COVID-19 был основан на действующих протоколах Министерства Здравоохранения РУз с использованием комбинации клинических симптомов, оценки тяжести течения заболевания, компьютерной томографии (КТ) и лабораторных данных. У всех пациентов был лабораторно подтвержден положительный результат на SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) образцов мазка из зева.

Критерием исключения для здоровой контрольной группы была активная респираторная инфекция, инфицирование другими инфекционными агентами (ВИЧ, сифилис, туберкулез, грипп, аденовирусная инфекция и другие респираторные вирусные инфекции), тяжелые системные заболевания, злокачественные новообразования и другие хронические заболевания, включая гематологические нарушения, кахексию, активное кровотечение, недостаточность питания, сердечно-сосудистые, почечные, нарушения функции легких и печени. Письменные письма об информированном согласии были получены от всех здоровых лиц. В исследовании включили 30 пациентов со среднетяжелой и 30 пациентов с тяжелой формами течения заболевания, что было ос-

новано на клинических протоколах диагностики и терапии коронавирусной инфекции, опубликованных Министерством Здравоохранения РУз.

Тяжелые пациенты были определены в соответствии со следующими критериями: частота дыхания  $\geq 24$  раз/мин; пульсоксиметр насыщения кислородом (SpO<sub>2</sub>)  $\leq 85\%$  в покое; парциальное давление кислорода (PaO<sub>2</sub>)  $< 60$  мм рт.ст. Значительные различия наблюдались в лабораторных данных пациентов с COVID-19, инфицированных на среднетяжелой и тяжелой стадиях, включая количество тромбоцитов ( $p < 0,0001$ ), общий процент лимфоцитов ( $p < 0,0001$ ), процент нейтрофилов ( $p < 0,0001$ ), процент моноцитов ( $p = 0,0003$ ), протромбиновое время ( $p = 0,0004$ ), альбумин ( $p = 0,0008$ ), общий билирубин ( $p < 0,0001$ ), лактатдегидрогеназа ( $p = 0,006$ ), мочевины крови ( $p = 0,03$ ), аланинаминотрансфераза ( $p = 0,01$ ), аспаратаминотрансфераза ( $p = 0,05$ ), С-реактивный белок ( $p < 0,0001$ ) и скорости оседания эритроцитов ( $p = 0,02$ ).

Иммунологические исследования проведены в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз на основании научного договора между Институтом и клиникой ГУ «Специализированная больница «Зангиота 1» для лечения больных с коронавирусной инфекцией. Исследования включали изучение содержания основных цитокинов иммунной системы для оценки иммунореактивности пациентов при тяжелых формах заболевания. Были изучены сывороточная продукция основных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 бета и ИФН-гамма в сыворотке периферической крови больных. Для исследования были использованы наборы Вектор-Бест, Новосибирск для ИФА исследований.

Весь статистический анализ и подготовка графиков были выполнены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 8.0 (GraphPad Software Inc.). Категориальные переменные были представлены как частоты или проценты, а непрерывные переменные были показаны как средние значения  $\pm$  стандартное отклонение или медианы с межквартильными диапозонами (IQR). Параметрический двусторонний  $t$ -критерий Стьюдента и непараметрический  $U$ -критерий Манна-Уитни надлежащим образом использовались для расчета средней разницы между группами. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера.  $P$  значения менее 0,05 считались значимыми.

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В научной литературе был проведен поиск 13 цитокинов из 18 клинических исследований. Стандартизированная средняя разница для выбранных 6 цитокинов ИЛ-1 бета, ИЛ-6 и ИФН-гамма между группами пациентов с тяжелой и нетяжелой формами COVID-19 была суммирована с использованием модели случайных эффектов. Классификатор был построен с использованием модели логистиче-

ской регрессии с цитокинами, имеющими значительный SMD в качестве ковариант. Получено, что из цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 бета и ИФН-гамма показали статистически значимое SMD во всех синтезированных исследованиях. Классификатор со средними значениями как ИЛ-6, так и ИЛ-1 бета в качестве ковариант показал хорошие результаты с точностью ~ 92%, что было значительно выше, чем точность, о которой сообщается в литературе с ИЛ-6 и ИЛ-1 бета в качестве отдельных ковариант. Так, было показано, что предложенная авторами простая панель только с двумя цитокиновыми маркерами может использоваться в качестве предикторов для быстрой диагностики пациентов с более высоким риском ухудшения течения заболевания COVID-19 и, таким образом, может хорошо управляться для благоприятного прогноза. Был проведен метаанализ в соответствии с рекомендациями PRISMA [2,4,7,11,17]. Поиск литературы проводился в Pubmed, Google Scholar и в архивах препринтов, таких как medRxiv, bioRxiv и библиотека SSRN, для статей на английском языке, опубликованных в 2020 году до 31 мая 2020 года. Условия поиска включали термины, относящиеся к COVID-19, в заголовке статьи («2019 -nCov» или «nCoV-2019» или «новый коронавирус» или «SARS-CoV-2» или «COVID-19» или COVID19 или «новый коронавирус») вместе с такими терминами, как «уровень цитокинов» и сочетаниями общих названия цитокинов и символы генов. Стратегия поиска была рассмотрена всеми авторами, и было решено оставить в отборе статьи, не прошедшие экспертную оценку, с учетом сложившейся ситуации. Выявленные статьи были проверены и включены в шорт-лист с критериями включения в качестве клинических исследований с лабораторными данными по крайней мере двух цитокинов для групп пациентов с тяжелым и нетяжелым течением COVID-19. Критерии исключения из короткого списка включали обзорные статьи, мнения и комментарии, исследования, включающие другие патологические состояния или осложнения, связанные с COVID-19, и исследования без средних или медианных данных о цитокинах и их дисперсиях для каждой группы.

Измерение общего количества цитокинов ИЛ-1 бета, ИЛ-6 и ИФН-гамма был указан как иммуноанализ на основе проточной цитометрии. Анализ среднего значения каждого маркера показал умеренное и статистически значимое повышение у тяжелых пациентов трех цитокинов ( $p < 0,0001$ ). Уровень ИФН- $\gamma$ , интерферона II типа, показал слабое повышение в тяжелой группе по сравнению со значениями среднетяжелой группы. Так, суммарные значения ИЛ-1 бета и ИЛ-6 показали существенную гетерогенность. Результаты показали, что уровни ИЛ-1 бета и ИФН-гамма имеют зависимость от разницы в возрасте, тогда как зависимость ИЛ-6 от возраста не была значимой. Не было обнаружено зависимости уровней ИЛ-6 от пола, выраженной в виде разницы процентного содержания мужчин между двумя груп-

пами. Приведенные выше результаты приписывают некоторую наблюдаемую гетерогенность средних значения ИЛ-6 и ИЛ-1 бета в разнице в среднем возрасте между тяжелой и нетяжелой группами. Наши результаты показывают, что из проанализированных цитокинов уровни только провоспалительного ИЛ-6 и ИЛ-1 бета значительно повышены в тяжелой группе пациентов, о чем сообщалось в других исследованиях [2,10]. Таким образом, в связи с устойчивым распространением COVID-19 в большинстве обществ для эффективного ведения и ухода необходим подходящий прогностический тест, который может предсказать прогрессирование заболевания у пациентов до тяжелого состояния с достаточной точностью. Ранние исследования COVID-19 указывали на роль провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 бета, ИЛ-6 и ИФН-гамма высвобождаемых активированными тучными клетками в подслизистой оболочке дыхательных путей, усугубляя воспалительное состояние и патогенез [4,9,10,14,16] и потенциал ингибирования некоторых из этих цитокинов в качестве возможной поддерживающей терапии. Конти и его коллеги тщательно изучили дыхательную дисфункцию, вызванную индукцией семейства цитокинов ИЛ-1 бета при патогенных вирусных инфекциях, и предложили противовоспалительные цитокины, такие как IL-37 или IL-38, в качестве потенциальных терапевтических средств для тяжелых случаев COVID-19. Однако последующие клинические исследования и метаанализы, включая настоящее исследование, не смогли однозначно установить значительное повышение уровня ИЛ-1 у пациентов [5,14].

Известно, что повышенные уровни ИЛ-6, провоспалительной молекулы, снижают активность NK-клеток, а также связаны со снижением уровней гранзима и перфорина, вызывая нарушение литической активности [12,15,18]. У пациентов с COVID-19 симптомы обострения, такие как повышение температуры тела, повышение маркеров воспаления, таких как СРБ и сывороточный ферритин, а также прогрессирующие изображения компьютерной томографии грудной клетки были связаны с повышенным уровнем ИЛ-6, который снижался во время выздоровления [5,15]. Об этой связи ИЛ-6 с легочными заболеваниями сообщалось ранее у пациентов с пневмонией [3,4,7,9] или тяжелым пневмонитом, вызванным лучевой терапией [17].

Хотя уровни цитокинов повышены у пациентов с тяжелым течением COVID-19, значение этого в терапевтической перспективе остается неясным. Кортикостероиды, которые потенциально могут подавлять цитокины путем ингибирования фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, использовались у пациентов с COVID-19. Исследование RECOVERY с участием 2104 пациентов, получавших дексаметазон, по сравнению с 4321 пациентом, получавшим стандартное лечение, показало, что дексаметазон снижает смертность у тяжелых пациентов с инвазивной вентиляци-

ей легких или кислородной поддержкой, но не оказывает никакого влияния на пациентов с легкими симптомами [2,15]. Однако метаанализ исследований, связанных с инфекцией SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV, показал повышенный коэффициент риска смертности (ОР 2,11, 95% ДИ: 1,13–3,94) у пациентов, получавших кортикостероиды [7]. Теохаридес и Конти [16] утверждали, что использование дексаметазона в качестве иммуносупрессора может быть полезным в краткосрочной перспективе для тяжелых пациентов с COVID-19, но в долгосрочной перспективе это негативно повлияет на выздоровление из-за

повреждающего действия дексаметазона на защитную функцию Т-клеток и на способность В-клеток к выработке антител. Несмотря на неясность терапевтического потенциала ИЛ-6 и ИЛ-10, наблюдаемые уровни их повышения у пациентов с тяжелой формой COVID-19 побудили клинических исследователей изучить возможность их использования в качестве прогностических факторов. В более раннем исследовании с участием детей с пневмонией соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении было индикатором тяжелого заболевания с чувствительностью и специфичностью 76,5% и 83,3% соответственно [5,6].

**Сравнительная характеристика провоспалительных цитокинов при среднетяжелом и тяжелом течении Ковид-19, M±m**

| Группы пациентов       | Сывороточная продукция ИЛ-1β | Сывороточная продукция ИЛ-6 | Сывороточная продукция ИФН-гамма |
|------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Среднетяжелые пациенты | 20,4±1,74*                   | 16,57±1,40*                 | 12,52±1,40*                      |
| Тяжелые пациенты       | 33,48±2,16*                  | 28,55±1,62*                 | 6,55±1,42*                       |
| Контроль               | 6,53±1,80                    | 4,82±1,33                   | 4,11±1,24                        |

Примечание: \* - различия с контрольными значениями.

Следовательно, наши результаты указывают на возможную дисрегуляцию иммунного ответа против COVID-19, характеризующуюся тремя цитокинами ИЛ-1 бетта, ИЛ-6 и ИФН-гамма, сдвигая баланс между нетяжелой и тяжелой категорией пациентов, и, следовательно, измерение обоих маркеров, необходимы для обозначения границы. Измерение уровней ИЛ-6 и ИЛ-1 бетта в сыворотке недорогогостоящее и может быть выполнено при поступлении в клинику или центр помощи с минимальным оборудованием. Такое измерение будет иметь ключевое значение для выявления пациентов с большей вероятностью прогрессирования заболевания до тяжелой формы и, таким образом, для принятия необходимых мер предосторожности. Думаем, что для разработки и проверки теста потребуются дальнейшие испытания с несколькими когортами пациентов с COVID-19 или ассимиляция данных на уровне пациентов из существующих когорт. Помимо диагностического потенциала, вариант возможной терапевтической стратегии, нацеленной либо на ИЛ-6, либо на ИЛ-1 бетта, либо на оба, вероятно, появится в результате анализа таких данных.

Нами изучены сывороточные и спонтанные концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β и ИЛ-6 у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами Ковид-19. Так, сравнительный анализ сывороточной продукции провоспалительных цитокинов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами коронавирусной инфекции показал, что в группе лиц со среднетяжелым течением выявлено достоверное повышение сывороточных значений ИЛ-1 бетта, ИЛ-6 и ИФН-гамма, как показано в таблице. А вот изучаемые значения в тяжелой группе пациентов показали, что наблюдается достоверное повышение

от контрольных данных всех сывороточных и спонтанных данных по ИЛ-1 бетта и ИЛ-6. Показано в таблице 1. Если обратить внимание на значения между исследуемыми группами, то можно увидеть, что по выработке ИЛ-1 бетта наблюдается достоверная разница между группами, причем, в группе с тяжелым течением заболевания наблюдается достоверное повышение ИЛ-1 бетта в 1,6 раза. По спонтанной продукции ИЛ-1 бетта видно, что содержание данного цитокина также было повышено значительно в группе пациентов с тяжелой формой течения в 2,3 раза. Что касается выработки ИЛ-6, то видно, что также наблюдается достоверная разница по сывороточной продукции и спонтанной продукции в обеих группах пациентов. Так, в группе пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается почти двухкратное повышение ИЛ-6 в сыворотки периферической крови.

**ВЫВОДЫ**

1. Показано достоверное повышение цитокинов ИЛ-1 бетта, ИЛ-6 и ИФН-гамма в обеих группах пациентов, причем в группе тяжелых пациентов наблюдается значительное повышение этих цитокинов.

2. Показано, что предложенная простая панель с тремя цитокинами может использоваться в качестве предикторов для быстрой диагностики пациентов с более высоким риском ухудшения течения заболевания COVID-19.

3. Уровень ИФН-γ показал слабое повышение в тяжелой группе по сравнению со значениями среднетяжелой группы. Показано, что уровни ИЛ-1 бетта и ИФН-гамма имеют зависимость от разницы в возрасте, тогда как зависимость ИЛ-6 от возраста не была значимой. Также, не было обнаружено зависимости уровней ИЛ-6 от пола.

4. Эти исследования будут иметь ключевое значение для выявления пациентов с большей вероятностью прогрессирования заболевания до тяжелой формы и, таким образом, для принятия необходимых мер предосторожности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hanaei S, Rezaei N. COVID-19: developing from an outbreak to a pandemic. *Archives of Medical Research*. 2020. doi:10.1016/j.arcmed.2020.04.021.
2. Saghazadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus—a perspective. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020;16:465–70. doi:10.1080/1744666X.2020.1750954.
3. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta*. 2020;508:254–66. doi:10.1016/j.cca.2020.05.044.
4. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: friend or foe? *Life Sciences*. 2020;256:117900. doi:10.1016/j.lfs.2020.117900.
5. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, Gao GF. T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Research*. 2017;137:82–92. doi:10.1016/j.antiviral.2016.11.006.
6. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12:1–5. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
7. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology*. 2020. doi:10.1002/rmv.2107.
8. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): what we know? *Journal of Medical Virology*. 2020;92:719–25. doi:10.1002/jmv.25766.
9. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, Subbarao K. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *Journal of Virology*. 2010;84:1289–301. doi:10.1128/JVI.01281-09.
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–22. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
11. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;1–3.
12. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2014;306:L217–L30. doi:10.1152/ajplung.00311.2013.
13. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Research*. 2008;133:13–19. doi:10.1016/j.virusres.2007.02.014.
14. Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, Shin HM, Choi J-Y, Inn K-S, Kim J-H. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Scientific Reports*. 2016;6:1–12. doi:10.1038/srep25359.
15. Golshani M, Saghazadeh A, Rezaei N. SARS-CoV-2—a tough opponent for the immune system. *Archives of Medical Research*. 2020.
16. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, Opal SM. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: re-analysis of a prior Phase III trial. *Critical Care Medicine*. 2016;44:275. doi:10.1097/CCM.0000000000001402.
17. Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. *International Immunopharmacology*. 2020;84:1–6. doi:10.1016/j.intimp.2020.106560.
18. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020.
19. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet*. 2020;395:e30–e1. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
20. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66:2613–20. doi:10.1002/art.38690.
21. Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nature Immunology*. 2014;15:1009. doi:10.1038/ni.3002.