

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

**Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

1

ТАШКЕНТ – 2022

Курбанов Н.Б., Тулабоева Г.М., Талипова Ю.Ш., Сагатова Х.М., Абдукодирова Н.М. Терапия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов старшего возраста

57

Тулабоева Г.М., Талипова Ю.Ш., Сагатова Х.М., Абдукодирова Н.М., Косимова М.А., Хусанов А.А., Касимова М.С. Применение розувастатина у пациентов старшего возраста с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

62

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

Исламова Ж.И., Ахмедова Г.Х., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Артыкова Д.М. Оценка пребиотического действия суммы флавоноидов из *Ammothamnus Lehmannii*

PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

Islamova Zh.I., Akhmedova G.H., Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Artykova D.M. The assessment of the prebiotic effect of the sum of flavonoids from *Ammothamnus Lehmannii*

68

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Иноятова Ф.Х., Шагазатова Б.Х., Каримов М.Ю., Шатурсунова М.А. Патогенетические механизмы нарушения костно-суставной системы при сахарном диабете

ENDOCRINOLOGY

Inoyatova F.Kh., Shagazatova B.Kh., Karimov M.Yu., Shatursunova M.A. Pathogenetic mechanisms of disorders of the osteoarticular system in diabetes mellitus

70

Хамдамов Б.З., Олтиев У.Б. Уровень цитокинов при различных видах анестезии у больных с синдромом диабетической стопы

Khamdamov B.Z., Oltiev U.B. Cytokine level under different types of anesthesia in patients with diabetic foot syndrome

76

Шагазатова В.Х., Ахмедова Ф.Ш. Surunkali virusli gepatit “С” bilan kasallangan bemorlarda qandli diabetning 2-turini davolash samaradorligini baholash

Shagazatova V.Kh., Ahmedova F.Sh. Evaluation of the effectiveness of type 2 diabetes treatment in patients with chronic viral hepatitis C

80

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Кариев Г.М., Мамадалиев А.Б., Хакимов М.Н. Шкала прогнозирования исходов лечения нетравматических внутримозговых кровоизлияний

NEUROSURGERY

Kariev G.M., Mamadaliev A.B., Khakimov M.N. Scale for predicting treatment outcomes for non-traumatic intracerebral hemorrhage

84

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Дурсунов А.М., Сайдиахматхонов С.С., Мирзаев Ш.Х., Шодиев Б.У., Рахимов А.М., Рахматов Р.Б., Назиркулов О.М. Биомеханическое обоснование устройства для фиксации диафизарных переломов бедренной кости

TRAUMATOLOGY

Dursunov A.M., Saydiahmathonov S.S., Mirzaev Sh.H., Shodiev B.U., Rahimov A.M., Rahmatov R.B., Nazirkulov O.M. Biomechanical substantiation of a device for fixation diaphysis femoral fractures.

90

Ирисметов М.Э., Худайбердиев К.Т., Турсунов К.К., Мамадалиев А.Б. Особенности рентгенолучевой диагностики и лечения кист Бейкера

Irismetov M.E., Khudayberdiev K.T., Tursunov K.K., Mamadaliev A.B. Features of X-ray diagnostics and treatment of Baker’s cysts

94

ПЕДИАТРИЯ

Миррахимова М.Х., Нишонбоева Н.Ю. Атопик дерматитли болаларда сурункали панкреатитни даволаш усуллари

PEDIATRICS

Mirrakhimova M.Kh., Nishonboeva N.Yu. Treatment of chronic pancreatitis in children with atopic dermatitis

96

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Азизова З.Ш., Мусаходжаева Д.А., Рузибакиева М.Р. Особенности цитокинового профиля при первичном бесплодии у лиц узбекской национальности Курбанов Б.Б. Изучение полиморфизма A1166C гена AGTR1 в развитии гипертензивных состояний во время беременности

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Azizova Z.Sh., Musakhodjaeva D.A., Ruzibakiyeva M.R. Features of the cytokine profile in primary infertility in persons of the Uzbek nationality Kurbanov B.B. Study of the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene in the development of hypertensive conditions during pregnancy

105

Мусаходжаева Д.А., Юлдашева Г.И., Джаббарова Ю.К., Азизова З.Ш. Клинико-иммунологическая характеристика беременных женщин в различные сроки гестации, переболевших вне беременности COVID-19

Musakhodjaeva D.A., Yuldasheva G.I., Djabbarova Yu.K., Azizova Z.Sh. Clinical and immunological characteristics of pregnant women at different gestation periods, who have been ill with COVID-19 out of pregnancy

108

Солиева Р.Б., Алиева Д.А., Бобоев К.Т., Давлатов Б.Н. Молекулярно-генетические аспекты формирования дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки

Soliev R.B., Alieva D.A., Boboev Q.T., Davlatov B.N. Molecular and genetic aspects of the formation of dysplasia of the multilayer squamous epithelium of the cervix

112

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Кошкарлов А.Ж., Мусаходжаева Д.А. Влияние региональных климатогеографических условий на распространение гельминтозов в республике Каракалпакстан

EPIDEMIOLOGY

Koshkarov A.J., Musakhodjaeva D.A. The influence of regional climate and geographic conditions on the distribution of helminthosis in the republic of karakalpakstan

116

ВИРУСОЛОГИЯ

Арипова Т.У., Шамсутдинова М.И., Алимова Х.П., Хусанов А.М., Ширинов Д.К., Шамсутдинов М.М., Исмаилова А.А., Акбаров У.С., Убайдуллаев С.А., Розумбетов Р.Ж. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови у пациентов с COVID-19: клинико-иммунологическая характеристика

VIROLOGY

Aripova T.U., Shamsutdinova M.I., Alimova H.P., Khusanov A.M., Shirinov D.K., Shamsutdinov M.M., Ismailova A.A., Akbarov U.S., Ubaydullaev S.A., Rozumbetov R.J. Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in patients with COVID-19: clinical and immunological characteristics

118

Исмаилова А.А., Шамсутдинова М.И., Ширинов Д.К., Таджиева З.М., Жуламанова Д.И., Шамсутдинов М.М., Петрова Т.А., Адылов Д.Г., Рахимджанов А. Характеристика реактивности иммунитета на тяжелое течение COVID-19: поведение основных медиаторов воспаления иммунитета

Ismailova A.A., Shamsutdinova M.I., Shirinov D.K., Tadjieva Z.M., Zhulamanova D.I., Shamsutdinov M.M., Petrova T.A., Adylov D.G., Rakhimdzhonov A. Characteristics of immunity reactivity to the severe course of COVID-19: behavior of the main mediators of immune inflammation

124

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. Цитокины как предикторы тяжести заболевания у пациентов с COVID-19

Ubaydullaev S.A., Shamsutdinova M.I., Ismailova A.A., Mustanov Y.G., Tadjieva Z.M., Shamsutdinov M.M., Sobitxodjaeva S.U., Nuraliyeva G.S., Xolboyeva G.B., Sher L.V., Adylov D.G., Ilchibaeva A.B., Alimova D.B., Kasimova M.S. Cytokines as predictors of disease severity in patients with COVID-19

129

ОНКОЛОГИЯ

Кадырова Д.А., Далимова Д.А., Алимходжаева Л.Т., Ибрагимов А.А. Полиморфизмы гена MDR1 – маркеры эффективности химиотерапии онкологических заболеваний

ONCOLOGY

Kadyrova D.A., Dalimova D.A., Alimkhodjaeva L.T., Ibragimov A.A. Polymorphisms of the MDR1- gene as markers of the effectiveness of cancer chemotherapy

135

ВИЧ-СПИД

Шагазатова В.Х., Мирхайдарова Ф.С. Ortirilgan immuntanqislik virusi bilan kasallangan bemorlarda uglevod almashinuvi buzilishlari va insulinorezistentlik holatini o'rganish

HIV- AIDS

Shagazatova V.Kh., Mirxaydarova F.S. Study of carbohydrate metabolism disorders and insulinorezistance in patients with human immunodeficiency virus

139

УДК: 616.98:578.834.1:612.07.1-002

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКТИВНОСТИ ИММУНИТЕТА НА ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19: ПОВЕДЕНИЕ ОСНОВНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Исмаилова А.А*., Шамсутдинова М.И., Широков Д.К., Таджиева З.М., Жуламанова Д.И., Шамсутдинов М.М., Петрова Т.А.*., Адылов Д.Г.*., Рахимджанов А.*
*Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
ГУ «Специализированная больница «Зангиота 1» для лечения больных с коронавирусной инфекцией

ХУЛОСА

Мақсад. COVID-19ни оғир ва ўртаоғир оқимли беморлар имун тизимининг имунреактивлигини тарифлаш бериши ва яллигланиш жараениниг асосий медиаторларини ишлаб чиқарилишини тадқиқ қилиши.

Материал ва усуллар. COVID-19 билан хасталанган ДУК “Зангиота-1” шитисолаштирилган шифохонасида даволанаётган 60 нафар (30 нафари ўртаоғир даражали, 30 нафар – оғир оқимли) беморлар ва 25 нафар нисбатан шу ешдаги соғлом шахслар текширилди. COVID-19 таиҳуси ЎзР ССВ амалиетидаги қўлланаётган протоколларига асосланиб қўйилган. Барча назоратдаги пациентларда томондан олинган суртмада полимераз занжирли реакция (ПЗР) ердамида SARS-CoV-2га мусбат натижа аниқланди. Иммунологик тадқиқотлар ИФА усули ердамида ўтказилди, қон зардобини ва фаолаштирилган цитокинларни ишлаб чиқарилишини тарифлади.

Натижалар ва муҳокама. Коронавирус инфекциясини оғир оқимли беморларда асосий яллигланишини чақирувчи асосий цитокинларнинг – ИЛ-1β ва ИЛ-6 фаолаштирилган ишлаб чиқарилишини сезиларли ошиб кетиши кузатилди, ва маълум бўлишича бундай цитокинларни ҳаддан таиҳари қўпайиши яллигланиш жараенини оғирлаштиради ва узайтиради ва шикастланган аъзода фиброгенез кузатилади. Асосий яллиглантирувчи цитокинларни спонтан ишлаб чиқарилишини ошиб кетиши касалликни нафақат ривожланишини ва шу билан бирга яллигланиш жараенини чуқурлаштирилишини белгиси ҳам бўлиши мумкин.

Хулосалар. Коронавирус инфекциясини оғир оқимли беморларда яллиглантирувчи асосий цитокинлар ИЛ-1β ва ИЛ-6ни ишонарли равишда ошиб кетиши аниқланди, ва бу ҳолат ўз ўрнида яллигланиш жараенини оғирлашига олиб келади.

Калим сўзлар: иммунитет, цитокинлар, интерлейкинлар, иммунокомпетент хужайралар, COVID-19, коронавирус инфекцияси, коронавирус инфекциясини оқимининг даражаси.

SUMMARY

The aim of the study. To characterize the immunoreactivity of the immune system of patients with severe and moderate COVID-19 with a study of the production of the main inflammatory mediators.

Material and methods of research. 60 (30 patients with moderate and 30 patients with severe course) patients with COVID-19 were examined, and 25 practically healthy people.

The diagnosis of COVID-19 was based on the current protocols of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. All patients were with a positive result for SARS-CoV-2 confirmed in the laboratory using real-time PCR of a pharyngeal smear. Immunological studies were carried out by the IA method with a description of serum and activated cytokine production.

Results and their discussion. In the group of patients with severe coronavirus infection, there is a significant increase in the activated production of the main pro-inflammatory cytokines - IL-1 beta and IL-6. It is known that the excessive content of proinflammatory cytokines contributes to the maintenance of the inflammatory process in the body and can contribute to the strengthening of fibrogenesis of the affected organ.

It is noted that spontaneous production of the main proinflammatory cytokines serves as a marker of disease prediction and increased inflammatory potential.

Conclusions. 1. In a group of patients with severe coronavirus infection, a significant increase in the activated production of the main pro-inflammatory cytokines - IL-1 beta and IL-6 was revealed.

2. It has been shown that the excessive content of pro-inflammatory cytokines contributes to the maintenance of the inflammatory process in the body and can contribute to the strengthening of fibrogenesis of the affected organ, that is, depending on the severity of the disease.

3. Spontaneous production of the main pro-inflammatory cytokines serves as a marker of disease prediction and increased inflammatory potential. The results obtained by us have both scientific and important practical significance in immunological diagnostics and clinical practice.

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

Доказано, что цитокиновый шторм после сепсиса является важным механизмом запуска острого респираторного дистресс-синдрома, который представляет собой фатальное неконтролируемое системное воспаление, характеризующееся высокими концентрациями провоспалительных цитокинов и хемокинов, секретируемых иммунными эффекторными клетками [2,6,8,12,14,18]. Цитокиновый шторм возникает также при новом коронавирусном заболевании (COVID-19). Следовательно, цитокины, которые обычно помогают иммунной системе бороться с инфекциями, потенциально опасны при инфекциях, вызывающих COVID-19. Предотвращение или смягчение цитокинового шторма может быть ключевым методом лечения тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) [8,9,14,18,20,21].

Сегодня роль цитокинов в клинике основных заболеваний человека не вызывает сомнений. Необходимо четко представлять, что инфекционные, онкологические, аутоиммунные и аллергические заболевания не могут развиваться без участия одного цитокина и/или их комплекса. На сегодняшний день цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной системами регуляции и связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей [4,5,12,15,17].

Тяжелый острый респираторный синдром коронавируса-2 (SARS-CoV-2), вызывающий новую коронавирусную болезнь (COVID-19), был зарегистрирован в конце 2019 года в Китае. Этот вирус, имеющий сходную филогенетическую классификацию с SARS-CoV, вызывает цитокиновый шторм в легочной ткани, высвобождая различные провоспалительные медиаторы, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, гранулоцитарную колонию, стимулирующий фактор (G-CSF), человеческий интерферон-индуцируемый белок 10 (IP-10 или CXCL10), хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1/CCL2), макрофагальный воспалительный белок 1 альфа (MIP-1α), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и многие другие цитокины [2,6,12,13]. Этот цитокиновый шторм потенциально может привести к тяжелым клиническим фенотипам, таким как тканевая гипоксия, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и даже к смерти пациентов. Цитокины, которые обычно помогают иммунной системе бороться с инфекциями, при борьбе с COVID-19 потенциально опасны [11,13,15, а 17]. Вообще говоря, Т-хелперные (Th) клетки являются ключевыми участниками адаптивного иммунного ответа, запускаемого после вирусных инфекций. После распознавания вируса антигенпрезентирующими клетками (APC), такими как дендритные клетки (ДК), или другими типами, эти клетки секретируют цитокины и создают микроокружение, которое

направляет ответы Т-клеток. В то время как клетки Th1 в основном регулируют адаптивный иммунный ответ за счет продукции цитокинов, роль цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), также известных как CD8+Т-клетки, заключается в специфическом уничтожении инфицированных вирусом клеток. Провоспалительные цитокины, продуцируемые Th-клетками, регулируются через сигнальный путь NF-κB [8,10,16]. ИЛ-17, продуцируемый клетками Th17, играет критическую роль в привлечении и быстром притоке моноцитов и нейтрофилов к очагу инфекции. ИЛ-17 может также усугублять воспаление за счет активации других нижестоящих цитокиновых и хемокиновых каскадов, например, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-21, TNF-α и MCP-1 [2,8,14,17,18]. При вирусных инфекциях Th-клетки и ЦТЛ могут уравновешивать друг друга между борьбой с патогенами и подавлением развития аутоиммунитета или чрезмерного воспаления. Кроме того, продукция вирусспецифических антител опосредована CD4+Т-клетками, которые активируют зависимые от Т-клеток В-клетки [2,18]. Согласно имеющимся данным, у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдались серьезные изменения в содержании некоторых сывороточных цитокинов [2,4,12,15].

Исследовано, что у пациентов с COVID-19 истощение CD8+Т-клеток не влияет на репликацию вируса. Однако при изучении CD4+ показано, что истощение Т-клеток связано со снижением рекрутирования лимфоцитов в легкие и снижением продукции цитокинов и антител. Эти процессы приводят к тяжелому пневмониту, опосредованному иммунной системой, и замедленному клиренсу SARS-CoV из легких [1,5,19]. Следовательно, синдром высвобождения цитокинов играет решающую роль у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [1,5,19].

Несколько исследований рекомендовали выявление и лечение гипервоспаления, чтобы снизить смертность и ускорить выздоровление. Для лечения этого состояния могут быть использованы некоторые одобренные методы лечения с доказанной эффективностью и профилями безопасности. Текущие стратегии ведения пациентов с COVID-19, как правило, представляют собой поддерживающие подходы. Так, у пациентов с тяжелой инфекцией MERS-CoV наблюдались более высокие уровни в сыворотке ИЛ-6, ИФН-γ, CCL5, CXCL8, CXCL-10, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания [1,5,19].

Подобно инфекциям SARS-CoV и MERS-CoV, цитокиновый шторм при инфекции SARS-CoV-2 вызывает сильную атаку на организм, вызванную чрезмерной активацией иммунной системы, что приводит к ОРДС и полиорганной недостаточности, и наконец, вызывает летальный исход у тяжело пораженных лиц [9,18,22]. Целью нашего исследования явилось изучение основных цитокинов иммунной системы для характеристики состояния иммунореактивности па-

циентов с тяжелой формой течения коронавирусной инфекции. Мы уверены, что эти результаты подчеркнут важность подходов к скринингу цитокинов для измерения гипервоспаления у всех пациентов с тяжелой формой COVID-19. Так, клиницисты могут улучшить результаты лечения и снизить уровень смертности, прогнозируя исход заболевания. В этих случаях также могут быть эффективны блокады ИЛ-6, ИЛ-1 и других важных провоспалительных цитокинов.

Следует отметить, что синдром высвобождения цитокинов возникает у большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19, что и является причиной смерти. ИЛ-6 и ИЛ-1β являются ключевыми молекулами, участвующими в синдроме высвобождения цитокинов, и антагонисты этих молекул могут рассматриваться как эффективные лекарства для спасения жизни пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 60 пациентов с подтвержденным COVID-19 (34 мужчины и 26 женщины), госпитализированных в больницу ГУ «Специализированная больница «Зангиота 1» для лечения больных с коронавирусной инфекцией, и 25 практически здоровых сопоставимого 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 положительный результат на SARS-CoV-2 был подтвержден лабораторно 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 болезни, нарушение функции легких и печени. Письменное информированное согласие было получено от всех здоровых лиц. В исследовании включили 30 пациентов со среднетяжелой и 30 пациентов с тяжелой формами течения заболевания, которые диагностировали на основании клинических протоколов диагностики и терапии коронавирусной инфекции, опубликованных Министерством здравоохранения РУз.

Тяжелые пациенты были определены в соответствии со следующими критериями: частота дыхания ≥ 24 раз/мин; пульсоксиметр насыщения кислородом (SpO_2) $\leq 85\%$ в покое; парциальное давление кислорода (PaO_2) < 60 мм рт. ст.

Иммунологические исследования проведены в лаборатории фундаментальной иммунологии

Института иммунологии и геномики человека АН РУз на основании научного договора между Институтом и клиникой Зангиота-1. Исследования включали определение содержания основных цитокинов иммунной системы для оценки иммунореактивности пациентов при тяжелых формах заболевания. Были изучены сывороточные и спонтанная продукция основных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1β в сыворотке периферической крови больных и в культуре спонтанной продукции цитокинов. Для исследования использовали наборы Вектор-Бест (Новосибирск) для ИФА исследований.

Статистический анализ и подготовку графиков выполняли 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 диапазонами (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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данном разделе представлены клинические и иммунологические данные пациентов с COVID-19, находящихся на стационарном лечении в Зангиота-1. Всего в исследование были включены 60 пациентов, средний возраст 56 лет. У всех пациентов инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено ОТ-ПЦР с образцом мазка из зева. Большинство пациентов имели различные сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические сердечно-сосудистые заболевания. Среднетяжелая и тяжелая стадии заболевания были выделены на основании нескольких критериев, включая частоту дыхания, SpO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$. Хотя средний возраст пациентов с тяжелой клинической стадией был больше, чем со среднетяжелой стадией, разница была статистически незначимой ($p=0,1$). По сравнению со среднетяжелыми случаями доля некоторых сопутствующих заболеваний была выше в тяжелых случаях, но разница была статистически незначимой. Клинические признаки и симптомы не отличались в среднетяжелых и тяжелых случаях, за исключением лихорадки, которая была более заметной у тяжелых пациентов. Как и ожидалось, КТ грудной клетки показала, что у пациентов с тяжелой клинической стадией вовлечение легких в большей степени, чем у пациентов со среднетяжелой формой ($p=0,04$).

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 ($p=0,0003$), протром-

биновое время ($p=0,0004$), альбумин ($p=0,0008$), общий билирубин ($p<0,0001$), лактатдегидрогеназа ($p=0,006$), мочевины крови ($p=0,03$), аланинаминотрансфераза ($p=0,01$), аспаргатаминотрансфераза ($p=0,05$), С-реактивный белок ($p<0,0001$) и скорость оседания эритроцитов ($p=0,02$).

Мы определяли содержание основных провоспалительных цитокинов, имеющих важное значение в развитии воспаления и цитокинового шторма при коронавирусной инфекции. Так, цитокины рассматриваются как низкомолекулярные белки, которые продуцируются клетками различных типов и являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. Цитокины, будучи тесно взаимосвязанными между собой, образуют единую и цельную систему – цитокиновую сеть, в рамках которой проявления биологического действия отдельных цитокинов существенно модифицируются. Известно, что провоспалительные цитокины продуцируются и секретируются, начинают действовать через свои рецепторы на иммунокомпетентные клетки на ранней стадии воспалительного ответа, участвуя в запуске специфического иммунного ответа и в эффекторной его фазе. В эту группу включают ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, TNF, IFN, MIF и др. [7,11]. Нами изучены сывороточные и спонтанные концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β и ИЛ-6, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами Ковид-19.

Содержание провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым течением Ковид-19, M \pm m

Группа пациентов	Сывороточная продукция ИЛ-1β	Спонтанная продукция ИЛ-1β	Сывороточная продукция ИЛ-6	Спонтанная продукция ИЛ-6
Среднетяжелые	20,4 \pm 1,74аб	98,22 \pm 2,54 [^]	16,57 \pm 1,40аб	66,22 \pm 1,62аб
Тяжелые	33,48 \pm 2,16а	222,37 \pm 14,74а	28,55 \pm 1,62а	84,23 \pm 2,54а
Контроль	6,53 \pm 1,80	96,16 \pm 2,64	4,82 \pm 1,33	62,51 \pm 1,33

Примечание. а – по сравнению с контролем; б – сравнению с тяжелым течением заболевания.

Следовательно, нами выявлено достоверное повышение основных сывороточных цитокинов и их спонтанной продукции при среднетяжелой и тяжелой формах течения заболевания. Причем, в группе пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции наблюдается значительное повышение спонтанной продукции основных провоспалительных цитокинов. Из литературы известно, что избыточное содержание провоспалительных цитокинов способствует поддержанию воспалительного процесса в организме и может способствовать усилению фиброгенеза пораженного органа. Так, ИЛ-1β относится к ключевым провоспалительным цитокинам, представляющим собой полипептид с молекулярной массой 15 кД. В основном продуцируется макрофагами и фагоцитами, а также лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками. Известно, что ИЛ-1β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активизирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой

Так, сравнительный анализ сывороточных и спонтанных продукций провоспалительных цитокинов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами коронавирусной инфекции показал, что в группе лиц со среднетяжелым течением достоверно повышается уровень сывороточных и спонтанной продукции ИЛ-1β и ИЛ-6 (табл.). Только спонтанная продукция ИЛ-6 в данной группе пациентов была достоверно неотличимой от данных контрольной группы. В тяжелой группе наблюдается достоверное увеличение содержания всех сывороточных и спонтанных показателей ИЛ-1β и ИЛ-6. По выработке ИЛ-1β наблюдается достоверная разница между группами, причем в группе с тяжелым течением заболевания уровень ИЛ-1β достоверно возрастает в 1,6 раза. По спонтанной продукции ИЛ-1β видно, что содержание данного цитокина также было значительно повышено в группе пациентов с тяжелой формой течения в 2,3 раза. Что касается выработки ИЛ-6, то также наблюдается достоверная разница сывороточной продукции и спонтанной продукции в обеих группах пациентов. Так, в группе пациентов с тяжелым течением заболевания происходит почти двукратное повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке периферической крови и повышение спонтанной продукции ИЛ-6 в 1,3 раза при тяжелом течении заболевания. Полученные данные представлены в таблице.

фазы, цитокинов, молекул адгезии, простагландинов. Повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект [2,4,14,15,18]. Именно для ИЛ-1β характерен запуск реакции воспалительно-регуляторного каскада, а также ИЛ-1β присуща стимуляция макрофагов и синтез ИЛ-6.

В свою очередь, ИЛ-6 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 21-28 кД и является плейотропным цитокином с широким диапазоном биологической активности, который продуцируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками организма. Установлено, что ИЛ-6 регулирует иммунный и острофазный ответ, воспаление, онкогенез и гемопоэз [5,7,11,13,17]. Одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антигенпродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов. ИЛ-6 участвует в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез

многих острофазных белков: фибриногена, гаптоглобина, С-реактивного белка и др. [10,18].

Таким образом, нами обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови пациентов и спонтанной продукции. Известно, что важным инициирующим воспалением цитокином является ИЛ-1β. В этом случае ИЛ-1β не всегда играет положительную роль в течении заболевания. Нарушение цитокинового баланса в сторону гиперпродукции ИЛ-1β сопровождается избыточными симптомами воспаления, а порой является центральным звеном патогенеза поражений легких и на системном уровне.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что цитокины служат важнейшими факторами иммунопатогенеза широкого круга заболеваний человека.

Цитокины являются антигеннеспецифическими факторами. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня одного из цитокинов затруднена, а комплексный анализ цитокинов в виде цитокинового спектра позволит немного облегчить дифференциальную диагностику, и поможет понять патогенез иммунодефицитных состояний. Оценка содержания цитокинов в биологических жидкостях и изучение их продукции клетками также окажет неоценимую помощь для характеристики состояния иммунной системы организма при различных вариантах заболевания.

Изучение уровней цитокинов позволит получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе, о соотношении процессов активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, что очень важно при диагностике иммунопатологических процессов.

Таким образом, полученные нами результаты имеют как научное, так и важное практическое значение для иммунологической диагностики и клинической практики. Совершенно очевидно, что более углубленные исследования в этом направлении необходимы для детального изучения этого вопроса.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции выявлено достоверное повышение активированной продукции основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β и ИЛ-6.

2. Показано, что избыточное содержание провоспалительных цитокинов способствует поддержанию воспалительного процесса в организме и может способствовать усилению фиброгенеза пораженного органа, то есть в зависимости от степени тяжести течения заболевания.

3. Спонтанная продукция основных провоспалительных цитокинов служит маркером прогнозирования заболевания и повышенного потенциала воспалительного характера. Полученные нами результаты имеют как научное, так и важное практическое зна-

чение для иммунологической диагностики и клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Virus Res.* – 2008. – Vol. 133. – P. 13-19.
2. Chen J., Lau Y.F., Lamirande E.W. et al. 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 // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 1289-1301.
3. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. – 2020.
4. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 2613-2620.
5. Golshani M., Saghazadeh A., Rezaei N. SARS-CoV-2-a tough opponent for the immune system // *Arch. Med. Res.* – 2020.
6. Hanaei S., Rezaei N. COVID-19: developing from an outbreak to a pandemic // *Arch. Med. Res.* – 2020.
7. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): what we know? // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92. – P. 719-725.
8. Liu W.J., Zhao M., Liu K. et al. T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV // *Antivir. Res.* – 2017. – Vol. 137. – P. 82-92.
9. Lotfi M., Hamblin M.R., Rezaei N. COVID-19: transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – Vol. 508. – P. 254-266.
10. Min C.-K., Cheon S., Ha N.-Y. et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1-12.
11. Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. e30-e31.
12. Rokni M., Ghasemi V., Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS // *Rev. Med. Virol.* – 2020.
13. 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 // *Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 23. – P. 1-3.
14. Saghazadeh A., Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus—a perspective // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 16. – P. c465-470.

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 қилиши.

Материал ва усуллар. COVID-19 билан хасталанган ДУК “Зангиота-1” шитисослаштирилган шифохонасида даволанаётган 60 нафар (30 нафари ўртаоғир даражали, 30 нафар – оғир оқимли) беморлар ва 25 нафар нисбатан шу ешдаги соғлом шахслар текширилди. COVID-19 таиҳуси ўзП ССВ амалиетидаги қўлланаётган протоколларига асосланиб қўйилган. Барча назоратдаги пациентларда полимеразанзжирли 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 кўрсаткичи учурашда цитокинларни оғир беморларда мўътадил ва статистик шионарли равишда ўсиши яллигланиши жараенни фаол эканлигини акс этади. ИФНγ оғир оқимли гуруҳда ўртаоғир гуруҳга нисбатан кам миқдорда ошган. COVID-19 яллигланишини чақирувчи нафас йўллари шиллиқ қавати остида жойлашган фаоллашган семиз хужайралар 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