

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БОЛЬНЫХ COVID-19

Давыдова Н.В.¹, Путков С.Б.¹, Решетняк Д.В.¹, Казаков С.П.^{1,2}

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Резюме. Характер и интенсивность реакции иммунной системы организма человека на заражение вирусом SARS-CoV-2 зависят от многих факторов. Иммунный ответ на инфекцию включает клеточное и гуморальное звено. Гуморальное звено состоит из эффекторных специфических (антитела), неспецифических (белки острой фазы, прокальцитонин (PCT), α - и β -интерфероны) и регуляторных факторов, таких как цитокины (интерлейкины (IL), γ -интерферон (IFN γ)) и медиаторы (лейкотриены и т. д.). В данном исследовании изучались сывороточные уровни цитокинов (IFN γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-18) и неспецифический эффекторный фактор иммунной системы PCT при разной степени тяжести заболевания COVID-19.

Биоматериал (сыворотка крови) 91 пациента (15 женщин, 76 мужчин) в возрасте 29-88 лет (средний возраст 53,9 года) собирался в период с мая 2020 по июль 2021 г. Пациенты были распределены на группы по степени тяжести заболевания, в зависимости от клинических данных, потребности в кислороде, данных о госпитализации: больные COVID-19 легкой степени тяжести (n = 9) – пациенты на амбулаторном лечении; больные средней степени тяжести (n = 38) – пациенты коечного отделения инфекционного стационара; больные тяжелой степени тяжести (n = 44) – пациенты инфекционного отделения реанимации и интенсивной терапии; контрольная группа пациентов (n = 20) – доноры крови без хронических заболеваний.

В результате исследования были выявлены наиболее важные маркеры тяжести состояния, с помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые значения для дифференциальной диагностики разных степеней тяжести по достоверно различающимся критериям, диагностической эффективности показателей медиаторов иммунитета в разработанной логистической регрессивной модели.

Нами были обнаружены и статистически подтверждены показатели, наиболее достоверно влияющие на степень тяжести при COVID-19 – IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, PCT, IFN γ ; максимальный рост IL-17A и IFN γ – при легкой степени и снижение – в средней и максимально в тяжелой степени COVID-19. Факторами плохого прогноза являлись повышение IL-6, IL-10, PCT, снижение IFN γ . Об-

Адрес для переписки:

Казаков Сергей Петрович
ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь
имени академика Н.Н. Бурденко»
105094, Россия, Москва, Госпитальная площадь, 3.
Тел.: 8 (499) 263-01-73.
E-mail: gvkg.ckld@mail.ru

Address for correspondence:

Sergey P. Kazakov
Main Military N. Burdenko Clinical Hospital,
Russian Defense Ministry
3 Gospitalnaya Square
Moscow
105094 Russian Federation
Phone: +7 (499) 263-01-73.
E-mail: gvkg.ckld@mail.ru

Образец цитирования:

Н.В. Давыдова, С.Б. Путков, Д.В. Решетняк, С.П. Казаков «Исследование взаимосвязей и диагностической эффективности цитокинов в оценке степени тяжести больных COVID-19» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2. С. 379-394. doi: 10.15789/1563-0625-SIO-3067

© Давыдова Н.В. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Davydova, S.B. Putkov, D.V. Reshetnyak, S.P. Kazakov "Studying interconnections of cytokines and their diagnostic effectiveness when assessing severity grade in COVID-19 patients", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 379-394. doi: 10.15789/1563-0625-SIO-3067

© Davydova N.V. et al., 2025

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-SIO-3067

наружены корреляционные связи медиаторов иммунного ответа (IL-8, IL-17A, IL-18, IFN γ), позволяющие глубже понимать механизм развития нарушений, дисбаланса иммунного ответа.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, IFN γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-18

STUDYING INTERCONNECTIONS OF CYTOKINES AND THEIR DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS WHEN ASSESSING SEVERITY GRADE IN COVID-19 PATIENTS

Davydova N.V.^a, Putkov S.B.^a, Reshetnyak D.V.^a, Kazakov S.P.^{a, b}

^a Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

^b Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Abstract. The origins and intensity of human immune response to SARS-CoV-2 infection depend on many factors. The anti-infectious immune response includes both cellular and humoral components. The humoral link is mediated by effector-specific (antibodies) and non-specific factors (acute phase proteins, procalcitonin, α - and β -interferons), and regulatory factors, e.g., cytokines (interleukins (IL), γ -interferon (IFN γ)) and mediators (leukotrienes, etc.). In our work, serum levels of cytokines, i.e., IFN γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-18 and procalcitonin (PCT), a nonspecific effector factor of the immune system were compared at varying degrees of COVID-19 severity. Biomaterial samples (blood serum) of 91 patients aged 29-88 years (average age 53.9 years; 15 women, 76 males) were collected between May 2020 and July 2021. We divided patients into groups according to the disease severity, depending on clinical data, oxygen demand, and hospitalization data. COVID-19 patients of "mild degree" (n = 9) were subject to outpatient treatment; the patients of "moderate degree" (n = 38) were hospitalized at the infectious hospital; in the "severe degree" cases (n = 44), the patients were treated at the infectious intensive care unit. The control group of patients (n = 20) was presented by the blood donors without chronic diseases. We have identified the most important markers of the disease severity. Moreover, using ROC analysis, we have calculated the thresholds for differential diagnosis of distinct degrees of COVID-19 severity, by significantly differing criteria, as well as diagnostic efficiency of immune mediator indexes using a developed logistic regression model. We have revealed and statistically confirmed the indices that most significantly influence the COVID-19 severity, i.e., IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, PCT, IFN γ . We found a maximum increase in IL-17A and IFN γ at a mild degree, and their reduction in the moderate and maximum severe cases of COVID-19. Increase in IL-6, IL-10, PCT levels, and a decrease in IFN γ proved to be the factors of poor prognosis. We have also found some correlations between the immune mediators (IL-8, IL-17A, IL-18, IFN γ) thus allowing a deeper insight into the mechanisms of the disorders, the imbalance of immune response.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, cytokine levels, IFN γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-18

Введение

В 2020 г. началась пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, и для ученых до сих пор актуальны вопросы о разработке способов эффективной диагностики и лечения пациентов, прогнозе осложнений, так как данное заболевание в настоящее время продолжает распространяться. Всемирная организация здравоохранения объявила о завершении чрезвычайной фазы пандемии 5 мая 2023 г. По состоянию на 22 октября 2023 г. во всем мире было зарегистрировано

более 771 млн подтвержденных случаев и более 6,9 млн умерших [36]. Попытки разработать этиотропное лечение пока не увенчались значительным успехом в связи с чрезвычайно быстрой изменчивостью вируса, мутациями РНК-генома, влияющими на способность вируса уклоняться от действия иммунной системы, селекцией, и появлением новых контагиозных вариантов, различающихся по симптомам и клиническому течению, возникновением «волн» пяти эпидемически значимых штаммов: альфа, бета, гамма, дельта, омикрон [16]. В связи с этим пытаются

выявить предикторы осложнений и группы риска больных, оценить параметры иммунной системы и влияние общей реактивности организма на развитие заболевания [14].

Цитокины играют важное значение не только при инфекционных, но и при аутоиммунных и онкологических заболеваниях, позволяя использовать их в понимании механизмов нарушения иммунного ответа и в диагностике между разными группами исследуемой патологии [6, 7, 8, 11, 17, 18, 19, 21].

Иммунный ответ при коронавирусной инфекции характеризуется развитием так называемого цитокинового шторма (ЦШ) — реакция организма на различные патогены, связанная с избыточной неконтролируемой продукцией некоторых медиаторов иммунной системы, которая запускает каскад по принципу положительной обратной связи [21] и ведет к повреждениям органов и тканей организма. В настоящее время концепция ЦШ лучше изучена при патогенезе многих других состояний, таких как сепсис, аутовоспалительные заболевания, первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и мультицентрический синдром Кастлемана [37] и изучается при CAR-T-терапии [25]. Более того, ЦШ стал ключевым аспектом нового коронавирусного заболевания в 2019 г., поскольку у пациентов наблюдались высокие уровни нескольких ключевых провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ , IP-10, GM-CSF, MCP-1, некоторые из которых коррелировали с тяжестью заболевания [36].

Главную роль в запуске ЦШ при COVID-19 играет IL-6, что доказано многими исследованиями [14, 32]. Например, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 отмечались более высокие уровни IL-6 ($p = 0,026$) [32]. IL-6 индуцирует секрецию белков острой фазы, стимулирует дифференцировку В-клеток, активацию и дифференцировку Т-лимфоцитов в Th17, которые, в свою очередь, синтезируют IL-17 [11]. ЦШ играет решающую роль в развитии тяжелого течения COVID-19 [4]. Некоторые исследователи выявляют гипервоспалительный синдром при тяжелом течении COVID-19, проявляющийся высокими уровнями IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, MIG, MDC, MCP-1, M-CSF, TNF α [4].

Острая форма COVID-19 была связана с заметным повышением почти всех провоспалительных маркеров, в то время как одиннадцать маркеров (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-18, IL-23, IL-33, TNF α , IP-10, G-CSF и YKL-40) были связаны с тяжестью заболевания [29]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов (особенно IL-2, IL-6, IL-10, IL-17) и истощенные Т-клетки обнаружены в периферической крови

и легких [30]. При этом необходимо четко знать референтные уровни цитокинов, свойственные здоровым людям [5]. Эти показатели могут выходить за пределы значений, которые указываются в инструкциях производителей наборов реагентов, предназначенных для количественного определения цитокинов в биологических жидкостях человека и культуральных средах. Кроме того, как справедливо отмечается в некоторых работах, опубликованные данные о количественном содержании цитокинов в сыворотке и плазме крови как здоровых, так и больных людей, очень противоречивы, что может быть обусловлено среди других причин использованием исследователями наборов разных фирм [20].

Цель — проведение сравнительного исследования уровней цитокинов и медиаторов иммунитета, их диагностической эффективности у больных COVID-19 с разной степенью тяжести заболевания. В нашей работе мы изучали некоторые механизмы развития ЦШ.

Материалы и методы

Биоматериал (сыворотка крови) 91 пациента (15 женщин, 76 мужчин) в возрасте 29–88 лет (средний возраст 53,9 года) собирался в период с мая 2020 по июль 2021 г. В это время регистрировались уханьский, альфа- и дельта-варианты вируса. Пациенты были распределены на группы по степени тяжести, в зависимости от клинических данных, потребности в кислороде, данных о госпитализации: больные COVID-19 легкой степени ($n = 9$) — пациенты на амбулаторном лечении; больные средней степени ($n = 38$) — пациенты коечного отделения инфекционного стационара; больные тяжелой степени ($n = 44$) — пациенты инфекционного отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); контрольная группа пациентов ($n = 20$) — доноры крови без хронических заболеваний.

Кровь собиралась в вакуумные пробирки с активатором свертывания. Пробирки центрифугировались согласно методическим рекомендациям по преаналитике [12]. Из сыворотки выполнялись исследования на IL-6 и прокальцитонин (PCT) в день забора материала. В дальнейшем, в тот же день, сыворотка отбиралась в пластиковые микропробирки («Эппендорф»), сразу замораживалась, хранилась при температуре -80°C . Позже одномоментно проводилось количественное определение уровней цитокинов. Для работы использовались наборы реагентов для иммуноферментного анализа ручными методами отечественных и зарубежных производителей: IFN γ , IL-2, IL-8, IL-10, IL-18 (АО «Вектор-Бест», Россия), IL-17A (Human, Thermofisher, США) и наборы для автоматического определения на анализаторе

ре IL-6 и PCT (Cobas e411, Roche, Швейцария). С нижними пределами чувствительности и порогом 2-500 пг/мл, 1-500 пг/мл, 0,5-100 пг/мл и 2-250 пг/мл для IL-2, IL-10, IL-17A и IL-8 соответственно; для IL-18 и IFN γ – 2-1000 пг/мл, определение в интервале концентраций 1,5-50 000 пг/мл для IL-6 с чувствительностью от 1,5 пг/мл и для PCT – 0,02-100 нг/мл с чувствительностью от 0,02 нг/мл.

В исследуемых группах определяли среднее значение показателей (M) и среднюю ошибку (m) для оценки точности расчета и определения доверительных интервалов [2]. Статистическая обработка данных проводилась с расчетом непараметрического критерия Манна–Уитни, корреляционного анализа по Спирмену, построением ROC-кривых, с использованием ПО SPSS Statistics v. 26. Достоверно значимые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, при сравнении двух групп. Взаимосвязь между непрерывными величинами, имеющими ненормальное распределение, оценивали по ранговой корреляции Спирмена. Силу связей оценивали

по шкале Чеддока [1]. Оценку диагностической чувствительности и специфичности производили с помощью анализа ROC-кривых, с расчетом максимальной площади под кривой. Для показателей были определены пороги отсечения (cut-off). Для определения оптимального порога были заданы следующие критерии его определения: максимальная суммарная чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели (cut-off = max (Se + Sp)) и баланс между чувствительностью и специфичностью, т. е. когда $Se \sim Sp$ (cut-off = min |Se – Sp|).

Результаты

Результаты исследования цитокинов в контрольной группе пациентов и пациентов с COVID-19 с легкой, средней и тяжелой степенями заболевания представлены в таблице 1.

Динамика изменений уровня показателей при разных степенях тяжести заболевания представлена на рисунке 1.

Анализ полученных результатов показал, что концентрация основного провоспалительного

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ МЕДИАТОРОВ ИММУНИТЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ COVID-19

TABLE 1. LEVELS OF IMMUNE MEDIATORS DEPENDING ON THE SEVERITY OF COVID-19

Показатель, единицы Indicator, units	Контрольная группа Control group (n = 20)		Группы больных COVID-19, количество, n COVID-19 patient groups, number, n					
			Легкая степень Mild degree (n = 9)		Средняя степень Moderate degree (n = 38)		Тяжелая степень Severe degree (n = 44)	
	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	3,0	0,4	3,0	1,0	280,3	50,3	3149***	474,7
PCT, нг/мл PCT, ng/mL	0,042	0,004	0,036	0,012	0,2**	0,036	0,89***	0,14
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/mL	0,1	0,05	10,0*	3,33	4,1	0,66	3,2	0,51
IL-18, пг/мл IL-18, pg/mL	157,4	6,2	267,4*	89,15	490,5**	79,6	519	81,1
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/mL	2	0,5	31,3*	10,4	24,4	3,96	15,3***	2,4
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	2	0,5	10,7*	3,5	119,4**	19,7	103	16,1
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	6	1	5,2	1,7	46,4**	7,5	101***	15,7
IL-2, пг/мл IL-2, pg/mL	0,3	0,005	0,64	0,2	0,97	0,16	0,763	0,12

Примечание. * – достоверные отличия ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни) между контрольной группой и легкой степенью; ** – достоверные отличия ($p < 0,05$) между легкой и средней степенями; *** – достоверные отличия ($p < 0,05$) между средней и тяжелой степенями.

Note. *, significant differences ($p < 0.05$, Mann–Whitney criterion) between control and mild degree; **, significant differences ($p < 0.05$) between mild and moderate degrees; ***, significant differences ($p < 0.05$) between moderate and severe degrees.

цитокина IL-6 увеличивалась в зависимости от тяжести состояния пациентов с COVID-19. У пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19 отмечались показатели среднего уровня IL-6 ($M \pm m$), которые составляли $3,0 \pm 1,0$ пг/мл и достоверно не отличались от этого показателя в контрольной группе. У пациентов средней степени тяжести, находящихся на стационарном лечении в инфекционном отделении, был выявлен высокий уровень IL-6 ($280,3 \pm 50,3$ пг/мл). IL-6 имел тенденцию к росту, по сравнению с группой больных с COVID-19 легкой степени тяжести, однако достоверных различий выявлено не было. Значительный рост уровня IL-6 был отмечен в группе пациентов с COVID-19, находящихся в ОРИТ с тяжелой степенью тяжести заболевания, средний уровень IL-6 составил $3149,5 \pm 474,7$ пг/мл и достоверно ($p = 0,0001$) отличался от группы пациентов со средней степенью тяжести.

Исследование уровня IL-2 у пациентов контрольной группы и групп больных COVID-19 с легкой, средней и тяжелой степенями заболевания позволило отметить тенденцию к увеличению этого цитокина в зависимости от степени тяжести. Так, уровень данного цитокина у заболевших COVID-19 составил $0,64 \pm 0,2$ пг/мл, $0,97 \pm 0,16$ пг/мл и $0,763 \pm 0,12$ пг/мл соответственно, при уровне $0,3 \pm 0,01$ пг/мл в контрольной

группе. Достоверных различий между группами выявлено не было.

Изучение уровня хемокина, продуцируемого нейтрофилами, IL-8, позволило выявить его достоверное ($p = 0,002$) увеличение у больных COVID-19 уже при легкой степени тяжести до уровня $10,7 \pm 3,5$ пг/мл по сравнению с контрольной группой, где концентрация IL-8 составляла $2,0 \pm 0,5$ пг/мл. Достоверные различия ($p = 0,001$) и прирост были обнаружены при сравнении показателя IL-8 у больных средней степени тяжести, составлявшего $119,4 \pm 19,7$ пг/мл, и больных легкой степени тяжести. Последующее снижение уровня IL-8 до $103,1 \pm 16,1$ пг/мл было отмечено в группе пациентов COVID-19, находящихся в ОРИТ, по сравнению с показателем IL-8 у больных в средней степени тяжести без достоверных различий.

Анализ результатов противовоспалительного цитокина IL-10 выявил, что у больных COVID-19 легкой степени тяжести его уровень составлял $5,2 \pm 1,7$ пг/мл и не имел значимых различий и тенденций к изменению, по сравнению с контрольной группой. У больных с COVID-19 средней степени тяжести, находившихся в стационарных условиях, отмечалось достоверное ($p = 0,021$) увеличение уровня IL-10 в 9 раз (до $46,4 \pm 7,5$ пг/мл), по сравнению с уровнем IL-10 у амбулаторных больных с легкой степенью тя-

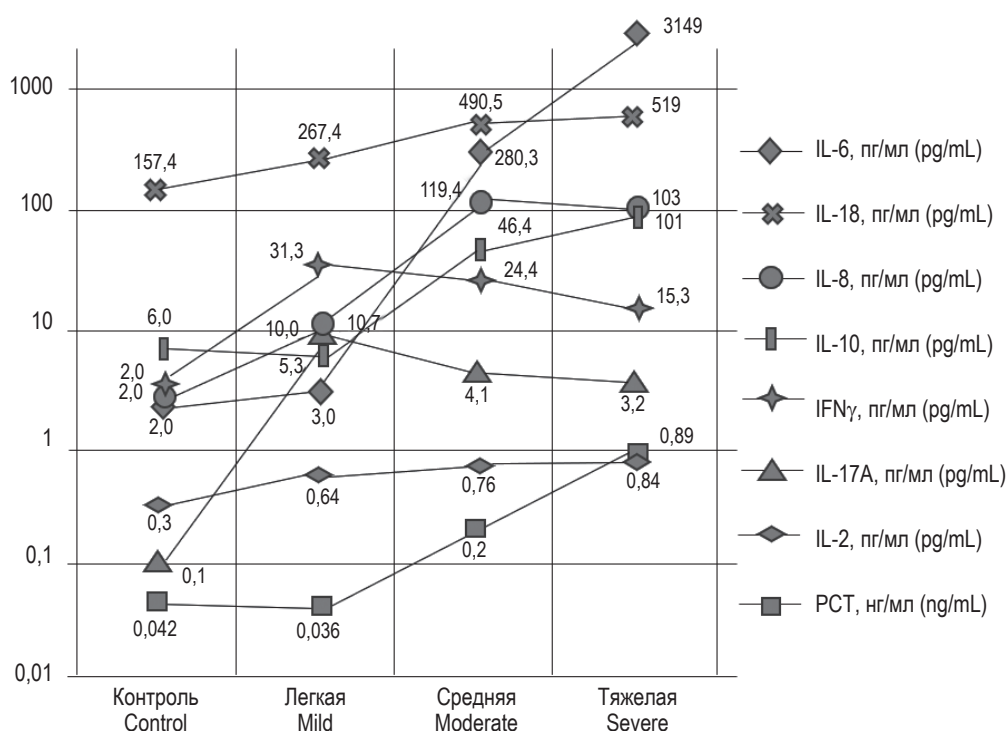


Рисунок 1. Динамика изменения цитокинов в зависимости от степени тяжести COVID-19

Figure 1. Dynamics of cytokine changes depending on the severity COVID-19

жести. У больных COVID-19, находившихся на интенсивной терапии в ОРИТ, концентрация IL-10 продолжала нарастать и достигала в группе уровня $101,4 \pm 15,7$ пг/мл, достоверно ($p = 0,010$) отличаясь от показателя IL-10 у больных средней степени тяжести заболевания.

IL-17A показал значительное повышение концентрации до уровня $10,0 \pm 3,33$ пг/мл уже в группе больных с легкой степенью тяжести заболевания, достоверно ($p = 0,034$) отличаясь у пациентов контрольной группы с уровнем $0,1 \pm 0,05$ пг/мл. Достоверных различий уровней IL-17A в группе больных COVID-19, находящихся на стационарном лечении в инфекционном отделении, и пациентами ОРИТ выявлено не было. Однако отмечена высокая концентрация IL-17A у больных с легкой степенью тяжести COVID-19, которая в дальнейшем снижалась при утяжелении состояния больного. Так, в группах больных со средней и тяжелой степенью тяжести уровень IL-17A составлял $4,1 \pm 0,66$ пг/мл и $3,2 \pm 0,51$ пг/мл соответственно.

В группе больных COVID-19 легкой степени тяжести отмечалось достоверное ($p = 0,034$) увеличение уровня IL-18 до $267,4 \pm 89,15$ пг/мл, по сравнению с этим показателем в контрольной группе ($157,4 \pm 6,2$ пг/мл). Сравнение концентрации IL-18 у больных COVID-19 в группах больных с легкой и средней степенью тяжести заболевания выявило достоверно значимое ($p = 0,019$) увеличение уровня IL-18 в группе больных со средней степенью тяжести до $490,5 \pm 79,6$ пг/мл. Отмечалась тенденция к дальнейшему увеличению уровня IL-18 в группе больных COVID-19, находившихся в ОРИТ, до $519,4 \pm 81,1$ пг/мл, однако достоверных различий выявлено не было.

Изучение иммунорегуляторного цитокина IFN γ , продуцируемого клеточным звеном иммунной системы и участвующего в цитотоксических реакциях, позволило установить его значительный рост в группе больных с легкой степенью тяжести до $31,3 \pm 10,4$ пг/мл, который достоверно ($p = 0,0001$) отличался от этого показателя у пациентов контрольной группы ($2,0 \pm 0,5$ пг/мл). Концентрация цитокина в группах больных со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания имела четко выраженную динамику к снижению IFN γ до уровней $24,4 \pm 3,96$ пг/мл и $15,3 \pm 2,4$ пг/мл соответственно, по сравнению с его концентрацией в группе больных с легкой степенью тяжести. Уменьшение концентрации IFN γ у больных средней и тяжелой степенью тяжести заболевания было достоверным ($p = 0,001$).

Сравнение уровня маркера системного воспаления РСТ в группах больных COVID-19 показало повышение по мере нарастания степени тяжести заболевания. Так, у больных с легкой,

средней и тяжелой степенью тяжести отмечалась динамика повышения этого показателя до уровней $0,036 \pm 0,012$ нг/мл, $0,2 \pm 0,036$ нг/мл и $0,89 \pm 0,14$ нг/мл соответственно. Достоверное увеличение РСТ выявлено у больных со средней степенью тяжести заболевания, по сравнению с легкой степенью ($p = 0,034$), а также концентрация РСТ значимо росла у больных от средней к тяжелой степени тяжести заболевания ($p = 0,001$).

Были изучены корреляционные связи исследуемых цитокинов и медиаторов воспаления при различных степенях тяжести заболевания. В группе больных COVID-19 легкой степени тяжести выявлены высокие отрицательные значимые корреляционные связи между цитокинами IL-6 и IL-17A ($r = -0,721$, $p = 0,028$), IL-6 и IFN γ ($r = -0,769$, $p = 0,015$), что указывает на наличие сильной обратной связи между этими показателями. Корреляционные связи с IL-6 отсутствовали у следующих цитокинов и медиаторов: IL-2, IL-8, IL-10, IL-18 и РСТ.

Изучение IL-2 при легкой степени тяжести COVID-19 выявило значимую высокую отрицательную корреляцию с IL-17A ($r = -0,726$, $p = 0,027$), средние отрицательные связи IL-2 с IFN γ ($r = -0,661$, $p = 0,053$), IL-2 с РСТ ($r = -0,671$, $p = 0,215$) были недостоверными.

Значения IL-8 связаны слабой положительной корреляцией с IL-6 ($r = 0,455$, $p = 0,219$), достоверность не выявлена.

Исследование корреляции IL-10 при легкой степени тяжести заболевания не выявило связи с исследуемыми цитокинами и медиаторами воспаления.

Изучение корреляции IL-17A позволило установить значимые сильные отрицательные связи с IL-2 ($r = -0,726$, $p = 0,027$) и IL-6 ($r = -0,721$, $p = 0,028$) и достоверные сильные положительные связи IL-17A с IFN γ ($r = 0,775$, $p = 0,014$). Связь IL-17A с РСТ, с цитокинами IL-8, IL-10, IL-18 не выявлена или не была достоверной.

Анализ корреляций IL-18 выявил положительную среднюю связь с IL-10 ($r = 0,400$, $p = 0,286$), не являющуюся достоверной, остальные медиаторы воспаления IL-2, IL-6, IL-8, IL-17A, IFN γ и РСТ не показали взаимосвязи с IL-18 при легкой степени тяжести.

Связи IFN γ показали значимую высокую положительную корреляцию с IL-17A ($r = 0,775$, $p = 0,014$) и сильную достоверную отрицательную связь IFN γ с IL-6 ($r = -0,769$, $p = 0,015$); IFN γ с IL-2 показал среднюю отрицательную связь ($r = -0,661$, $p = 0,053$), а IL-8, IL-10, IL-18 и РСТ не имели взаимосвязи с IFN γ в группе пациентов легкой степени тяжести COVID-19.

Медиатор воспаления РСТ имел среднюю отрицательную корреляционную зависимость от

IL-2 ($r = -0,671$, $p = 0,215$), без достоверности, остальные цитокины IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-18 и IFN γ с PCT не имели корреляций при оценке показателей в группе легкой степени тяжести заболевания.

Изучение корреляционных связей изучаемых медиаторов воспаления в группе пациентов средней степени тяжести COVID-19 показало усиление противовоспалительного звена с одновременным увеличением значимых корреляций в провоспалительном звене медиаторов воспаления.

Так, изучение корреляции IL-6 позволило обнаружить среднюю значимую положительную связь с IL-10 ($r = 0,603$, $p = 0,0001$), среднюю достоверную положительную корреляцию с IL-17A ($r = 0,486$, $p = 0,003$) и слабую значимую корреляционную зависимость от PCT ($r = 0,342$, $p = 0,048$). IL-2, IL-8, IL-18 и IFN γ не имели корреляции с IL-6 при средней степени тяжести.

Корреляционные связи IL-2 показали очень слабые связи с IL-6 ($r = 0,206$, $p = 0,274$) и IL-10 ($r = 0,250$, $p = 0,160$), не имеющие достоверности. Остальные медиаторы воспаления не имели корреляции с IL-2.

Изучение корреляций IL-8 выявило слабую значимую отрицательную связь с PCT ($r = -0,450$, $p = 0,011$) и недостоверную с IL-10 ($r = -0,305$, $p = 0,075$). С другими цитокинами IL-2, IL-6, IL-17A, IL-18, IFN γ корреляции не обнаружены.

Корреляционные взаимоотношения противовоспалительного цитокина IL-10 отмечены формированием выраженных связей в группе пациентов средней тяжести. Так, выявлены значимые положительные корреляции средней силы с основными провоспалительными цитокинами и медиатором воспаления: IL-6 ($r = 0,603$, $p = 0,0001$), IL-18 ($r = 0,627$, $p = 0,0001$), PCT ($r = 0,572$, $p = 0,001$), с иммуномодулирующим цитокином IFN γ — значимая положительная слабая корреляция ($r = 0,452$, $p = 0,006$), слабые достоверные положительные корреляции с IL-17A ($r = 0,342$, $p = 0,044$) и слабые незначимые отрицательные корреляционные связи с IL-8 ($r = -0,305$, $p = 0,075$). Отсутствовали корреляции между IL-10 и IL-2.

Анализ корреляционных связей IL-17A позволил обнаружить значимые слабые положительные корреляции с IL-6 ($r = 0,486$, $p = 0,003$) и IL-10 ($r = 0,342$, $p = 0,044$), а также выявить более слабые незначимые положительные взаимоотношения с IL-18 ($r = 0,260$, $p = 0,115$) и PCT ($r = 0,244$, $p = 0,164$). Остальные изучаемые цитокины не имели корреляционные связи с IL-17A в группе средней тяжести.

Изучение корреляционной зависимости IL-18 позволило установить значимые положительные

средние связи с IL-10 ($r = 0,627$, $p = 0,0001$) и PCT ($r = 0,450$, $p = 0,008$), очень слабую незначимую положительную зависимость от IL-6 ($r = 0,224$, $p = 0,195$) и IL-17A ($r = 0,260$, $p = 0,115$). С цитокинами IL-2, IL-8 и IFN γ взаимосвязь IL-18 не была обнаружена в этой группе пациентов. IL-18 связан значимыми корреляциями только с PCT и IL-10 при средней и тяжелой степени заболевания COVID-19.

Исследование корреляционной зависимости IFN γ у пациентов средней степени тяжести заболевания показало наличие значимой слабой положительной взаимосвязи IFN γ и IL-10 ($r = 0,452$, $p = 0,006$) и очень слабой незначимой положительной корреляции с IL-6 ($r = 0,205$, $p = 0,238$). С остальными показателями взаимосвязь отсутствовала.

Корреляционные взаимоотношения PCT показали достоверную среднюю положительную связь с IL-10 ($r = 0,572$, $p = 0,001$), слабые значимые положительные взаимоотношения с IL-6 ($r = 0,342$, $p = 0,048$), IL-18 ($r = 0,450$, $p = 0,008$) и слабую значимую отрицательную связь с IL-8 ($r = -0,450$, $p = 0,011$), очень слабую незначимую корреляцию с IL-17A ($r = 0,244$, $p = 0,164$). С IL-2 и IFN γ связь отсутствовала.

Изучение взаимоотношений медиаторов воспаления при тяжелой степени тяжести заболевания пациентов COVID-19 позволяло отметить отсутствие корреляционных связей иммуномодулирующего цитокина, сохранение достаточных корреляционных взаимоотношений противовоспалительных цитокинов и увеличение корреляций провоспалительных цитокинов в основном со средней и слабой положительной корреляцией.

Наиболее значимые средние корреляционные взаимоотношения IL-6 при тяжелой степени заболевания выявлены с IL-10 ($r = 0,578$, $p = 0,0001$), слабые значимые корреляции были получены с IL-17A ($r = 0,332$, $p = 0,034$), с PCT ($r = 0,337$, $p = 0,033$), слабые недостоверные положительные связи установлены с IL-8 ($r = 0,310$, $p = 0,055$) и IL-18 ($r = 0,272$, $p = 0,085$), слабые незначимые отрицательные взаимосвязи — с IL-2 ($r = -0,267$, $p = 0,128$). С IFN γ корреляции отсутствовали.

Анализ корреляционных связей IL-2 выявил слабые недостоверные отрицательные взаимосвязи с IL-6 ($r = -0,267$, $p = 0,128$) и IL-8 ($r = -0,285$, $p = 0,103$). Остальные цитокины и медиаторы воспаления не имели связи с уровнем IL-2.

Корреляционная зависимость IL-8 показывает среднюю значимую положительную взаимосвязь с IL-10 ($r = 0,549$, $p = 0,0001$), слабую достоверную связь с PCT ($r = 0,477$, $p = 0,004$), слабую незначимую связь с IL-6 ($r = 0,310$, $p = 0,055$),

очень слабую недостоверную отрицательную связь с IL-2 ($r = -0,285$, $p = 0,103$), положительную с IL-17A ($r = 0,261$, $p = 0,124$) и IL-18 ($r = 0,215$, $p = 0,207$). С IFN γ корреляции отсутствовали.

Исследование корреляционных взаимосвязей противовоспалительного цитокина IL-10 показало наличие наибольшего числа зависимостей из всех изученных показателей. Так, средний значимый уровень связи был выявлен с IL-6 ($r = 0,578$, $p = 0,0001$), IL-8 ($r = 0,549$, $p = 0,0001$), PCT ($r = 0,571$, $p = 0,0001$), слабые достоверные корреляционные связи установлены с IL-17A ($r = 0,381$, $p = 0,014$) и IL-18 ($r = 0,390$, $p = 0,012$). Отсутствовала зависимость от IL-2 и IFN γ .

Исследование взаимосвязи IL-17A позволило установить значимые слабые положительные корреляции с IL-6 ($r = 0,332$, $p = 0,034$), IL-10 ($r = 0,381$, $p = 0,014$) и PCT ($r = 0,370$, $p = 0,034$), а также выявить очень слабые незначимые взаимосвязи с IL-8 ($r = 0,261$, $p = 0,124$) и отсутствие взаимоотношений с IL-2, IL-18 и IFN γ .

Оценка корреляционных взаимоотношений IL-18 позволила выявить достоверные слабые корреляционные связи с IL-10 ($r = 0,390$, $p = 0,012$) и PCT ($r = 0,468$, $p = 0,003$), очень слабые незначимые связи с IL-6 ($r = 0,272$, $p = 0,085$) и IL-8 ($r = 0,215$, $p = 0,207$) и отсутствие зависимости с IL-2, IL-17A и IFN γ .

Изучение IFN γ у больных COVID-19 тяжелой степени показало отсутствие зависимости этого иммуномодулирующего цитокина от всех изучаемых медиаторов воспаления.

Медиатор воспаления PCT также имел в группе тяжелой степени наибольшее число взаимосвязей из всех изученных показателей наравне с IL-10, а именно: значимую среднюю корреляционную связь с IL-10 ($r = 0,571$, $p = 0,0001$), достоверный слабый уровень взаимоотношений с IL-6 ($r = 0,337$, $p = 0,033$), IL-8 ($r = 0,477$, $p = 0,004$), IL-17A ($r = 0,370$, $p = 0,024$), IL-18 ($r = 0,468$, $p = 0,003$), с IL-2 и IFN γ связь отсутствовала.

С учетом полученных данных в исследуемых группах пациентов различной степени тяжести COVID-19 целесообразным являлось изучение вопроса использования исследованных показателей в качестве диагностического критерия оценки в дифференциальной диагностике и изучения их диагностической эффективности.

Для этих целей мы провели ROC-анализ и рассчитали пороговые значения цитокинов IL-8, IL-17A, IL-18 и IFN γ , значения которых достоверно отличались от пациентов в контрольной группе и позволяли дифференцировать пациентов с легкой степенью тяжести заболевания от контрольной группы (табл. 2).

При анализе ROC-кривых IL-8 у пациентов с легкой степенью тяжести заболевания и паци-

ентов контрольной группы показаны следующие результаты: оптимальным пороговым значением явилось значение 14,1 пг/мл при 100% чувствительности, 77,8% специфичности, при этом показатель AUC составил 0,889 ($p = 0,003$).

Исследование ROC-кривых IL-17A позволяло использовать для отличия больных легкой степенью тяжести заболевания от практически здоровых людей пороговое значение 11,28 пг/мл при 100% чувствительности и 77,8% специфичности, AUC = 0,778 ($p = 0,033$).

Проведенные исследования позволяли использовать уровень IL-18 — 361,1 пг/мл в дифференциальной диагностике легкой степени течения заболевания и контрольной группы с достоверностью $p = 0,033$ при схожих показателях чувствительности и специфичности 100% и 77,8% соответственно и AUC = 0,778.

Значимым показателем, который позволяет дифференцировать легкую степень заболевания от контрольной группы, является IFN γ с пороговым значением 39,5 пг/мл, характеризующийся самым высоким в этой группе уровнем достоверности $p = 0,0001$ при сравнительно схожих показателях чувствительности и специфичности — 100% и 77,8% соответственно и AUC = 0,778.

Таким образом, в дифференциальной диагностике больных COVID-19 легкой степени тяжести заболевания от практически здоровых лиц наиболее значимыми являются показатели цитокинов IL-8 и IFN γ . Уровни цитокинов IL-17A и IL-18 также можно использовать для этих групп пациентов, но их дифференциально-диагностические показатели эффективности несколько хуже.

Анализ дифференциально-диагностических критериев в диагностике больных COVID-19 легкой и средней степенями тяжести заболевания сформировал пул из нескольких цитокинов (IL-8, IL-10, IL-18) и одного маркера воспаления (PCT), которые могут использоваться для разделения пациентов по степени тяжести заболевания.

Уровень IL-8 = 157,91 пг/мл являлся пороговым значением, которое позволяло разделить группы пациентов COVID-19 с легкой и средней степенями тяжести заболевания, при этом пороговое значение характеризовалось хорошей достоверностью получаемых результатов $p = 0,001$ при наиболее высокой AUC = 0,854, показателях чувствительности 100% и специфичности 71,4% (рис. 2).

В группе показателей для дифференциально-диагностических целей при средней степени тяжести заболевания появился IL-10 с невысоким пороговым значением 12,42 пг/мл, что свидетельствовало о начале вовлечения в иммунный ответ противовоспалительных медиаторов. IL-10

ТАБЛИЦА 2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИАТОРОВ ИММУНИТЕТА В РАЗРАБОТАННОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИВНОЙ МОДЕЛИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАЗНЫХ СТЕПЕНЕЙ ТЯЖЕСТИ COVID-19

TABLE 2. DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS OF IMMUNE MEDIATORS IN THE DEVELOPED LOGISTIC REGRESSION MODEL FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF VARIOUS DEGREES OF SEVERITY OF COVID-19

Показатель Indicator	Пороговое значение Threshold value	Достоверность, р Reliability, p	Площадь под кривой, AUC Area under the curve	Чувствительность Sensitivity %	Специфичность Specificity %
Группы «контрольная» – «легкая степень» Groups “control” – “mild degree”					
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	14,1	0,003	0,889	100	77,8
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/mL	11,28	0,033	0,778	100	77,8
IL-18, пг/мл IL-18, pg/mL	361,1	0,033	0,778	100	77,8
IFNγ, пг/мл IFN γ , pg/mL	39,5	0,0001	0,778	100	77,8
Группы «легкая степень» – «средняя степень» Groups “mild degree” – “moderate degree”					
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	157,91	0,001	0,854	100	71,4
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	12,42	0,023	0,748	100	71,4
IL-18, пг/мл IL-18, pg/mL	626,98	0,020	0,751	100	71,1
PCT, нг/мл PCT, ng/mL	0,095	0,037	0,791	100	71,4
Группы «средняя степень» – «тяжелая степень» Groups “moderate degree” – “severe degree”					
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	1470,5	0,0001	0,876	97,1	70,5
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	37,42	0,010	0,669	94,1	70,5
IFNγ, пг/мл IFN γ , pg/mL	3,91	0,001	0,717	94,7	70,7
PCT, нг/мл PCT, ng/mL	0,485	0,003	0,696	85,7	70,0

характеризовался достоверностью $p = 0,023$ при показателях $AUC = 0,748$, чувствительности 100% и специфичности 71,4%.

В группе цитокинов, используемых для разделения легкой и средней степени тяжести заболевания остался, как и в сравнении с контрольной группой, IL-18 с пороговым значением 626,98 пг/мл, $AUC = 0,751$ ($p = 0,02$), при чувствительности 100% и специфичности 71,1%.

Еще одним показателем, который может использоваться в качестве критерия дифференциальной диагностики, являлся PCT с пороговым уровнем 0,095 нг/мл. Данный маркер системно-

го воспаления характеризовался значимостью $p = 0,037$ при более высокой $AUC = 0,791$, чем у используемых в этой группе IL-10 и IL-18, и хороших показателях чувствительности 100% и специфичности 71,4%.

Таким образом, наиболее эффективным показателем, позволявшим разделить больных со средней степенью тяжести от пациентов с легкой степенью, являлся показатель IL-8.

Исследование медиаторов воспаления, которые могут использоваться в дифференциально-диагностических целях разделения больных COVID-19 со средней и тяжелой степенью за-

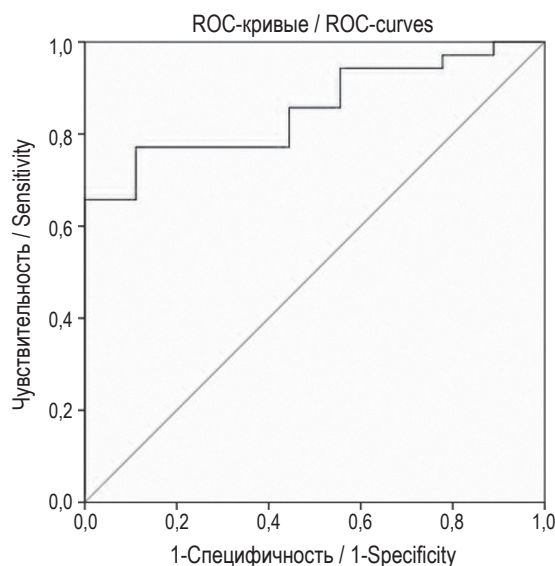


Рисунок 2. ROC-кривые уровней IL-8 в сравнении групп «легкая степень» – «средняя степень»

Figure 2. ROC-curves IL-8 levels in groups "mild degree" – "moderate degree"

болевания, позволило предложить IL-6, IL-10, IFN γ и PCT.

Для дифференциально-диагностической эффективности разделения на группы наибольший интерес представлял уровень IL-6, пороговое значение по данным анализа ROC-кривых составило 1470,5 пг/мл, с высоким уровнем достоверно-

сти $p = 0,0001$, достаточно хорошей AUC = 0,876 и высокими значениями чувствительности 100% и специфичности 70,5% (рис. 3).

При исследовании возможностей использования противовоспалительного IL-10 для дифференциальной диагностики тяжелой степени от средней степени заболевания нами получено пороговое значение 37,42 пг/мл при значениях достоверности $p = 0,010$, AUC = 0,699 и показателях чувствительности 94,1% и специфичности 70,5%.

Обращает на себя внимание появление в этой когорте иммуномодулирующего цитокина IFN γ , при этом выделялся низкий уровень порогового значения 3,91 пг/мл, который использовался для диагностики больных с тяжелой степенью заболевания COVID-19. Данное пороговое значение характеризовалось высокой достоверностью $p = 0,001$, хорошими AUC = 0,717, чувствительностью 94,7% и специфичностью 70,7% (рис. 4).

В целях дифференциальной диагностики пациентов COVID-19 с тяжелой и средней степенями тяжести был рассчитан PCT, который показал высокие значимые различия $p = 0,003$ для порогового значения 0,485 нг/мл, при показателях AUC = 0,696, чувствительности 85,7% и специфичности 70%.

Подводя итоги, можно с уверенностью предложить два показателя для диагностического разделения больных COVID-19 со средней степенью

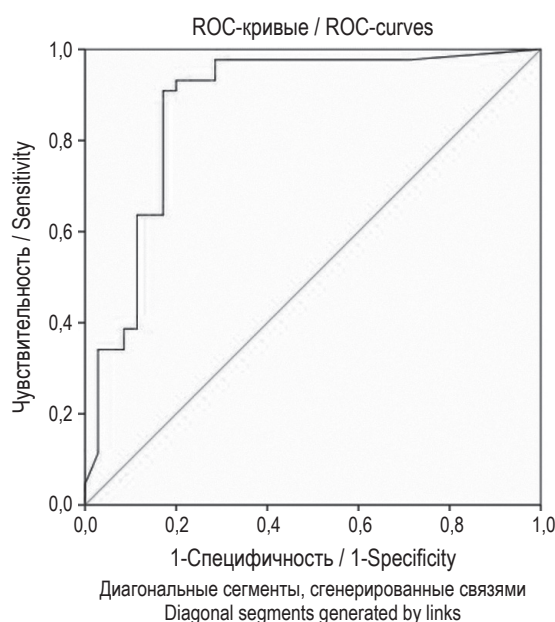


Рисунок 3. ROC-кривые уровней IL6 в сравнении групп «средняя степень» – «тяжелая степень»

Figure 3. ROC-curves IL6 levels in groups "moderate degree" – "severe degree"

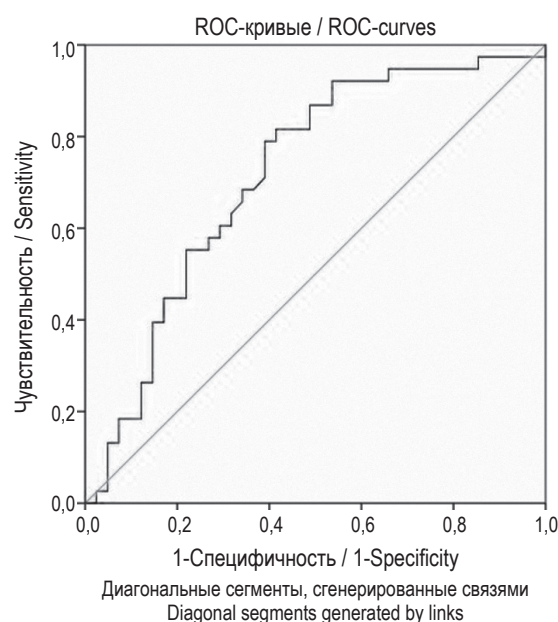


Рисунок 4. ROC-кривые уровней IFN γ в сравнении групп «средняя степень» – «тяжелая степень»

Figure 4. ROC-curves IFN γ levels in groups "moderate degree" – "severe degree"

тяжести и тяжелой формой заболевания — IL-6, IFN γ , которые с позиции диагностических характеристик являлись наиболее значимыми.

Обсуждение

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 характеризуется повышением уровня IL-6, что доказано многочисленными исследованиями [32, 36]. В нашей работе были получены аналогичные результаты и рассмотрены взаимосвязи с другими медиаторами воспаления. Причем чем более высокий уровень IL-6 у пациента был выявлен, тем более тяжелое течение COVID-19 наблюдалось. Максимальные значения соответствовали крайне тяжелой степени, проявлялся ЦШ. IL-6 является наиболее важным в патогенезе запуска каскадных реакций, лежащих в основе ЦШ при COVID-19 [15].

Выявление повышения уровня провоспалительного цитокина IL-17A при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 является важным для понимания механизмов ЦШ [11]. Основным его продуцентом является Th17. Формирование Th17 из «наивных» клеток происходит под действием таких цитокинов, как TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-21 и IL-23. Основной задачей Th17 является активация нейтрофилов в целях повышения эффективности уничтожения внеклеточных патогенов за счет фагоцитоза. В нашем исследовании мы подтвердили одновременное достоверное повышение уровней IL-8 и IL-18 вместе с IL-17A при легкой степени тяжести. Однако гиперактивация Th17 может служить причиной развития широкого спектра патологических состояний, в основе которых находятся неконтролируемые воспалительные процессы в различных тканях. Этим объясняется гипервоспалительный синдром при тяжелом течении COVID-19. И мы в своих наблюдениях обнаружили достоверное повышение IL-17A уже при легкой степени COVID-19, с пороговым значением более 11,28 пг/мл, коррелирующее с повышением IFN γ и IL-6, при средней степени — с IL-6 и IL-10, при тяжелой степени — только с IL-10.

IL-8 представляет собой провоспалительный цитокин, который играет роль в активации нейтрофилов, был идентифицирован в патогенезе и прогрессировании COVID-19 [24]. IL-8 ответственен за острое повреждение легких, уровень IL-8 значительно увеличивался при пневмонии [22]. Мы обнаружили достоверное повышение IL-8 в группе с легкой и средней степенями тяжести заболевания, коррелирующее с уровнем PCT при средней и тяжелой степени тяжести, а также с IL-10 при тяжелой степени. Пороговое значение IL-8 соответствует 14,1 пг/мл при лег-

кой степени тяжести и 157,91 пг/мл — при средней степени.

IL-18 является одним из ключевых цитокинов при синдроме активации макрофагов. Концентрации IL-18 в сыворотке крови коррелируют с другими маркерами воспаления и отражают тяжесть заболевания COVID-19. Уровень IL-18 в сыворотке крови выше порогового значения 576 пг/мл при поступлении был связан с повышением риска госпитализации в отделение интенсивной терапии [33]. Мы также отметили достоверное повышение IL-18 у пациентов с легкой и средней степенью тяжести, с пороговым значением более 361 пг/мл при легкой степени и 627 пг/мл при средней степени тяжести, коррелирующее с повышением PCT и IL-10 при средней и тяжелой степени тяжести пациентов с COVID-19.

Выработка PCT индуцируется в ответ на воздействие микробных токсинов и определенных цитокинов (IL-1 β , TNF α и IL-6). Прогностическая информация при определении уровня PCT дает возможность корректировать решения о необходимости проведения дальнейших диагностических исследований или использования других терапевтических стратегий, влияет на принятие решения о целесообразности и необходимости проведения антибактериального лечения, его длительности и эффективности, что связано с определением сроков выписки пациента [3]. Высокий уровень PCT ($\geq 0,5$ нг/мл) у пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции прямо ассоциирован с проявлениями тяжелого течения заболевания [9, 10]. В данном исследовании уровень PCT достоверно отличался при средней и тяжелой степени COVID-19. Пороговые значения составили 0,095 пг/мл и 0,475 пг/мл соответственно. При легкой степени тяжести корреляции с другими цитокинами и достоверные отличия от нормы не выявлены. При средней степени выявлены значимые корреляции PCT с IL-6, IL-8, IL-10, IL-18. При тяжелой степени течения выявляется корреляции с теми же цитокинами, как и при средней, и еще дополнительно корреляция с IL-17A.

Важность IL-10 обусловлена тем, что этот плеiotропный иммунорегуляторный цитокин защищает от иммунопатологии, аутоиммунитета и аллергии, связанных с инфекцией [31]. Он снижает эффективность взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками, блокируя активацию PI3K/АКТ пути передачи сигнала от TcR на ядро лимфоцитов, который управляет балансом между воспалением и иммунной толерантностью [28]. IL-10 секретируется широким спектром клеток. Для Treg IL-10 является мощнейшим фактором ауто- и паракринной активации, так

как способствует активации транскрипционного фактора STAT3, его транслокации в ядро клетки, что сопровождается усилением продукции противовоспалительных цитокинов, включая IL-10 по принципу положительной обратной связи. Многие исследования подтверждают, что повышение уровня IL-10 является предиктором тяжелого течения COVID-19 [27, 35]. Мы выявили повышение IL-10 у пациентов с COVID-19, начиная со средней степени тяжести, коррелирующее с повышением IL-6, максимально увеличивающееся к тяжелой степени. При средней степени коррелируют IL-10 и IL-18, IFN γ и IL-17A, при тяжелой степени — значимая корреляция IL-8 и IL-10. Пороговое значение IL-10 соответствует 12,42 пг/мл при средней степени и 37,42 пг/мл — при тяжелой степени тяжести.

Снижение уровня IFN γ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 активно изучается [34]. Высокие уровни IFN γ связаны с хорошей выживаемостью и обладают защитным действием [24], в то время как снижение наблюдается при тяжелой форме, что также подтверждается нашим исследованием. К основным провоспалительным эффектам IFN γ относятся: потенцирование активности системы интерферонов I типа; поляризация клеточного иммунного ответа в направлении Th1; активация внутриклеточных противовирусных механизмов; активация микробицидных механизмов клетки; активация продукции иммуноглобулинов IgG B- и плазматическими клетками. IFN γ обладает рядом противовоспалительных эффектов: подавление миграции нейтрофилов; активация T-reg; подавление дифференциации Th2 и Th17 клеток [13]. Изучение клеточного иммунитета и корреляции со степенью тяжести и поражением легочной ткани мы продолжаем активно вести.

В настоящем исследовании мы выявили достоверно значимую связь повышения IL-6 и сни-

жения IFN γ при тяжелой степени тяжести заболевания COVID-19, причем при легкой степени уровень IFN γ достоверно повышался, снижаясь к средней степени тяжести.

Существует противоречивая литература о влиянии семейства цитокинов IL-2 на патогенез COVID-19 и иммунитет. Некоторые исследования предполагают, что семейство IL-2 повышается во время инфекции и вызывает тяжелую воспалительную реакцию и цитокиновый шторм. Показано, что уровень IL-2 повышен у пациентов с ослабленным иммунитетом и ухудшает их прогноз. У лиц без основного заболевания повышение IL-2 определяет клинический исход заболевания и усиливается по мере тяжести заболевания. Однако некоторые другие исследования показывают, что эти цитокины существенно не изменяются [26]. В нашей работе не выявлены достоверные изменения уровней этого цитокина при разных степенях тяжести течения COVID-19. В группе больных с легкой степенью тяжести заболевания отмечалась достоверно высокая отрицательная корреляция по Спирмену по уровню IL-17A и IL-2, вероятно, за счет роста IL-17A.

Заключение

Нами были выявлены и статистически подтверждены показатели, наиболее достоверно влияющие на степень тяжести при COVID-19: IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, PCT, IFN γ . Мы обнаружили максимальный рост IL-17A и IFN γ при легкой степени тяжести заболевания и снижение в средней и тяжелой степени COVID-19. Факторами плохого прогноза заболевания являлись повышение IL-6, IL-10, PCT, снижение IFN γ . Обнаружены корреляционные связи медиаторов иммунного ответа (IL-8, IL-17A, IL-18, IFN γ), позволяющие глубже понимать механизм развития нарушений и дисбаланса иммунного ответа.

Список литературы / References

1. Баврина А.П., Борисов И.Б. Современные правила применения корреляционного анализа // Медицинский альманах, 2021. Т. 68, № 3. С. 70-79. [Bavrina A.P., Borisov I.B. Modern rules of the application of correlation analysis. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*, 2021, Vol. 68, no. 3, pp. 70-79. (In Russ.)]
2. Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях // Медицинский альманах, 2020. Т. 63, № 2. С. 95-105. [Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*, 2020, Vol. 63, no. 2, pp. 95-105. (In Russ.)]
3. Воейкова А.В., Рукавишникова С.А., Жукова Н.Л., Пушкин А.С., Ахмедов Т.А., Сагинбаев У.Р., Волчкова Е.В. Интерлейкин-6 и прокальцитонин как прогностические клинико-лабораторные показатели при COVID-19 у пациентов старших возрастных групп // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики, 2022. № 3. С. 116-129. [Voeykova A.V., Rukavishnikova S.A., Zhukova N.L., Pushkin A.S., Akhmedov T.A., Saginbaev U.R., Volchkova E.V. Interleukin-6 and procalcitonin as prognostic clinical and laboratory parameters in COVID-19 in patients of older age groups. *Sovremennye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*, 2022, no. 3, pp. 116-129. (In Russ.)]

4. Григорьева Н.Ю., Синичкина А.А., Самолук М.О., Колосова К.С., Королева Е.В., Кондакова Е.В., Ведунова М.В. Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19 // Российский кардиологический журнал, 2022. Т. 27, № 3. С. 67-73. [Grigoryeva N.Yu., Sinichkina A.A., Samoliuk M.O., Kolosova K.S., Koroleva E.V., Kondakova E.V., Vedunova M.V. Cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 of different severity. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2022, Vol. 27, no. 3, pp. 67-73. (In Russ.)]
5. Зайцева Г.А., Вершинина О.А., Матрохина О.И., Сенькина Е.А., Карпова М.В. Цитокиновый статус доноров крови и её компонентов // Фундаментальные исследования, 2011. № 3. С. 61-65. [Zaytseva G.A., Vershinina O.A., Matrokhina O.I., Senkina E.A., Karpova M.V. Cytokine status of the donors of blood and its components. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2011, no. 3, pp. 61-65. (In Russ.)]
6. Зеленский А.А., Ефименко Н.А., Казаков С.П. Особенности изменения уровня цитокинов и молекул адгезии при развитии ранних гнойно-септических осложнений после операций по поводу рака желудка // Инфекции в хирургии, 2008. Т. 6, № 1. С. 40-44. [Zelenskiy A.A., Efimenko N.A., Kazakov S.P. Features of changes in the level of cytokines and adhesion molecules in the development of early purulent-septic complications after surgery for gastric cancer. *Infektsii v khirurgii = Infections in Surgery*, 2008, Vol. 6, no. 1, pp. 40-44. (In Russ.)]
7. Казаков С.П. Уровень цитокинов и молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы // Медицинская иммунология, 2010. Т. 12, № 6. С. 559-564. [Kazakov S.P. Differential levels of cytokines and intercellular adhesion molecules and their diagnostic efficiency in autoimmune and oncological thyroid diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, Vol. 12, no. 6, pp. 559-564. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2010-6-559-564.
8. Казаков С.П., Заботина Т.Н., Кушлинский Н.Е. Соотношения (индексы) цитокинов, молекул межклеточной адгезии в плазме крови, их диагностическая эффективность у больных с аутоиммунными тиреоидитами, аденомами и раком щитовидной железы // Медицинский вестник МВД, 2010. Т. 49, № 6. С. 25-29. [Kazakov S.P., Zabolina T.N., Kushlinskiy N.E. Ratios (indices) of cytokines, intercellular adhesion molecules in blood plasma, their diagnostic effectiveness in patients with autoimmune thyroiditis, adenomas and thyroid cancer. *Meditinskiy vestnik MVD = MIA Medical Bulletin*, 2010, Vol. 49, no. 6, pp. 25-29. (In Russ.)]
9. Казаков С.П., Путков С.Б., Мудров В.П., Зайцев А.А., Троян В.Н. Значение системных маркеров воспаления в оценке степени тяжести пациентов COVID-19 // Лабораторная медицина, 2022. № 13. С. 7-14. [Kazakov S.P., Putkov S.B., Mudrov V.P., Zaitsev A.A., Troyan V.N. Systemic markers values of inflammation in assessing the severity of COVID-19 patients. *Laboratornaya meditsina = Laboratory Medicine*, 2022, no. 13, pp. 7-14. (In Russ.)]
10. Ковалева А.Я., Николаев К.Ю., Агамян Е.Р., Лифшиц Г.И. Роль прокальцитонина в диагностике и исходах пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией // Сибирское медицинское обозрение, 2023. Т. 143, № 5. С. 74-80. [Kovalyova A.Ya., Nikolaev K.Yu., Agamian E.R., Lifshits G.I. Role of procalcitonin in diagnosis and prognosis of pneumonia caused by the new coronavirus infection 2019 (COVID-19). *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review*, 2023, Vol. 143, no. 5, pp. 74-80. (In Russ.)]
11. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология: практическое пособие для врачей. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. Clinical immunology: a practical guide for doctors]. Krasnoyarsk: Polikor, 2020, 386 p.
12. Кудряшов С.К., Канищев Ю.Н., Путков С.Б., Эсауленко Н.Б., Карпов В.О., Овчаренко В.П., Изгородин А.С., Жукова Э.Э., Суслова Л.А., Паршакова Е.В. Инструкция по проведению преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматериалом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. Н.Н. Бурденко / Под ред. С.П. Казакова. М.: Эко-Пресс, 2016. Т. 51. 220 с. [Kudryashov S.K., Kanishchev Yu.N., Putkov S.B., Esaulenko N.B., Karpov V.O., Ovcharenko V.P., Izgorodin A.S., Zhukova E.E., Suslova L.A., Parshakova E.V. Instructions for conducting the preanalytical stage (procedure for taking, storing and transporting) with biomaterial for laboratory research at the Center for Clinical Laboratory Diagnostics of the Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Russian Defense Ministry / Ed. Kazakov S.P.]. Moscow: Eko-Press, 2016, Vol. 51. 220 p.
13. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии, 2015. Т. 7, № 4. С. 10-22. [Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2015, Vol. 7, no. 4, pp. 10-22. (In Russ.)]
14. Путков С.Б., Давыдова Н.В., Казаков С.П. Исследование воспалительных маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID-19 // Медицинский алфавит, 2023. № 23. С. 11-17. [Putkov S.B., Davydova N.V., Kazakov S.P. Study of inflammatory markers and their diagnostic effectiveness in patients with COVID-19 patients. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2023, no. 23, pp. 11-17. (In Russ.)]
15. Путков С.Б., Давыдова Н.В., Троян В.Н., Казаков С.П. Исследование взаимосвязи маркеров воспаления с КТ-признаками патологических изменений легких у пациентов с COVID-19. // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2024. Т. 5, № 2. С. 22-31. [Putkov S.B., Davydova N.V., Troyan V.N., Kazakov S.P. Investigation of the relationship of inflammatory markers with CT signs of pathological lung changes in patients

with COVID-19. *Meditsinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko* = *Medical Bulletin of the Main Military N. Burdenko Clinical Hospital*, 2024, Vol. 5, no. 2, pp. 22-31. (In Russ.)]

16. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/564979137?ysclid=lzid31zq6w18848903>. [Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.3597-20 "Prevention of new coronavirus infection (COVID-19)". [Electronic resource]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/564979137?ysclid=lzid31zq6w18848903>.

17. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Гуляев Н.И., Рукавицын О.А. Особенности секреции интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , интерферона- γ и их влияние на развитие анемии хронических заболеваний у пациентов с ревматической патологией // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2021. № 2 (4). С. 26-33. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Grigoriev M.A., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Gulyaev N.I., Rukavitsyn O.A. Features of the secretion of interleukin-6, interleukin-1 β , interferon- γ and their influence on the development of anemia of chronic diseases in patients with rheumatic pathology. *Meditsinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko* = *Medical Bulletin of the Main Military N. Burdenko Clinical Hospital*, 2021, no. 2 (4), pp. 26-33. (In Russ.)]

18. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Заварцев М.А., Рукавицын О.А. Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием // Онкогематология, 2023. Т. 18, № 2. С. 45-52. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Zavartsev M.A., Rukavitsyn O.A. Comparison of cytokine secretion and study of their effect on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, and their combination. *Onkogematologiya* = *Oncohematology*, 2023, Vol. 18, no. 2, pp. 45-52. (In Russ.)]

19. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля // Клиническая медицина, 2020. Т. 98, № 9-10. С. 691-698. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Grigoriev M.A., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Rukavitsyn O.A. Iron metabolism, cytokine secretion in patients with rheumatologic pathology. *Klinicheskaya meditsina* = *Clinical Medicine*, 2020, Vol. 98, no. 9-10, pp. 691-698. (In Russ.)]

20. Тугуз А.Р., Вершинина М.В. Соотношение основных цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров // Вестник Адыгейского государственного университета, 2007. № 4. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://vestnik.adygnet.ru/files/2008.1/632/tuguz2008_1.pdf. [Tuguz A.R., Vershinina M.V. The ratio of the main cytokines in the blood of cancer patients and healthy donors. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta* = *Bulletin of Adyghe State University*, 2007, no. 4. [Electronic resource]. Available at: http://vestnik.adygnet.ru/files/2008.1/632/tuguz2008_1.pdf. (In Russ.)]

21. Хаитов Р.М., Скворцова В.И., Хаитов М.Р. Биомедицинская безопасность: иммуногенетика и коронавирусная инфекция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 352 с. [Khaitov R.M., Skvortsova V.I., Khaitov M.R. Biomedical safety: immunogenetics and coronavirus infection]. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 352 p.

22. Яшкина О.Н., Царева Н.Г., Борисова О.В. Корреляции уровней интерлейкинов с тяжестью течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Детские инфекции, 2023. Т. 22, № 1. С. 11-13. [Yashkina O.N., Tsareva N.G., Borisova O.V. Correlations of interleukin levels with the severity of SARS-CoV-2 coronavirus infection. *Detskie infektsii* = *Children Infections*, 2023, Vol. 22, no. 1, pp. 11-13. (In Russ.)]

23. Basheer M., Saad E., Kananeh M., Asad L., Khayat O., Badarne A., Abdo Z., Arraf N., Milhem F., Bassal T., Boulous M., Assy N. Cytokine patterns in COVID-19 patients: which cytokines predict mortality and which protect against? *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2022, Vol. 44, no. 10, pp. 4735-4747.

24. Cesta M.C., Zippoli M., Marsiglia C., Gavioli E.M., Mantelli F., Allegritti M., Balk R.A. The role of interleukin-8 in lung inflammation and injury: implications for the management of COVID-19 and hyperinflammatory acute respiratory distress syndrome. *Front. Pharmacol.*, 2022, Vol. 12, 808797. doi: 10.3389/fphar.2021.808797.

25. Frey N., Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2019, Vol. 25, no. 4, pp. e123-e127.

26. Ghanbari Naeini L., Abbasi L., Karimi F., Kokabian P., Abdi Abyaneh F., Naderi D. The important role of interleukin-2 in COVID-19. *J. Immunol. Res.*, 2023, Vol. 2023, 7097329. doi: 10.1155/2023/7097329.

27. Han H., Ma Q., Li C., Liu R., Zhao L., Wang W., Zhang P., Liu X., Gao G., Liu F., Jiang Y., Cheng X., Zhu C., Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Vol. 9, no. 1, pp. 1123-1130.

28. Han J.M., Patterson S.J., Levings M.K. The role of the PI3K signaling pathway in CD4(+) T cell differentiation and function. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 245. doi: 10.3389/fimmu.2012.00245.

29. Hawerkamp H.C., Dyer A.H., Patil N.D., McElheron M., O'Dowd N., O'Doherty L., Mhaonaigh A.U., George A.M., O'Halloran A.M., Reddy C., Kenny R.A., Little M.A., Martin-Loeches I., Bergin C., Kennelly S.P., Donnelly S.C., Bourke N.M., Long A., Sui J., Doherty D.G., Conlon N., Cheallagh C.N., Fallon P.G. Characterisation of the pro-inflammatory cytokine signature in severe COVID-19. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1170012. doi: 10.3389/fimmu.2023.1170012.

30. Luo X.H., Zhu Y., Mao J., Du R.C. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand. J. Immunol.*, 2021, Vol. 93, no. 3, e12989. doi: 10.1111/sji.12989.
31. Ng T.H., Britton G.J., Hill E.V., Verhagen J., Burton B.R., Wraith D.C. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 129. doi: 10.3389/fimmu.2013.00129.
32. Queiroz M.A.F., Neves P.F.M.D., Lima S.S., Lopes J.D.C., Torres M.K.D.S., Vallinoto I.M.V.C., Bichara C.D.A., dos Santos E.F., de Brito M.T.F.M., da Silva A.L.S., Leite M.M., da Costa F.P., Viana M.N.D.S.A., Rodrigues F.B.B., de Sarges K.M.L., Cantanhede M.H.D., da Silva R., Bichara C.N.C., van den Berg A.V.S., Veríssimo A.O.L., Carvalho M.D.S., Henriques D.F., Dos Santos C.P., Nunes J.A.L., Costa I.B., Viana G.M.R., Carneiro F.R.O., Palacios V.R.D.C.M., Quaresma J.A.S., Brasil-Costa I., Dos Santos E.J.M., Falcão L.F.M., Vallinoto A.C.R. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2022, Vol. 12, 922422. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.
33. Satış H., Özger H.S., Aysert Yıldız P., Hızıl K., Gulbahar Ö., Erbaş G., Aygencel G., Guzel Tunccan O., Öztürk M.A., Dizbay M., Tufan A. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine*, 2021, Vol. 137, 155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302.
34. Sorrentino L., Fracella M., Frasca F., D'Auria A., Santinelli L., Maddaloni L., Bugani G., Bitossi C., Gentile M., Ceccarelli G., Turriziani O., Mastroianni C.M., Antonelli G., d'Ettore G., Pierangeli A., Scagnolari C. Alterations in the expression of IFN lambda, IFN gamma and toll-like receptors in severe COVID-19 patients. *Microorganisms*, 2023, Vol. 11, no. 3, 689. doi: 10.3390/microorganisms11030689.
35. Tiwari V., Agarwal J., Pathak A.K., Singh S. Dynamic changes in circulatory cytokines and chemokines levels in mild to severe COVID-19 patients. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2023, Vol. 38, no. 2, pp. 212-219.
36. WHO. COVID-19 Epidemiological Update – 27 October 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---27-october-2023>.
37. Zanza C., Romenskaya T., Manetti A.C., Franceschi F., La Russa R., Bertozzi G., Maiese A., Savioli G., Volonnino G., Longhitano Y. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*, 2022, Vol. 58, no. 2, 144. doi: 10.3390/medicina58020144.

Авторы:

Давыдова Н.В. — врач клинической лабораторной диагностики отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Путков С.Б. — врач клинической лабораторной диагностики, заведующий отделением клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Authors:

Davydova N.V., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Clinical Infectious and Immunological Research, Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Putkov S.B., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head, Department of Clinical Infectious and Immunological Research, Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Решетняк Д.В. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отделения клинических инфекционно-иммунологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Казаков С.П. — д.м.н., доцент, врач клинической лабораторной диагностики, начальник центра клинической лабораторной диагностики — главный лаборант ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»; профессор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Reshetnyak D.V., PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Clinical Infectious and Immunological Research, Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Main Military N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Kazakov S.P., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head, Clinical Laboratory Center, Main Military N. Burdenko Clinical Hospital; Professor, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Поступила 10.08.2024
Принята к печати 14.09.2024

Received 10.08.2024
Accepted 14.09.2024