

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-967

УДК 616-002.2



Научная статья

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ COVID-19 У ЛИЦ ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНЫХ РЕГИОНАХ СИБИРИ

В.Д. Беленюк, А.А. Синяков, Е.О. Шаврина, О.Л. Москаленко

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) значительно повлияла на современный мир. За последнее время было доказано, что IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ и TNF- α играют важную роль в воспалительном ответе организма на инфекцию SARS-CoV-2.

***Цель.** Изучить особенности синтеза ключевых цитокинов у жителей Туруханского района Красноярского края перенёсших COVID-19.*

***Материалы и методы.** На базе «Туруханской РБ», пос. Туруханск, в феврале 2023 года, был произведен осмотр 98 пациентов, средний возраст 58 (\pm 5 лет). Из 98 опрошенных участника 76 человек имели официальный диагноз COVID-19 в период с октября 2020 года. Исследование проводилось с разрешения этического комитета «НИИ медицинских проблем Севера». Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, согласно Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.*

***Результаты.** Наблюдался высокий титр IgG к SARS-Cov-2 у 99% обследованных, позитивный титр IgM к SARS-Cov-2 был у 1% обследованных. В ходе исследования особенностей цитокиновой сети у пациентов пос. Туруханск было отмечено достоверное снижение концентрации α -TNF, IL-1 β и IL-10, а также повышение IL-2, IL-6 и IL-8 относительно контрольной группы г. Красноярск. α -IFN и IL-4 не продемонстрировали достоверных изменений и остались в рамках контрольного диапазона. При этом между группами пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и без него отличий обнаружено не было.*

***Заключение.** Полученные данные указывают на высокий уровень однородности выборки по пос. Туруханск, не зависимо от наличия заболевания, о низ-*

ком уровне выявляемости и контроля над течением COVID-19. Мы наблюдаем формирование хронического воспалительного процесса на фоне превалирования провоспалительной функции и повышения концентрации провоспалительных цитокинов, что в последствии может истощать ресурсы организма и способствовать развитию дополнительных осложнений.

Ключевые слова: COVID-19; цитокины; хемокины; интерфероны

Для цитирования. Беленюк В.Д., Синяков А.А., Шаврина Е.О., Москаленко О.Л. Особенности продукции цитокинов в период реабилитации после COVID-19 у лиц проживающих в северных регионах Сибири // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. Т. 15, №6. С. 343-359. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-967

Original article

FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION DURING REHABILITATION AFTER COVID-19 IN PEOPLE LIVING IN THE NORTHERN REGIONS OF SIBERIA

V.D. Beleniuk, A.A. Sinyakov, E.O. Shavrina, O.L. Moskalenko

The coronavirus infection of 2019 (COVID-19) has significantly affected the modern world. Recently, it has been proven that IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ and TNF- α play an important role in the inflammatory response of the body to SARS-CoV-2 infection.

Purpose. *To study the features of the synthesis of key cytokines in residents of the Turukhansky district of the Krasnoyarsk Territory who underwent COVID-19.*

Materials and methods. *On the basis of "Turukhanskaya RB", village. Turukhansk, in February 2023, 98 patients were examined, the average age was 58 (\pm 5 years). Of the 98 participants interviewed, 76 people had an official diagnosis of COVID-19 in the period from October 2020. The study was conducted with the permission of the ethical committee of the Research Institute of Medical Problems of the North. Each participant signed an informed consent form for the examination, according to the Helsinki Declaration of the World Medical Association regulating the conduct of scientific research.*

Results. *A high IgG titer to SARS-Cov-2 was observed in 99% of the examined, a positive IdM titer to SARS-Cov-2 was in 1% of the examined. In the course of studying the features of the cytokine network in patients with Turukhansk there*

was a significant decrease in the concentration of α -TNF, IL-1b and IL-10, as well as an increase in IL-2, IL-6 and IL-8 relative to the control group of Krasnoyarsk. α -IFN and IL-4 showed no significant changes and remained within the control range. At the same time, no differences were found between the groups of patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 and without it.

Conclusion. The data obtained indicate a high level of homogeneity of the sample in the village. Turukhansk, regardless of the presence of the disease, about the low level of detection and control over the course of COVID-19. We observe the formation of a chronic inflammatory process against the background of the prevalence of pro-inflammatory function and an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines, which can subsequently deplete the body's resources and contribute to the development of additional complications.

Keywords: COVID-19; cytokines; chemokines; interferons

For citation. Beleniuk V.D., Sinyakov A.A., Shavrina E.O., Moskalenko O.L. Features of Cytokine Production During Rehabilitation after COVID-19 in People Living in the Northern Regions of Siberia. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 343-359. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-967

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) значительно повлияла на современный мир. В настоящее время вирус тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) приобрел множество мутаций, которые способствовали появлению целого семейства новых штаммов, обладающих высокой патогенностью и инфекционностью [13, с. 102433]. В наиболее тяжелых случаях заболевание COVID-19, может сопровождаться системным гиперовоспалением так называемым, «цитокиновым штормом» и часто следующей за ним полиорганной недостаточностью [22, с. 475-81]. Сегодня эти понятия стали одними из ключевых для коронавирусной инфекции. При этом цитокиновый шторм – это обобщающий термин, охватывающий несколько нарушений, связанных с иммунной дисрегуляцией, и характеризующихся конституциональными симптомами, системным воспалением и полиорганной дисфункцией, которые при неадекватном лечении могут привести к полиорганной недостаточности [5, 1135-43]. По этой причине многие исследователи пытались внедрить методы лечения для смягчения цитокинового шторма при лечении пациентов с COVID-19 [6, с. 102523]. Было показано, что интерлейкины (такие как IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-17 и IL-18), IFN- γ и TNF- α играют важную роль в воспалительном ответе организма на инфекцию SARS-CoV-2 [8, с. 789-798].

На сегодняшний день установлено, что работа иммунной системы заключается в том, чтобы распознать присутствие вредных веществ в организме, вызвать воспалительную реакцию для их уничтожения, поддерживать восстановление повреждений и, наконец, возвращать организм в исходное состояние [3, с. 1141-1151]. Иммунные клетки контролируют все, общаясь друг с другом и координируя свои действия посредством цитокиновой сети [1, с. 539-548; 2, с. 74-81]. Сложная сеть регуляторных механизмов обеспечивает баланс между производством воспалительных и противовоспалительных цитокинов, поддерживая ограниченный ответ, соизмеримый с патогенными микроорганизмами, который исчезает после уничтожения последнего [17, с. 1108]. Когда один или несколько из механизмов не работают, иммунная система чрезмерно активируется, цитокины вырабатываются в явно больших количествах, и воспалительная реакция переходит от местной к системной, что оказывает пагубное воздействие на весь организм [15, с. 145-159].

Цель работы: исследовать особенности профиля гуморального иммунного ответа у жителей Туруханского района Красноярского края перенёсших COVID-19.

Материалы и методы исследования

На базе «Туруханской районной больницы», пос. Туруханск, в феврале 2023 года, был произведен осмотр 98 пациентов, средний возраст 58 (± 5 лет). Соотношение мужчин и женщин составило 20/78. На момент осмотра никто из обследуемых не проявлял симптомов ОРВИ, группы или других респираторных заболеваний. Из 98 опрошенных участника 76 человек имели официальный диагноз COVID-19 в период с октября 2020 года по настоящее время. При этом 22 пациента утверждали, что не болели COVID-19 и не имели официально подтвержденного диагноза. Каждый участник подписывал информированное согласие установленного образца, согласно Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Из исследования были исключены лица страдающие онкологическими заболеваниями, диабетом 2-го типа, ВИЧ инфекцией, гепатитами А, В и С, так как эти заболевания могли в значительной мере исказить получаемые результаты. Так же в исследовании не принимали участие лица, отказавшиеся от подписания информированного согласия. Пациенты, проживающие в пос. Туруханск были разделены на две группы: 1 группа - пациенты имеющие официальный диагноз COVID-19 и получавшие терапию; 2 группа - пациенты, не имеющие официальный диагноз COVID-19 и не получавшие терапии.

Для оценки содержания цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови использовали метод непрямого иммуноферментного анализа. Этот метод включает в себя три основных этапа. Первый заключается в формировании иммунного комплекса (антиген-антитело), второй - формирование связи с конъюгатом и образовавшимся иммунным комплексом. И третий этап заключается в превращении ферментной метки в регистрируемый сигнал. После получения значений рассчитывали коэффициент позитивности отражающий титр антител в крови обследуемых пациентов. При помощи готовых коммерческих наборов «Вектор Бест», были проанализированы: α -IFN, α -TNF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, а также IgM и IgG к SARS-Cov-2.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении исследования в крови пациентов проживающих в пос. Туруханск Красноярского края был обнаружен титр антител IgG к SARS-Cov-2 у 99% обследуемых (рис. 1). У 96% пациентов титр IgG к SARS-Cov-2 был крайне высок. При этом лишь у одного пациента наблюдался остро позитивный титр IgM к SARS-Cov-2, что указывает на то что в ближайшие месяцы у большинства обследованных контакта с вирусом SARS-Cov-2 не происходило. Однако стоит отметить, что отмеченная в предыдущем разделе группа из 22 пациентов, не имеющих подтвержденного диагноза и не проходившая соответствующего лечения по факту также переболела COVID-19.

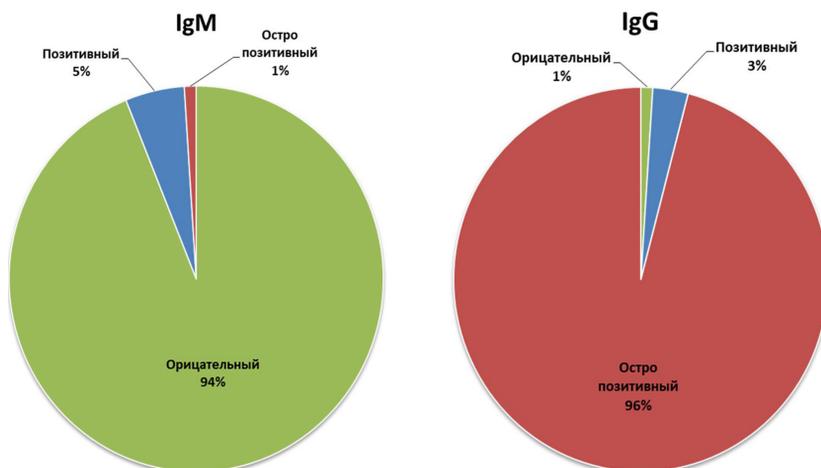


Рис. 1. Пациенты, проживающие в пос. Туруханск с различным коэффициентом позитивности IgM и IgG к SARS-Cov-2

Было обнаружено, что у обеих групп пациентов, проживающих в пос. Туруханск, α -TNF достоверно ниже контрольных значений контрольной группы α -TNF присутствовал в низкой концентрации (рис. 2). α -TNF является одним из наиболее важных цитокинов в организме, который может вырабатываться или секретироваться различными типами иммунных клеток, включая моноциты, лимфоциты, фибробласты и рядом других клеток [4, с. 545-547]. Повышение этого цитокина в крови играет основную роль в развитии синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса. Исследования показали, что уровень TNF- α в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 повышен и связан с увеличением тяжести заболевания [10, с. 762-768].

В обеих группах пациентов с пос. Туруханск концентрация α -IFN оставалось на уровне контрольных значений. При этом IFN играет важную роль в воспалении, иммунорегуляции, распознавании опухолевых клеток и ответе Т-клеток [9, с. e12989]. IFN секретируется многими типами клеток, включая лимфоциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, остеобласты и другие. Он стимулирует как макрофаги, так и NK-клетки, способен вызывать противовирусный ответ. Многие источники утверждают, что при заболевании COVID-19 у пациентов обнаруживаются высокие значения IFN [23, с. eabd4570].

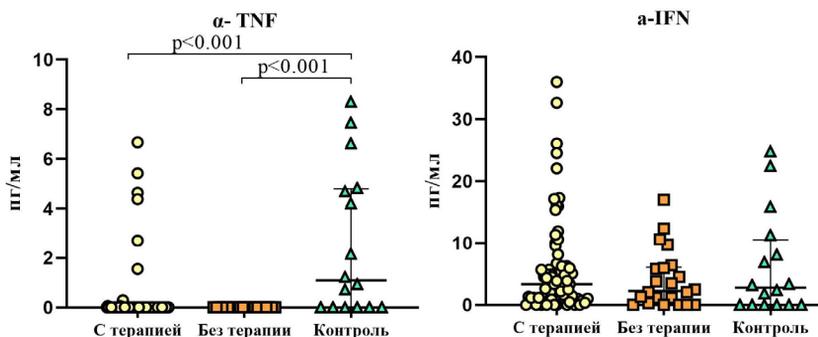


Рис. 2. Концентрация α -TNF и α -IFN в сыворотке крови

В обеих группах пациентов с пос. Туруханск концентрация IL-1 β оставалось на уровне контрольных значений (рис. 2). Семейство IL-1, которое включает IL-1 α , IL-1 β и IL-18, играет важную роль в регуляции иммунных или воспалительных реакций, включая инфекционные или неинфекционные воспаления в организме [16, с. 8865-8877]. Исследования показали, что SARS-CoV-2 обладает способностью активировать IL-1 β , который, в

свою очередь, может вызывать активацию других провоспалительных цитокинов в организме, что является частью цитокиновой бури, вызываемой коронавирусами инфекциями [24, с. 108393].

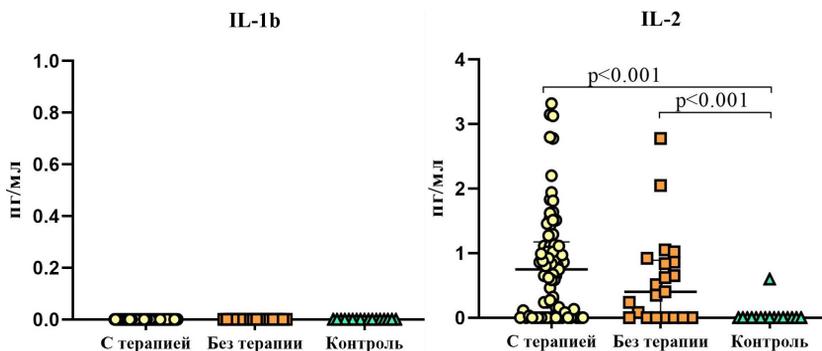


Рис. 3. Концентрация IL-1 β и IL-2 в сыворотке крови

Согласно полученным данным, в обеих группах пос. Туруханск концентрация IL-2 была достоверно выше контрольной группы. При этом наблюдалась тенденция к повышению концентрации IL-2 у пациентов получавших терапию в ходе лечения COVID-19. IL-2 продуцируется Т-клетками в ответ на различного рода антигенную или митогенную стимуляцию [18, с. 133]. Основными источниками IL-2 являются активированные CD4⁺Т-клетки и активированные CD8⁺Т-клетки. Функция IL-2 заключается в стимуляции роста хелперных, цитотоксических и регуляторных Т-клеток [14, с. 537].

В обеих группах пациентов с пос. Туруханск концентрация IL-4 оставалось на уровне контрольных значений (рис. 4).

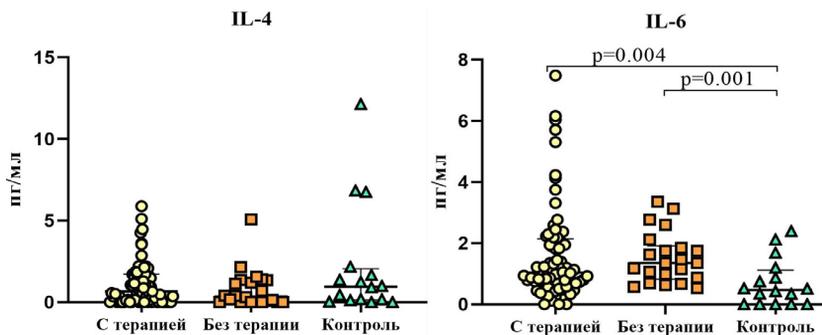


Рис. 4. Концентрация IL-4 и IL-6 в сыворотке крови

IL-4 секретируется Th2-клетками и способен ингибировать различные цитокины, секретирующиеся провоспалительными моноцитами и цитотоксическую активность макрофагов [5, с. 1135-43]. Согласно литературным данным при SARS-CoV-2 может значительно повышаться титр IL-4 [12, с. 142]. Однако, по этому вопросу, наши данные в значительной степени расходятся с литературными источниками.

В обеих группах с пос. Туруханск концентрация IL-6 достоверно выше аналогичного показателя контрольной группы. Роль IL-6 как противовоспалительного миокина опосредована его ингибирующим действием на TNF- α и активацией IL-10, что частично подтверждается полученными данными [7, с. 720305]. Согласно литературным данным, высокий уровень IL-6 при Covid-19 ассоциирован с высоким риском развития тяжелой дыхательной недостаточности [11]. На сегодняшний день рассматривается вариант лечения цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 с помощью ингибирования рецептора IL-6. Имеются некоторые ранние свидетельства того, что IL-6 может быть использован в качестве маркера воспаления при тяжелой инфекции COVID-19 с плохим прогнозом [19, с. 363-374].

В обеих группах пос. Туруханск концентрация IL-8 достоверно выше аналогичного показателя контрольной группы (рис. 5).

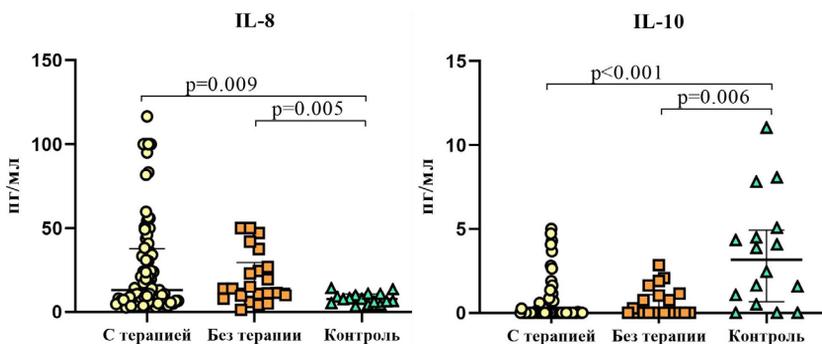


Рис. 5. Концентрация IL-8 и IL-10 в сыворотке крови

IL-8, известный как нейтрофильный хемотаксический фактор, выполняет две основные функции, индуцирует хемотаксис в клетках-мишенях, в первую очередь нейтрофилах, но также и других гранулоцитах, заставляя их мигрировать к месту заражения, а также стимулирует фагоцитоз. Известно, что IL-8 является мощным стимулятором ангиогенеза. В клетках-мишенях IL-8 индуцирует ряд физиологических реакций, необходи-

мых для миграции и фагоцитоза, таких как увеличение внутриклеточного Ca^{2+} и экзоцитоз [20, с. 1751-6].

В обеих группах пос. Туруханск концентрация IL-10 достоверно снижает относительно контрольных значений. IL-10 также известный как фактор, ингибирующий синтез цитокинов, является противовоспалительным цитокином. Он подавляет экспрессию цитокинов Th1, антигенов МНС-II и костимулирующих молекул на макрофагах. IL-10 также повышает выживаемость В-клеток, их пролиферацию и выработку антител. Исследования показали, что сывороточные уровни IL-10 в момент цитокинового шторма у пациентов с инфекцией Covid-19 значительно повышается [21, с. e137799]. При этом IL-10 является одним из важнейших критериев для определения тяжести заболевания и прогнозирования течения болезни у людей с COVID-19.

Заключение

Становится очевидно, что мы имеем дело с весьма однородной выборкой пациентов проживающих в пос. Туруханск Красноярского края. Несмотря на незначительные отличия в концентрации исследованных цитокинов, в большинстве своем обе группы пациентов с пос. Туруханск демонстрируют достоверные отличия только с контрольной группой.

В ходе исследования особенностей цитокиновой сети у пациентов пос. Туруханск было отмечено достоверное снижение концентрации α -TNF и IL-10, а также повышение IL-2, IL-6 и IL-8 относительно контрольной группы, при этом α -IFN, IL-1 β и IL-4 не продемонстрировали достоверных изменений и остались в рамках контрольного диапазона, что отчасти противоречит литературным данным. При этом между группами пациентов получавших терапию при лечении COVID-19 и без терапии отличий обнаружено не было, что на фоне большого числа жалоб на проявление постковидного синдрома, указывает на общий низкий уровень контроля заболевания. Таким образом, мы наблюдаем формирование хронического воспалительного процесса на фоне превалирования провоспалительной функции, что впоследствии может в значительной мере способствовать как повторному заражению, так и общему снижению качества жизни при развитии дополнительных осложнений.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Исследование выполнено при финансовой поддержке «Красноярского краевого фонда поддержки научной и

научно-технической деятельности» в рамках реализации научного проекта №2022110709038 «Исследование постковидных изменений в профиле гуморального иммунного ответа у жителей Туруханского района Красноярского края». Договор о порядке целевого финансирования № 717 от 22.12.2022 г.

Список литературы

1. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д. Фенотип НК-клеток в динамике послеоперационного периода у больных перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3-4. С. 539-548. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-539-548>.
2. Савченко А.А., Тихонова Е.П., Беленюк В.Д., Борисов А.Г. Особенности фенотипа В-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса (до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия) // Инфекционные болезни. 2022. Т. 20, № 1. С. 74-81. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-74-81>
3. Савченко А.А., Цуканов В.В., Кудрявцев И.В., Тонких Ю.Л. Зависимость фенотипического состава Т-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С от генотипа вируса (до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия) // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 6. С. 1141-1151. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ARB-1550>
4. Смольникова М.В., Каспаров Э.В., Беленюк В.Д. Уровень IL-4, IL-5, IL-13 и TNF- α у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени контроля заболевания // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13, № 2-1(22). С. 545-547.
5. Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era // Arthritis Rheumatol., 2017, vol. 69, no. 6, pp. 1135-43. <https://doi.org/10.1002/art.40071>
6. Favalli E.G., Ingegnoli F., De Lucia O., Cincinelli G. et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! // Autoimmun Rev., 2020, no. 19(5), pp. 102523. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
7. Furuya Y., Satoh T. Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension // Int. J. Rheumatol., 2010, no. 3, p. 720305. <https://doi.org/10.1155/2010/720305>
8. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease // Inflammopharmacology, 2022, vol. 30, no. 3, pp. 789-798. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00992-2>

9. Luo X.H., Zhu Y. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19 // *Scand. J. Immunol.*, 2021, vol. 93, no. 3, p. e12989. <https://doi.org/10.1111/sji.12989>
10. Qin C., Zhou L. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan // *China. Clin Infect Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
11. Raised troponin and interleukin-6 levels are associated with a poor prognosis in COVID-19 // *Cardiac Rhythm News*. 2020. <https://cardiacrhythmnews.com/raised-troponin-and-interleukin-6-levels-are-associated-with-a-poor-prognosis-in-covid-19/>
12. Renu K., Subramaniam M.D. The role of Interleukin-4 in COVID-19 associated male infertility: a hypothesis // *J. Reprod Immunol.*, 2020, vol. 142, p. 103213. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103213>
13. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // *J. Autoimmun.* 2020, vol. 109, p. 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
14. Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Isakov D.V. Sadowski I.S. et al. Recombinant Human Interleukin-2 Corrects NK Cell Phenotype and Functional Activity in Patients with Post-COVID Syndrome // *Pharmaceuticals*, 2023, vol. 16, no. 4, p. 537. <https://doi.org/10.3390/ph16040537>
15. Schulters G.S., Grom A.A. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies // *Annu. Rev. Med.*, 2015, vol. 66, pp. 145-159. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806>
16. Siu K.L., Yuen K.S. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC // *FASEB J.*, 2019, vol. 33, no. 8, pp. 8865-8877. <https://doi.org/10.1096/fj.201802418R>
17. Smirnova S., Gorbacheva N., Belenyuk V. et al. Cytokine plasma levels in moderate-to-severe asthmatic children with different asthma control // *European Respiratory Journal*, 2020, vol. 56 (Suppl. 64), p. 1108. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1108>
18. Smolnikova M., Gorbacheva N., Konopleva O., Belenyuk V. et al. IL-2B and IL-13 as the markers for severe asthma in Siberian children // *Allergy*, 2021, vol. 76 (Suppl. 110), p. 133. <https://doi.org/10.1111/all.15095>
19. Tay M.Z., Poh C.M. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 6, p. 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
20. Utgaard J.O., Jahnsen F.L. Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells // *J. Exp. Med.*, 1998, vol. 188, no. 9, p. 1751-6. <https://doi.org/10.1084/jem.188.9.1751>

21. Wang F., Hou H. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness // *JCI Insight*, 2020, no. 5(10), pp. e137799. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799>
22. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475-81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
23. Zhang Q., Bastard P. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 // *Science*, 2020, no.370 (6515), p. eabd4570. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>
24. Zhang W., Zhao Y. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China // *ClinImmunol.*, 2020, no. 214, p. 108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>

References

1. Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Belenyuk V.D. Fenotip NK-kletok v dinamike posleoperatsionnogo perioda u bol'nykh peritonitom v zavisimosti ot iskhoda zabelevaniya [Phenotype of NK cells in the dynamics of the postoperative period in patients with peritonitis depending on the outcome of the disease]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and Immunity], 2019, vol. 9, no. 3-4, pp. 539-548. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-539-548>
2. Savchenko A.A., Tikhonova E.P., Belenyuk V.D., Borisov A.G. Osobennosti fenotipa V-limfotsitov u bol'nykh khronicheskimi virusnym gepatitom S v zavisimosti ot genotipa virusa (do i posle lecheniya preparatami pryamogo protivovirusnogo deystviya) [Peculiarities of the B-lymphocyte phenotype in patients with chronic viral hepatitis C depending on the virus genotype (before and after treatment with direct antiviral drugs)]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious Diseases], 2022, vol. 20, no. 1, pp. 74-81. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-74-81>
3. Savchenko A.A., Tsukanov V.V., Kudryavtsev I.V., Tonkikh Yu.L. Zavisimost' fenotipicheskogo sostava T-limfotsitov u bol'nykh khronicheskimi virusnym gepatitom C ot genotipa virusa (do i posle lecheniya preparatami pryamogo protivovirusnogo deystviya) [Dependence of the phenotypic composition of T-lymphocytes in patients with chronic viral hepatitis C on the virus genotype (before and after treatment with direct antiviral drugs)]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and Immunity], 2021, vol. 11, no. 6, pp. 1141-1151. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ARB-1550>

4. Smol'nikova M.V., Kasparov E.V., Belenyuk V.D. Uroven' IL-4, IL-5, IL-13 i TNF- α u detey s bronkhial'noy astmoy v zavisimosti ot stepeni kontrolirovaniya zabolevaniya [The level of IL-4, IL-5, IL-13 and TNF- α in children with bronchial asthma depending on the degree of disease control]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Immunology], 2019, vol. 13, no. № 2-1(22), pp. 545-547.
5. Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 1135-43. <https://doi.org/10.1002/art.40071>
6. Favalli E.G., Ingegnoli F., De Lucia O., Cincinelli G. et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.*, 2020, no. 19(5), pp. 102523. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
7. Furuya Y., Satoh T. Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Rheumatol.*, 2010, no. 3, p. 720305. <https://doi.org/10.1155/2010/720305>
8. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*, 2022, vol. 30, no. 3, pp. 789-798. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00992-2>
9. Luo X.H., Zhu Y. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand. J. Immunol.*, 2021, vol. 93, no. 3, p. e12989. <https://doi.org/10.1111/sji.12989>
10. Qin C., Zhou L. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
11. Raised troponin and interleukin-6 levels are associated with a poor prognosis in COVID-19. *Cardiac Rhythm News*. 2020. <https://cardiacrhythmnews.com/raised-troponin-and-interleukin-6-levels-are-associated-with-a-poor-prognosis-in-covid-19/>
12. Renu K., Subramaniam M.D. The role of Interleukin-4 in COVID-19 associated male infertility: a hypothesis. *J. Reprod Immunol.*, 2020, vol. 142, p. 103213. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103213>
13. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020, vol. 109, p. 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
14. Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Isakov D.V. Sadowski I.S. et al. Recombinant Human Interleukin-2 Corrects NK Cell Phenotype and Functional Activity in Patients with Post-COVID Syndrome. *Pharmaceuticals*, 2023, vol. 16, no. 4, p. 537. <https://doi.org/10.3390/ph16040537>

15. Schuler G.S., Grom A.A. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies. *Annu. Rev. Med.*, 2015, vol. 66, pp. 145-159. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806>
16. Siu K.L., Yuen K.S. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J.*, 2019, vol. 33, no. 8, pp. 8865-8877. <https://doi.org/10.1096/fj.201802418R>
17. Smirnova S., Gorbacheva N., Belenyuk V. et al. Cytokine plasma levels in moderate-to-severe asthmatic children with different asthma control. *European Respiratory Journal*, 2020, vol. 56 (Suppl. 64), p. 1108. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1108>
18. Smolnikova M., Gorbacheva N., Konopleva O., Belenyuk V. et al. IL-2B and IL-13 as the markers for severe asthma in Siberian children. *Allergy*, 2021, vol. 76 (Suppl. 110), p. 133. <https://doi.org/10.1111/all.15095>
19. Tay M.Z., Poh C.M. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 6, p. 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
20. Utgaard J.O., Jahnsen F.L. Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells. *J. Exp. Med.*, 1998, vol. 188, no. 9, p. 1751-6. <https://doi.org/10.1084/jem.188.9.1751>
21. Wang F., Hou H. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*, 2020, no. 5(10), pp. e137799. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799>
22. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475-81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
23. Zhang Q., Bastard P. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 2020, no.370 (6515), p. eabd4570. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>
24. Zhang W., Zhao Y. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *ClinImmunol.*, 2020, no. 214, p. 108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>

ВКЛАД АВТОРОВ

Беленюк В.Д.: организация и участие в экспедиционном исследовании, концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов работы, статистическая обработка данных с помощью программ

«STATISTICA 12» и «GraphPad Prism 8», написание текста рукописи по результатам исследования.

Сняков А.А.: набор биоматериала, анкетирование пациентов принимавших участие в исследовании.

Шаврина Е.О.: набор биоматериала, измерение концентрации интерферонов и интерлейкинов методом ИФА, формирование базы данных в Microsoft Excel 2016.

Москаленко О.Л.: проверка и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vasily D. Beleniuk: organization and participation in the expedition study, concept and design of the study, analysis and interpretation of the results of the work, statistical processing of data using the «STATISTICA 12» and «GraphPad Prism 8» programs, writing the text of the manuscript based on the results of the study.

Alexander A. Sinyakov: set of biomaterial, survey of patients participating in the study.

Ekaterina O. Shavrina: set of biomaterial, measurement of the concentration of interferons and interleukins by ELISA, database formation in Microsoft Excel 2016.

Olga L. Moskalenko: checking and editing the text of the manuscript, approval of the final version of the article for publication.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Белениук Василий Дмитриевич, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

dyh.88@mail.ru

Сняков Александр Александрович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

ул. Партизана Железняка, 3д, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
sinyakov.alekzandr@mail.ru

Шаврина Екатерина Олеговна, лаборант-исследователь лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3д, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
katerina.shavrina96@mail.ru

Москаленко Ольга Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3д, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
gre-ll@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Vasilii D. Belenyuk, Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology
Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
3d, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
dyh.88@mail.ru
SPIN-code: 6195-6630
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>
ResearcherID: AAM-4998-2021
Scopus Author ID: 57194731311

Alexander A. Sinyakov, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology
Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
3d, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
sinyakov.alekzandr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4474-1893>

ResearcherID: K-2967-2018

Scopus Author ID: 57202919972

Ekaterina O. Shavrina, Laboratory Assistant-Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North

3d, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

katerina.shavrina96@mail.ru

SPIN-code: 2074-4967

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8467-865X>

ResearcherID: HKF-1866-2023

Olga L. Moskalenko, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North

3d, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

gre-ll@mail.ru

SPIN-code: 9730-6265

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>

ResearcherID: H-4076-2017

Scopus Author ID: 57221448825

Поступила 08.06.2023

После рецензирования 21.06.2023

Принята 29.06.2023

Received 08.06.2023

Revised 21.06.2023

Accepted 29.06.2023