



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

4 (66) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (66)

2024

апрель

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.03.2024, Accepted: 10.04.2024, Published: 15.04.2024

УДК: 616.98:578.834.1:577.12:612.017.1

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ХЕМОКИНОВ И ЦИТОКИНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

¹Кан Н.Г. E-mail: dr.nataliya.kan@gmail.com

¹Ибадуллаева Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

¹Хикматуллаева А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Турабова Н.Р. E-mail: nozima.turabova@gmail.com

²Рахимова В.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-6114-7239>

¹Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Узбекистан, г.Ташкент, ул. Янгишахар 7А, 998 (71) 234-18-62,

E-mail: rivuzb@gmail.com

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Узбекистан, г.Ташкент, ул. Паркент 51, 998712681744, E-mail: info@tipme.uz

✓ Резюме

В данной статье представлены сведения по изучению связи хемокинов (CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CCL17/TARC) и цитокинов (IL28B, IL-6) с тяжестью течения COVID-19. Исследование уровня хемокинов и цитокинов показало достоверное повышение уровня CXCL9/MIG и IL-6 у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19. Хемокин CXCL9/MIG и цитокин IL-6 можно использовать в качестве биомаркеров для оценки клинического статуса пациентов с COVID-19 наряду с другими клиническими данными.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, хемокины, цитокины

COVID-19 KECHISH OG'IRLIGI BILAN BOG'LIQ BO'LGAN XEMOKINLAR VA SITOKINLARNI IDENTIFIKATSIYALASH

¹Kan N.G. E-mail: dr.nataliya.kan@gmail.com

¹Ibadullayeva N.S. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

¹Xikmatullayeva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Turabova N.R. E-mail: nozima.turabova@gmail.com

²Raximova V.Sh. <https://orcid.org/0000-0002-6114-7239>

¹Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti, O'zbekiston, Toshkent, Yangishahar 7A ko'chasi, 998 (71) 234-18-62,

E-mail: rivuzb@gmail.com

²Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, O'zbekiston, Toshkent, Parkent ko'chasi 51, 998712681744, info@tipme.uz

✓ Rezyume

Ushbu maqolada xemokinlar (CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CCL17/TARC) va sitokinlarning (IL28B, IL-6) COVID-19 kechish og'irligi bilan bog'liqligini o'rganish haqida ma'lumot berilgan. Xemokinlar va sitokinlar darajasini o'rganish og'ir/o'ta og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda CXCL9/MIG va IL-6 darajasining sezilarli darajada oshishini ko'rsatdi. Xemokin CXCL9/MIG va IL-6 sitokinidan boshqa klinik ma'lumotlar bilan birga COVID-19 bemorlarining klinik holatini baholash uchun biomarker sifatida foydalanish mumkin.

Kalit so'zlar: COVID-19, SARS-CoV-2, xemokinlar, sitokinlar

IDENTIFICATION OF CHEMOKINES AND CYTOKINES ASSOCIATED WITH COVID-19 SEVERITY

¹Kan N.G. E-mail: dr.nataliya.kan@gmail.com

¹Ibadullaeva N.S. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

¹Khikmatullayeva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Turabova N.R. E-mail: nozima.turabova@gmail.com

²Raximova V.Sh. <https://orcid.org/0000-0002-6114-7239>

¹The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Uzbekistan, Tashkent, Yangishahar str., 7A, 998 (71) 234-18-62, E-mail: rivuzb@gmail.com

²Center for the development of professional qualification of medical workers, Uzbekistan, Tashkent, Parkent str., 51, 998712681744, info@tipme.uz

✓ *Resume*

This article provides information on the study of the relationship of chemokines (CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CCL17/TARC) and cytokines (IL28B, IL-6) with the severity of COVID-19. A study of the levels of chemokines and cytokines showed a significant increase in the levels of CXCL9/MIG and IL-6 in patients with severe/extremely severe COVID-19. The chemokine CXCL9/MIG and the cytokine IL-6 can be used as biomarkers to assess the clinical status of COVID-19 patients along with other clinical data.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, chemokines, cytokines.

Актуальность

Б лагодаря масштабным программам вакцинации против COVID -19 в настоящее время не отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности от данной инфекции. По состоянию на 02 марта 2024 г. в мире зарегистрировано 703851706 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, а в Узбекистане 253662 случаев [1]. На сегодняшний день появляются новые варианты и мутации SARS-CoV-2, снижающие эффективность действия вакцин против COVID-19 которые могут привести к повторному заражению вакцинированных и не вакцинированных лиц. Кроме того, во всем мире сохраняются случаи тяжелого течения заболевания и смерти среди уязвимых групп населения, особенно среди не вакцинированных против COVID-19.

В зависимости от выраженности клинических симптомов течение заболевания COVID-19 может варьироваться от легкого до критического течения [2, 3]. Изучение потенциальной связи различных хемокинов и цитокинов с течением COVID-19 позволяет идентифицировать наиболее значимые биомаркеры в оценке тяжести заболевания. Хемокины представляют собой низкомолекулярные белки, принадлежащие к семейству цитокинов, особенностью которых, является их способность привлекать лейкоциты и другие иммунные клетки к месту повреждения, способствуя воспалительной реакции. Показано роль цитокинов и хемокинов в прогрессировании заболевания. Изучение профили хемокинов и цитокинов является важным инструментом, который помогает стратифицировать пациентов и выявлять тех, кто подвержен более высокому риску развития осложнений. В связи с этим, выявление биомаркеров тяжести COVID-19 является актуальной проблемой.

Цель исследования. Изучение связи хемокинов и цитокинов с тяжестью течения COVID-19.

Материал и методы

Материалом для исследования явились данные 167 больных COVID-19 госпитализированных в клинику НИИ Вирусологии в 2021 г. Больные со среднетяжелым течением составили 78 человек, тяжелым/крайне тяжелым - 89. При госпитализации больных диагноз COVID-19 подтверждался обнаружением РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках методом ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием набора ROSSAmed COVID-19 RT-PCR (ООО ROSSA, Узбекистан). Степень тяжести заболевания оценивалась согласно Временным рекомендациям по лечению больных коронавирусной инфекцией COVID-19 Министерства здравоохранения

Республики Узбекистан (версия 8, 2021 г.). Образцы плазмы крови пациентов были получены в течение трех дней госпитализации. Уровни хемокинов CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, TARC/CCL17 и цитокина IL28B определяли методом ИФА с использованием набора Human Interferon-Inducible Protein 10 (IP-10) kit, Human monocyte interferon-gamma-inducing factor (MIG) kit, Human thymus activation-regulated chemokine (TARC) kit, and Human Interleukin 28B (IL28B) соответственно, производства Cusabio (Китай) согласно инструкции производителя. Уровень цитокина IL-6 измеряли хемилюминесцентным методом с использованием набора MAGLUMI IL-6 (CLIA, Китай) в автоматизированном иммуноанализаторе MAGLUMI 800 фирмы Snibe Co., Ltd. Для числовых переменных с ненормальным распределением использовался критерий Манна-Уитни и точный критерий Фишера для категориальных переменных. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результат и обсуждение

При проведении сравнительного анализа тяжести заболевания, возраста и сопутствующих заболеваний в зависимости от гендерной принадлежности больных не было выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Распределение больных по полу показало превалирование женщин по сравнению с мужчинами, однако результаты были статистически незначимы ($p > 0,05$). Средний возраст больных составил $56,8 \pm 1,2$ лет. Нами отмечена зависимость тяжести состояния больных от возраста и срока госпитализации. Средний возраст пациентов со среднетяжелым течением и тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания составил $51,2 \pm 16,5$ лет и $61,9 \pm 12,9$ соответственно ($p < 0,0001$). Больные со среднетяжелым течением госпитализировались на 6-й день, а с тяжелым/крайне тяжелым течением на 9-й день болезни ($p < 0,0001$). При оценке сопутствующих заболеваний установлено, что частота артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета достоверно возрастают с нарастанием тяжести заболевания ($p < 0,05$). Осложнения, такие как пневмония, сердечно-сосудистая недостаточность, острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром и энцефалопатия также значительно чаще наблюдались у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,05$).

Изучены количественные профили хемокинов (CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CCL17/TARC) и цитокинов (IL28B и IL-6) в плазме крови больных в зависимости от тяжести заболевания. Результаты исследования показали увеличение уровня хемокина CXCL9/MIG и цитокина IL-6 с нарастанием тяжести заболевания ($p < 0,00001$). При изучении экспрессии хемокина CCL17/TARC отмечалось повышение его уровня у пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19, однако результаты были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Уровень хемокина CXCL10/IP-10 и цитокина IL-28B в двух сравниваемых группах практически не различался (табл.1.)

Таблица 1

Показатели уровня хемокинов и цитокинов в сравниваемых группах

Хемокины и цитокины	Среднетяжелое течение (n=78)	Тяжелое/крайне тяжелое течение (n=89)	p
CXCL10/IP-10 (пг/мл)	$1587,1 \pm 74,9$	$1640,2 \pm 79,2$	$> 0,05$
CXCL9/MIG (пг/мл)	$60,6 \pm 6,3$	$294,4 \pm 25,0$	$< 0,00001$
CCL17/TARC (пг/мл)	$32,9 \pm 4,2$	$56,8 \pm 7,2$	$> 0,05$
IL28B (пг/мл)	$8,0 \pm 0,8$	$8,1 \pm 1,5$	$> 0,05$
IL-6 (пг/мл)	$18,7 \pm 2,3$	$92,8 \pm 45,6$	$< 0,00001$

Тяжелое течение COVID-19 наблюдается около 20% больных [4]. Возраст и сопутствующие заболевания являются факторами тяжести, а такие осложнения, как ОРДС, повреждение миокарда, острое повреждение почек и сепсис являются ведущими причинами смертности [5]. В

нашем исследовании тяжелое/крайне тяжелое течение COVID-19 также было связано с пожилым возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и поздней госпитализацией.

COVID-19 вызывает цитокиновый шторм, приводящий к повышению уровня различных цитокинов [6]. Повышенные уровни цитокинов могут играть жизненно важную роль в иммунопатогенезе инфекции и связаны с тяжестью и исходом заболевания. Многочисленные исследования показали, что хемокины CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 являются критическими биомаркерами клинического прогрессирования COVID-19 [7, 8]. Тем не менее имеются сообщения о повышении уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов не только при тяжелых и крайне тяжелых случаях, но и при среднетяжелом течении, на ранней стадии заболевания и в фазе выздоровления. Имеются и противоречивые результаты в отношении хемокина CXCL10/IP-10 концентрация которого не зависела от тяжести течения COVID-19 [9]. В нашем исследовании уровень CXCL9/MIG достоверно был выше у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19, однако уровень хемокина CXCL10/IP-10 не зависел от тяжести заболевания. Показатель CXCL10/IP-10 хемокина был повышен обеих сравниваемых группах, что возможно связано с наличием пневмонии, которая присутствовала у больных со среднетяжелым течением в 92,3% и тяжелым/крайне тяжелым течением в 100% случаев.

Роль хемокина CCL17/TARC при COVID-19 недостаточно изучена, а данные об изменении уровня его экспрессии у пациентов с различной тяжестью течения заболевания противоречивы [10, 11]. Уровень CCL17/TARC в наших исследованиях статистически не различался в сравниваемых группах.

Влияние IFN-λ на течение COVID-19 до конца не изучено, однако он привлек внимание исследователей своей противовирусной активностью. SARS-CoV-2 может уклоняться от ответа IFN хозяина, подавляя функции IFN и интерферон-стимулирующих генов избегая иммунного распознавания. IFN типа I и типа III у тяжелых пациентов с COVID-19 подавляются на ранних стадиях инфекции [12, 13]. В нашем исследовании не обнаружено различие в уровне IL28B в зависимости от тяжести заболевания.

Одним из широко изученным цитокином в оценке тяжести COVID-19 является IL-6 [14, 15]. Влияя на различные иммунные и физиологические процессы, IL-6 представляет собой цитокин, запускающий антигенспецифические иммунные реакции, воспаление, продукцию острой фазы белка, апоптоз, кроветворение, дифференцировку и клеточный метаболизм. У пациентов с COVID-19 наблюдаются высокие уровни IL-6, которые коррелируют с такими симптомами, как пневмония и обширное поражение легких. В исследовании Cruz A.S. и соавторов высокие уровни IL-6 у выживших пациентов, обычно предшествовали клиническому ухудшению состояния, но во всех этих случаях уровень данного цитокина быстро снижался, что позволяет предположить кинетическая количественная оценка IL-6 имеет решающее значение для прогнозирования исхода заболевания и может быть полезным при выборе тактики лечения [16]. Мы также наблюдали повышение уровня IL-6 у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением. Тяжесть и течение заболевания связаны с повышенным уровнем IL-6, который снижается при ремиссии и повышается при острой фазе заболевания и, следовательно, IL-6 может быть ценным биомаркером для мониторинга тяжелой формы COVID-19.

Заключение

Наряду с другими клиническими данными хемокин CXCL9/MIG и цитокин IL-6 можно использовать в качестве биомаркеров для оценки клинического статуса пациентов с COVID-19. Пожилой возраст, поздняя госпитализация, сопутствующие заболевания, такие как гипертония, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет были ассоциированы с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. COVID-19 coronavirus pandemic. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. Wang Y., Wang Y., Chen Y., Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID- 19) implicate special control measures // J Med Virol. 2020;92:568-576.

3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
4. Verity O., Okell L.C., Dorigatti I., Winskill P. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis // *Lancet Infect Dis*. 2020;20:669-677.
5. Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., Patidar R. et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19 // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2:1069-1076.
6. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin Immunopathol*. 2017; 39:529-539.
7. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25–32.
8. Callahan V., Hawks S., Crawford M.A., Lehman C.W. et al. The Pro-Inflammatory Chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 Are Upregulated Following SARS-CoV-2 Infection in an AKT-Dependent Manner // *Viruses*. 2021;13(1062):1-18.
9. Moustafa N.M., Mohamed R.A., Elsaid R.G., Mahmoud F.M. Diagnostic Value of Serum Level of Interleukin 33 (IL-33), C-C Motif Chemokine Ligand 17 (CCL17) and Interferon Gamma Inducible Protein-10 (IP-10) in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients // *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. 2022;31:23-30.
10. Sugiyama M., Kinoshita N., Ide S., Nomoto H. et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19 // *Gene*. 2021;766:145145.
11. Tufa A., Gebremariam T.H., Manyazewal T., Getinet T. et al. Inflammatory mediators profile in patients hospitalized with COVID-19: A comparative study // *Frontiers in Immunology*. 2022;13:964179.
12. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science*. 2020;369:718-724.
13. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., Uhl S. et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 // *Cell*. 2020;181:1036-1045.
14. Aziz M, Rawish F, Ragheb A. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis // *J Med Virol*. 2020;92:2283–2285.
15. Broman N., Rantasärkkä K., Feuth T., Valtonen M. et al. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19 // *Annals of medicine* 2021;53(1):410-412.
16. Cruz A.S, Mendes-Frias A., Oliveira A.I, Dias L., et al. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia // *Frontiers in Immunology*. 2021;12:613422.

Поступила 20.03.2024