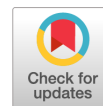


ЦИТОКИНЫ КРОВИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ SARS-CoV-2- АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТАДИИ



О.А. Радаева¹, А.С. Симбирцев², М.С. Искандярова¹, Е.В. Негоднова¹, В.В. Куляпкин¹,
К.А. Красноглазова¹, В.В. Еремеев¹

¹ ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
г. Саранск, Россия

² ФГУП Государственный научноисследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА,
Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Поиск предикторов тяжелого течения COVID-19 был актуален как в период пандемии, так и в настоящее время. Цель исследования — анализ связи уровней цитокинов у пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭАГ) до SARS-CoV-2-инфицирования с частотой развития коронавирусной пневмонии. *Материалы и методы.* Из базы данных 290 пациентов с ЭАГ II стадии, которые находятся под наблюдением в течение 8–12 лет с ежегодным забором крови для определения уровней цитокинов, отобраны лица, перенесшие COVID-19 (легкое течение без пневмонии и среднетяжелое, пневмония КТ 1–2, КТ-3). Проанализированы анамнестические уровни IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18 BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, M-CSF, VEGF-A, IL-34 и HMGB1) в сыворотке крови пациентов с ЭАГ II стадии (метод ИФА). Анализ полученных результатов проведен с помощью Stat Soft Statistica 13.5. *Результаты и обсуждение.* Пациенты с ЭАГ и COVID-19 с пневмонией (КТ I-II) после SARS-CoV-2-инфицирования за 2–6 месяцев до инфекционного заболевания имели достоверно более высокие уровни в сыворотке крови: IL-1 α ($p < 0,05$) и снижение IL-37 ($p < 0,001$), у пациентов без гипертензии подобных изменений выявлено не было, но зарегистрировано увеличение в сыворотке крови IL-18 ($p < 0,01$). При проведении многофакторного корреляционного анализа статистически независимая связь между повышением частоты развития вирусной пневмонии у пациентов с ЭАГ II стадии была подтверждена только для IL-37 при уровне в крови менее 60,2 пг/мл (коэффициент регрессии — 2,21, стандартная ошибка — 0,28, t критерий — 6,12, относительный риск — 2,52, критерий Вальда — 7,92, $p = 0,006$). При изучении циркадианных ритмов содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов анализируемых групп с расчетом силы корреляционных связей анамнестических вечерних уровней IL-37 у больных с ЭАГ II стадии в 19.00–20.00 с частотой развития пневмонии на фоне SARS-CoV-2-инфицирования обладает большей специфичностью и чувствительностью (специфичность — 0,75,

Адрес для переписки:

Радаева Ольга Александровна
430032, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Ульянова, 26а, ФГБОУ ВО Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева.
Тел./факс: 8 (8342) 32-19-83. E-mail: radaevamed@mail.ru

Contacts:

Olga A. Radaeva
430032, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,
Ulyanov str., 26a, National Research Mordovia State University.
Phone/fax: +7 (8342) 32-19-83. E-mail: radaevamed@mail.ru

Для цитирования:

Радаева О.А., Симбирцев А.С., Искандярова М.С., Негоднова Е.В.,
Куляпкин В.В., Красноглазова К.А., Еремеев В.В. Цитокины крови как
потенциальные предикторы развития SARS-CoV-2-ассоциированной
пневмонии у пациентов с эссенциальной гипертензией II стадии //
Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 437–442. doi: 10.15789/2220-
7619-BCA-16695

Citation:

Radaeva O.A., Simbirtsev A.S., Iskandiarova M.S., Negodnova E.V.,
Kulyapkin V.V., Krasnoglazova K.A., Eremeev V.V. Blood cytokines as potential
predictors of the development of SARS-CoV-2 associated pneumonia
in patients with stage II essential hypertension // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 437–442.
doi: 10.15789/2220-7619-BCA-16695

Работа поддержана грантом РНФ «Анализ изменения циркадианных ритмов синтеза цитокинов в крови пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией как предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений», № 23-25-00147.

This work was Supported by the Russian Science Foundation grant "Analysis of changes in circadian rhythms of cytokine synthesis in the blood of patients with essential arterial hypertension as a predictor of cardiovascular complications", No. 23-25-00147.

чувствительность — 0,82), чем утренних концентраций. Учитывая, что данные о циркадианных ритмах получены на ограниченной по количеству больных группе, необходимо дальнейшее наблюдение, которое проводится нашей научной группой. Необходимо отметить, что пациенты с эссенциальной гипертензией патогенетически неоднородны, в том числе по особенностям цитокинового регулирования. Изучения данного направления позволит персонализировать цитокиновые фенотипы заболевания и разработать новые методы расчета прогноза как сердечно-сосудистых осложнений, так особенностей течения инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, IL-37, IL-1 α , циркадианные ритмы, COVID-19, SARS-CoV-2-ассоциированная пневмония.

BLOOD CYTOKINES AS POTENTIAL PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF SARS-CoV-2 ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH STAGE II ESSENTIAL HYPERTENSION

Radaeva O.A.^a, Simbirtsev A.S.^b, Iskandiyarova M.S.^a, Negodnova E.V.^a, Kulyapkin V.V.^a, Krasnoglazova K.A.^a, Ereemeev V.V.^a

^a National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

^b State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The search for predictors of the severe course of COVID-19 was relevant both during the pandemic and at the present time. The aim of the study was to analyze the relationship of cytokine levels in patients with EH before SARS-CoV-2 infection with the incidence of coronavirus pneumonia. *Materials and methods.* From the database of 290 patients with stage II EAG who have been under observation for 8–12 years with annual blood sampling to determine cytokine levels, COVID-19 survivors were selected (mild without pneumonia and moderate to severe, pneumonia CT 1–2, CT-3). Anamnestic levels of IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18 BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, M-CSF, VEGF-A, IL-34 and HMGB1) in the blood serum of patients with stage II EH were analyzed (method ELISA). The analysis of the obtained results was carried out using Stat Soft Statistica 13.5. *Results and discussion.* Patients with EH and COVID-19 with pneumonia (CT I-II) after SARS-CoV-2 infection 2–6 months before the infectious disease had significantly higher serum levels: IL-1 α ($p < 0.05$) and a decrease in IL-37 ($p < 0.001$). During multivariate correlation analysis, a statistically independent relationship between an increase in the incidence of viral pneumonia in patients with stage II EH was confirmed only for IL-37 with a blood level of less than 60.2 pg/ml (regression coefficient — 2.21, standard error — 0.28, t criterion — 6.12, relative risk — 2.52, criterion Walda — 7.92, $p = 0.006$). When studying circadian rhythms of cytokine content in blood serum in patients of the analyzed groups, calculating the strength of correlations of anamnestic evening IL-37 levels in patients with stage II EP at 19.00–20.00 with the frequency of pneumonia against the background of SARS-CoV-2 infection, it has greater specificity and sensitivity (specificity — 0.75, sensitivity — 0.82) than morning concentrations. Considering that data on circadian rhythms were obtained in a limited number of patients, further monitoring is necessary, which is carried out by our scientific group. It should be noted that patients with essential hypertension are pathogenetically heterogeneous, including in terms of cytokine regulation. The study of this area will make it possible to personalize cytokine phenotypes of the disease and develop new methods for calculating the prognosis of both cardiovascular complications and features of the course of infectious diseases.

Key words: essential hypertension, IL-37, IL-1 α , circadian rhythms, COVID-19, SARS-CoV-2-associated pneumonia.

Введение

Поиск предикторов тяжелого течения COVID-19 был актуален как в период пандемии, так и в настоящее время [1]. Так в 2024 г. опубликованы данные комплексного биоинформационного исследования с результатом научного поиска ключевых биомаркеров для предварительной клинической верификации тяжести течения COVID-19 [5]. По данным PubMed в 2023 г. опубликовано более 1700 статей, посвященных COVID-19 и значению цитокинов в патогенезе данного заболевания, 2024 — 512 статей (запрос от 27.03.2024). Необходимо отметить, что исследователи подчеркивают схожие принципы цитокинового регулирования тяжести течения COVID-19 и гриппа [4], так как в настоящее вре-

мя мы анализируем иммунопатогенез повторных случаев новой коронавирусной инфекции. Результаты, отражающие цитокиновые закономерностей острого периода и реконвалесценции COVID-19, в будущем могут быть проспективно проанализированы уже у лиц с вирусом гриппа (тип А). Выделение именно среди пациентов с ЭАГ лиц высоким риском развития SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии значимо, так как у данной категории запуск коронавирусом на фоне вовлечения в патологический процесс комплекса легкое-сосудистая сеть и через систему цитокинов повышения экспрессии натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) определяет более значимые осложнения из-за стратегии старения эндотелия со вторичной адгезией, агрегации тром-

боцитов и выработкой тромбина [7]. С учетом вышеизложенного, целью исследования стал анализ связи уровней цитокинов у пациентов с ЭАГ до SARS-CoV-2-инфицирования с частотой развития коронавирусной пневмонии.

Материалы и методы

С учетом обозначенной цели из базы данных 290 пациентов с ЭАГ II стадии, которые находятся под наблюдением в течение 8–12 лет с ежегодным забором крови для определения уровней цитокинов, отобраны лица, перенесшие COVID-19 (легкое течение без пневмонии и среднетяжелое, пневмония КТ 1–2, КТ-3), забор крови для очередного анализа уровней цитокинов за 2–6 месяцев до COVID-19. На основании этого сформированы две группы: 1 группа — перенесшие COVID-19 без пневмонии и 2 группа — с пневмонией. В группе с пневмонией было проведено деление с учетом степени поражения ткани легкого: 2а–1а — 1 степень по данным компьютерной томографии, 2б — 2 степень, 2в — 3 степень по данным КТ.

Общие критерии внесения клиничко-лабораторных данных больных в научную работу в 1–2 группы (группы пациентов с ЭАГ): 54–60 лет, ЭАГ II стадии, наличие информированного согласия больного, новая коронавирусная инфекция подтверждена на основе актуальных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 с учетом данных ПЦР при наличии РНК SARS-CoV-2 и определении IgM/IgA и Ig G к SARS-CoV-2 в динамике. Для первой группы дополнительно: COVID-19 легкое течение без пневмонии в анамнезе, для второй группы — COVID-19 среднетяжелое течение с пневмонией в анамнезе.

Критерии не включения клиничко-лабораторных данных больных в научную работу в 1–2 группы (группы пациентов с ЭАГ): ассоциированные клинические состояния (инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, острое/транзиторное нарушения мозгового кровообращения и др.), СД 1/2 типа, аллергические/аутоиммунные заболевания, психические заболевания, отсутствие полного курса вакцинации (Спутник V).

Критерии для группы контроля (пациенты без ЭАГ) — 3–4 группы: мужчины и женщины в возрасте 59–65 лет, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в анамнезе (подтвержденная методом ПЦР и данными серологического исследования), наличие письменного согласия на обследование. Для первой третьей группы дополнительно: COVID-19 легкое течение без пневмонии в анамнезе, для четвертой группы — COVID-19 среднетяжелое течение с пневмонией в анамнезе.

Критерии не включения в группу контроля: ЭАГ, ассоциированные клинические состоя-

ния (инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, острое/транзиторное нарушения мозгового кровообращения и др.), СД 1/2 типа, аллергические/аутоиммунные заболевания, психические заболевания, отсутствие полного курса вакцинации (Спутник V).

Анализировались данные цитокинов при заборе крови за 2–6 месяцев до COVID-19. Сыворотку хранили при температуре -30°C . Определение IL-1 β , IL-1 α , IL-1ra, IL-18, IL-18 BP, IL-37, IL-6, sIL-6r, M-CSF, VEGF-A, IL-34 и HMGB1 проводили методом ИФА на базе кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии (лаборатория иммуноферментного анализа — лицензия № 13.01.04.0001.Л.000005.06.11, бессрочная), с использованием иммуноферментного анализатора «Personal Lab™» (Adaltis, Италия). Учитывая включение пациентов из общей базы данных больных, находящихся под наблюдением длительное время, у 6 пациентов 1 группы, 8 пациентов — 2 группы, 4 пациентов — 3 группы, 6 пациентов — 4 группы был проведен анализ циркадианных ритмов содержания цитокинов в сыворотке крови (забор крови в 8:00, 13:00, 20:00, 00:00) в течение 3 суток в тот же временной промежуток, что и для всех пациентов группы наблюдения.

Анализ полученных результатов проведен с помощью Stat Soft Statistica 13.5. Данные представлены в виде медианы (Me) и персентилей ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Распределение данных отличалось от распределения Гаусса–Лапласа, что обосновало при сравнении зависимых выборок использование критерий Вилкоксона, несвязанных выборок — критерий Манна–Уитни. Использовали построение регрессионной модели Кокса с применением однофакторного и многофакторного анализов для выделения независимого цитокинового критерия, ассоциированного с повышением риска развития пневмонии на фоне SARS-CoV-2-инфицирования. Проведен интраквартильный анализ с расчетом риска развития пневмонии в зависимости от уровня цитокина, рассчитано отношение рисков.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева (протокол № 12 от 14 декабря 2008 г., протокол № 85 от 27 мая 2020 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Получение биологического материала (кровь) произведено с учетом положений Хельсинской декларации ВМА (2013 г.), протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999) и дополнительного протокола к Конвенции по правам человека и биомедицине в области биомедицинских исследований (2005).

Результаты и обсуждение

Пациенты с ЭАГ и COVID-19 с пневмонией (КТ 1–2) после SARS-CoV-2-инфицирования за 2–6 месяцев до инфекционного заболевания имели достоверно более высокие уровни в сыворотке крови: IL-1 α ($p < 0,05$) и снижение IL-37 ($p < 0,001$) (табл. 1), у пациентов без гипертензии подобных изменений выявлено не было (табл. 1), но зарегистрировано увеличение в сыворотке крови IL-18 ($p < 0,01$). При проведении многофакторного корреляционного анализа статистически независимая связь между частотой развития вирусной пневмонии у данной категории пациентов была подтверждена только для IL-37 при уровне менее 60,2 пг/мл (коэффициент регрессии — 2,21, стандартная ошибка — 0,28, t-критерий — 6,12, относительный риск — 2,52, критерий Вальда — 7,92, $p = 0,006$). Данная тенденция продемонстрирована и в рамках интерквартильного анализа (табл. 2). При проведении ROC-анализа: специфичность — 0,65, чувствительность — 0,71, $\chi^2 = 25,4$ ($p < 0,001$), нормированное значение Пирсона = 0,47 (связь относительно сильная). Ранее опубликованы данные о связи раннего роста IL-37 в крови с благоприятными клиническими исходами при коронавирусной болезни 2019 г., а введение IL-37 в эксперименте ослабляло воспаление легких у трансгенных мышей с ангиотензинпревращающим ферментом 2 человека, инфицированных коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом [3], что может подтверждать выяв-

ленные нашей группой исследователей изменения о негативном влиянии низких уровней данного цитокина, но в представленном исследовании подчеркивается их большая актуальность при артериальной гипертензии, так данные пациенты характеризуются более низкими базовыми концентрациями в крови IL-37.

При анализе предикторных данных с учетом степени поражения легких выявлена аналогичная закономерность с увеличением отличий содержания IL-37 и IL-1 α при повышении площади поражения легкого (рис.). Так пациенты с 3 степенью поражения легких характеризовались более низкими анамнестическими уровнями IL-37 — менее 35 пг/мл, что несколько отличается от данных Li A. [6], который обозначает критичным уровнем данного цитокина менее 20 пг/мл, но уже во время острого периода COVID-19 при тяжелом течении инфекционного заболевания. На основе этого может быть выдвинута патогенетическая теория о еще более выраженном падении концентрации IL-37 в крови больных ЭАГ после SARS-CoV-2-инфицирования.

Выявлено, что пациенты с ЭАГ II стадией и перенесшие COVID-19 с пневмонией КТ III, характеризовались идентичным спектром цитокинов с достоверным отличием содержания в крови в «доковидный» период (3–6 месяцев до SARS-CoV-2-инфицирования) IL-1 α ($p < 0,01$) и снижение IL-37 ($p < 0,001$) при сравнении с пациентами с ЭАГ, но с COVID-19 без пневмонии. Полученные данные обосновали интерквартильный анализ содержания в сыворотки

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровней цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии до перенесенного COVID-19 (Me [Q25%–Q75%]) в зависимости от формирования пневмонии в последующем

Table 1. Comparative characteristics of cytokine levels (pg/ml) in the blood serum of patients with stage II EH before COVID-19 (Me [Q25%–Q75%]) depending on the formation of pneumonia in the future

	Пациенты с ЭАГ II стадии/Patients with stage II EH		Пациенты без ЭАГ/Patients without EH	
	без пневмонии without pneumonia	с пневмонией with pneumonia	без пневмонии without pneumonia	с пневмонией with pneumonia
	1	2	3	4
	N = 119	N = 81	N = 42	N = 68
IL-1 β	18,7 [13,2–22,1]	19,3 [14–21,3]	5,12 [4,83–5,32]	5,38 [4,97–5,44]
IL-1 α	13,2 [10,6–15,5]	16,7* ¹ [12,1–19,7]	3,22 [3,04–3,41]	3,14 [2,97–3,24]
IL-1ra	698 [602–754]	612 [524–690]	697 [584–791]	657 [504–731]
IL-18	301 [243–352]	304 [321–358]	162 [145–197]	234 [177–267] ¹
IL-18 BP	5980 [5311–6720]	5410 [4963–6465]	4880 [3510–5670]	4768 [3640–5721]
IL-37	68,7 [54,7–68,9]	52,7* ¹ [48,1–60,3]	80 [68,7–93,3]	77,1 [63,3–95,7]
IL-6	23,7 [22,2–25,1]	24,1 [25,9–27,8]	3,04 [1,7–3,21]	2,91 [1,79–3,28]
sIL-6r	2435 [2007–2860]	2161 [1812–2208]	671 [445–867]	712 [483–855]
M-CSF	320 [197–371]	361 [364–389]	187 [127–236]	191 [139–230]
VEGF-A	230 [171–369]	260 [201–417]	156 [107–198]	162 [115–203]
IL-34	147 [121–169]	142 [93–177]	95,3 [75,1–112]	101 [66,3–108]
HMGB1	2506 [1780–2930]	2430 [1420–2890]	1200 [980–1930]	1310 [880–1730]

Примечание. * — уровень достоверности $p < 0,001$, ¹ — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$ (применяли критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей).
Note. * — The significance level $p < 0,001$, ¹ — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$ (used the Mann–Whitney test for independent samples).

Таблица 2. Содержание в крови больных с ЭАГ IL-37 до перенесенного COVID-19 и частота SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии в последующие 2–6 месяцев наблюдения

Table 2. Level of IL-37 in the blood of patients with EH before COVID-19 and the frequency of SARS-CoV-2-associated pneumonia in the next 2–6 months of observation

IL-37, пг/мл IL-37, pg/ml	I квантиль I quartile (31,3–54,7)	II квантиль II quartile (54,8–60,1)	III квантиль III quartile (60,2–67,3)	IV квантиль IV quartile (67,4–89,9)
	N = 50	N = 50	N = 50	N = 50
Число пациентов с пневмонией Number of patients with pneumonia	33	25	12	11
Абсолютный риск/Absolute risk	66%	50%	24%	22%
	58%		23%	
Относительный риск/Relative risk	I+II/III+IV квантили 2,52 [1,69–3,74]*			

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении абсолютных рисков, если интервал не включает 1.Note. * — $p < 0.05$ when comparing absolute risks if the interval does not include 1.

крови больных ЭАГ IL-1 α и IL-37 и частоты формирования SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии (табл. 2).

В нашем исследовании получены данные о связи уровня IL-37 с формированием пневмонии у больных с ЭАГ II стадии после SARS-CoV-2, а в ранее опубликованных данных рассматривается IL-37 как фактор повышения риска COVID-19 вне зависимости от поражения легких [2]. Низкие продуценты IL-37 были более склонны к развитию COVID-19 (отношение шансов = 2,66; 95% доверительный интервал = 1,51–4,70; скорректированная вероятность = 0,015) [2]. В нашем исследовании данная тенденция не регистрировалась, а у пациентов без ЭАГ не было выявлено никаких достоверных связей между количественными характеристиками IL-37 и особенностями течения новой коронавирусной инфекции.

При изучении циркадианных ритмов содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов анализируемых групп с расчетом силы корреляционных связей анамнестических вечерних уровней IL-37 у больных с ЭАГ II стадии в 19:00–20:00 с частотой развития пневмонии на фоне SARS-CoV-2-инфицирования обладает большей специфичностью и чувствительностью (специфичность — 0,75, чувствительность — 0,82), чем утренних концентраций. Учитывая, что данные о циркадианных ритмах получены на ограниченной по количеству больных группе, необходимо дальнейшее наблюдение, которое проводится нашей научной группой.

Полученные данные подчеркивают значимость научной и, возможно, в последующем клинико-диагностической ценности изучения количественных характеристик цитокинов только при наличии у пациентов концентраций до наступления заболевания, что позволяет с большей патогенетической значимостью анализировать предикторные связи, а также динамические показатели. IL-37 обладает клинико-диагностической перспективностью

в аспекте предикции вирусной пневмонии включая и патологический процесс на фоне гриппа, а не только COVID-19. В литературе сообщалось, что интерлейкин-37 (IL-37) подавляет чрезмерные иммунные реакции в том числе от дисбаланса макрофаг-зависимого ответа, что принципиально для альвеолярных макрофагов [8].

Полученные данные подтверждают гипотезу о патогенетической значимости IL-37 зависимых цитокиновых звеньев иммунного реагирования при SARS-CoV-2-инфицировании пациентов с ЭАГ II стадии и частоте вовлече-

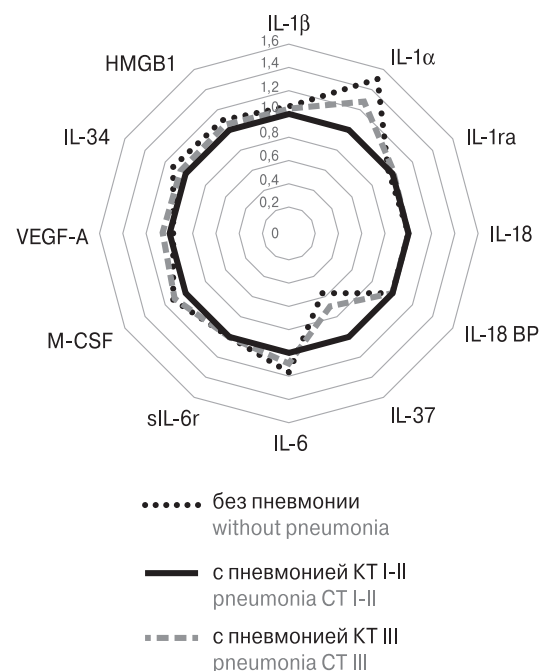
**Рисунок. Анамнестические уровни цитокинов у пациентов с ЭАГ II с учетом степени поражения легкого на фоне COVID-19**

Figure. Anamnestic levels of cytokines in patients with EAH II, taking into account the degree of lung damage due to COVID-19

ния в патологический процесс ткани легкого. Необходимо отметить, что пациенты с ЭАГ патогенетически неоднородны, в том числе по особенностям цитокинового регулирования. Изучения данного направления позволит пер-

сонализировать цитокиновые фенотипы данного заболевания и при апробации цитокиновой терапии основываться на этих характеристиках при отборе пациентов для включения в исследование и повышения его эффективности.

Список литературы/References

1. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе артериальной гипертензии. М.: Наука, 2021. 350 с. [Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Cytokines in the immunopathogenesis of arterial hypertension. Moscow: Science, 2021, 350 p. (In Russ.)]
2. Ahmed A.A., Ad'hiah A.H. Interleukin-37 is down-regulated in serum of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cytokine*, 2021, vol. 148: 155702. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155702
3. Allam G., Gaber A.M., Othman S.I., Abdel-Moneim A. The potential role of interleukin-37 in infectious diseases. *Int. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 39, no. 1, pp. 3–10. doi: 10.1080/08830185.2019.1677644
4. Chang D., Dela Cruz C., Sharma L. Beneficial and Detrimental Effects of Cytokines during Influenza and COVID-19. *Viruses*, 2024, vol. 16, no. 2: 308. doi: 10.3390/v16020308
5. Huang Z., Cheng Z., Deng X., Yang Y., Sun N., Hou P., Fan R., Liu S. Integrated Bioinformatics Exploration and Preliminary Clinical Verification for the Identification of Crucial Biomarkers in Severe Cases of COVID-19. *J. Inflamm. Res.*, 2024, vol. 17, pp. 1561–1576. doi: 10.2147/JIR.S454284
6. Li A., Ling Y., Song Z., Cheng X., Ding L., Jiang R., Fu W., Liu Y., Hu H., Yuan S., Chen J., Zhu C., Fan J., Wang J., Jin Y., Zhang M., Zhu L., Sun P., Zhang L., Qin R., Zhang W., Qiu C., Shen Y., Zhang L., Shi Z., Zhao C., Zhu T., Lu H., Zhang X., Xu J. Correlation Between Early Plasma Interleukin 37 Responses With Low Inflammatory Cytokine Levels and Benign Clinical Outcomes in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 223, no. 4, pp. 568–580. doi: 10.1093/infdis/jiaa713
7. Mroueh A., Fakih W., Carmona A., Trimaille A., Matsushita K., Marchandot B., Qureshi A.W., Gong D.S., Auger C., Sattler L., Reydel A., Hess S., Oulehri W., Vollmer O., Lessinger J.M., Meyer N., Pieper M.P., Jesel L., Bäck M., Schini-Kerth V., Morel O. COVID-19 promotes endothelial dysfunction and thrombogenicity: role of proinflammatory cytokines/SGLT2 prooxidant pathway. *J. Thromb. Haemost.*, 2024, vol. 22, no. 1, pp. 286–299. doi: 10.1016/j.jtha.2023.09.022
8. Qi F., Liu M., Li F., Lv Q., Wang G., Gong S., Wang S., Xu Y., Bao L., Qin C. Interleukin-37 Ameliorates Influenza Pneumonia by Attenuating Macrophage Cytokine Production in a MAPK-Dependent Manner. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 30, no. 10: 2482. doi: 10.3389/fmicb.2019.02482

Авторы:

Радаева О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
Симбирцев А.С., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГУП Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА, Санкт-Петербург, Россия;
Искандярова М.С., старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
Негоднова Е.В., старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
Куляпкин В.В., соискатель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
Красноглазова К.А., ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
Еремеев В.В., аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия.

Authors:

Radaeva O.A., DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;
Simbirtsev A.S., RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation;
Iskandiyarova M.S., Senior Lecturer, Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;
Negodnova E.V., Senior Lecturer, Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;
Kulyapkin V.V., Applicant, Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;
Krasnoglazova K.A., Assistant Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;
Eremeev V.V., PhD Student, Department of Immunology, Microbiology and Virology with a course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.