

УДК 616.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108628>

Научная статья



# Некоторые особенности реагирования иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19

О.В. Протасов<sup>1</sup>, А.В. Болехан<sup>1</sup>, Л.Г. Аржавкина<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Богданова<sup>1</sup>, А.А. Чугунов<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** изучение цитокинового звена иммунитета у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и возможности использования этих данных для прогнозирования риска развития поражения легочной ткани.

**Материалы и методы.** Пациенты с диагностированной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести заболевания: 1 — бессимптомные больные; 2 — больные с поражением легочной ткани в объеме 25 %; 3 — больные с поражением легочной ткани 50 %; 4 — больные с поражением легочной ткани 75 % (по результатам компьютерной томографии). Иммунологические исследования проводили при поступлении в клинику, затем через 7 дней и перед выпиской. Изучали концентрацию цитокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов производства «Вектор Бест».

**Результаты.** Во всех группах установлено низкое содержание провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов 1 и 2. Медианный уровень интерлейкина-6 во всех группах в течение всего времени наблюдения находился в пределах нормы, однако у отдельных больных наблюдалось многократное превышение его концентрации. В группах с 50 и 75 % поражением легочной ткани показано увеличение концентрации интерлейкина-8. Статистически значимые различия отмечены только для уровня интерлейкина-8 между группой с бессимптомной формой инфекции и группами КТ-2 и КТ-3. Установлено, что концентрация интерлейкина-1 ниже 3,58 пг/мл является значимым фактором риска тяжелого течения заболевания. Во всех группах обследуемых отмечено низкое содержание интерлейкинов 4 и 10, при этом значимой разницы между группами не отмечено. Выявлены положительные корреляционные связи между степенью поражения легочной ткани и уровнем интерлейкинов 6, 2 и 8. Установлены отрицательные корреляционные связи между степенью поражения легочной ткани и содержанием интерлейкина-1.

**Заключение.** У обследованного контингента не выявлено достоверной активации цитокинового звена адаптивного противовирусного иммунитета. Уровни цитокинов в сыворотке крови находились в пределах нормальных значений и не имели значимых межгрупповых различий. Увеличение IL-8 в группах с клинически выраженными признаками инфекции свидетельствует об активации показателей, характеризующих врожденный иммунитет.

**Ключевые слова:** бессимптомное течение; поражение легочной ткани; провоспалительные цитокины противовоспалительные цитокины; Т-клетки, цитокиновый профиль COVID-19.

## Как цитировать:

Протасов О.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г., Богданова Е.Г., Чугунов А.А. Некоторые особенности реагирования иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 29–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108628>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108628>

Research Article

# Some features of the immune system response in the new coronavirus infection COVID-19

Oleg V. Protasov<sup>1</sup>, Anna V. Bolekhan<sup>1</sup>, Layla G. Arzhavkina<sup>1, 2</sup>,  
Elena G. Bogdanova<sup>1</sup>, Alexandr A. Chugunov<sup>1</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**AIM:** to study the cytokine link of immunity in patients with the new coronavirus infection COVID-19 and the possibility of using these data to predict the risk of lung tissue damage.

**MATERIALS AND METHODS:** Patients with diagnosed new coronavirus infection COVID-19 were divided into 4 groups depending on the severity of the disease: 1 — asymptomatic patients; 2 — patients with lung tissue damage in the amount of 25%; 3 — patients with lung tissue damage 50%; 4 — patients with lung tissue damage 75% (according to the results computed tomography). Immunological studies were performed upon admission to the clinic, then after 7 days and before discharge. The concentration of cytokines in blood serum was studied by the method of solid-phase enzyme immunoassay using kits manufactured by Vector Best.

**RESULTS:** In all groups, a low content of proinflammatory cytokines was found: tumor necrosis factor and interferon- $\gamma$ , interleukin-1, interleukin-2. The median level of interleukin-6 in all groups during the entire follow-up period was within the normal range, however, in some patients there was a multiple excess of its concentration. In groups with 50% and 75% lung tissue damage, an increase in the concentration of interleukin-8 was shown. Statistically significant differences were noted only for the level of interleukin-8 between the group with an asymptomatic form of infection and the CT-2 and CT-3 groups. It was found that the concentration of interleukin-1 below 3.58 pg/ml is a significant risk factor for severe disease. In all groups of subjects, low levels of interleukin-4 and interleukin-10 were noted, while there was no significant difference between the groups. Positive correlations were revealed between the degree of lung tissue damage and the level of interleukins 6, 2 and 8. Negative correlations were established between the degree of lung tissue damage and the content of interleukin-1.

**CONCLUSION:** There was no significant activation of the cytokine link of adaptive antiviral immunity in the examined contingent. Serum cytokine levels were within normal values and had no significant intergroup differences. An increase in IL-8 in groups with clinically pronounced signs of infection indicates the activation of indicators characterizing innate immunity.

**Keywords:** anti-inflammatory cytokines; asymptomatic course; COVID-19; cytokine profile; lung tissue lesion; pro-inflammatory cytokines; T-cells.

**To cite this article:**

Protasov OV, Bolekhan AV, Arzhavkina LG, Bogdanova EG, Chugunov AA. Some features of the immune system response in the new coronavirus infection COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):29–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108628>

Received: 08.06.2022

Accepted: 13.10.2022

Published: 31.03.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Результаты научных исследований, касающиеся коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, по сей день остаются актуальными [1–3]. Исследования COVID-19, проведенные в разных странах мира, позволили установить наиболее уязвимые для этой инфекции группы населения, изучить течение инфекции и разработать методы профилактики и лечения [4–7].

Инфицирование новым коронавирусом SARS-CoV-2 приводит к развитию острого инфекционного заболевания респираторного тракта с типичными катаральными симптомами и клинически может протекать как сезонные острые респираторные вирусные инфекции. У большинства пациентов с COVID-19 имеются слабые клинические проявления или симптомы средней тяжести, но примерно у 15 % больных развивается тяжелая пневмония, а у 5 % — острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность [8–11].

В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 развиваются защитные реакции, обусловленные активацией врожденного и приобретенного иммунитета и направленные против вируса, однако иммунопатогенез COVID-19 связан с формированием несбалансированного иммунного ответа, в особо тяжелых случаях приводящего к респираторному дистресс-синдрому и нарушению функции легких [11, 12]. Понятие защитных реакций не ограничивается только участием клеточного звена иммунного ответа. Организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс защитных реакций организма при внедрении патогенов, служат цитокины, осуществляя в рамках иммунной системы взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. Некоторые цитокины в небольших количествах синтезируются постоянно, регулируя различные этапы нормального гемопоза, однако большинство цитокинов не играют никакой роли в нормальной физиологии организма, они синтезируются лишь при развитии защитных реакций. Цитокины в низких концентрациях нужны для правильного формирования местного воспаления, более высокие дозы вызывают развитие системной воспалительной реакции, но патологически высокие концентрации приводят к развитию так называемого «цитокинового шторма» и гибели организма.

Доказано, что несбалансированный иммунный ответ на вирус, сопровождающийся недостаточным синтезом интерферона в начале заболевания, с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, является причиной неадекватно сильного воспаления в легочной ткани с развитием острого поражения легких. В этой связи мы сочли интересным и важным исследование цитокинового профиля у больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания и у бессимптомных носителей SARS-CoV-2.

*Цель исследования* — изучение цитокинового звена иммунитета у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и возможности использования этих данных для прогнозирования риска развития поражения легочной ткани.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 74 мужчины в возрасте 22–45 лет с диагностированной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от степени поражения легочной ткани: группу с бессимптомным течением заболевания (Б/С) составили 19 человек с положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тестом) на рибонуклеиновую кислоту вируса без клинических признаков инфекции; группу КТ-1 — 19 человек с поражением легочной ткани по результатам компьютерной томографии в объеме 25 %; группу КТ-2 — 23 человека с поражением легочной ткани 50 % и группу КТ-3 — 13 человек с поражением легочной ткани 75 %. Отбор венозной крови для иммунологических исследований осуществлялся трижды — при поступлении в клинику («точка 1», в среднем через 1 нед после появления клинических симптомов заболевания), затем через 7 дней («точка 2») и перед выпиской («точка 3», в среднем через 3 нед после появления клинических симптомов заболевания). Обследованные из группы Б/С попадали в клинику после получения положительного ПЦР-теста и находились в ней в среднем 1,5–2 нед.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор Бест» определяли концентрации фактора некроза опухоли (TNF), интерферона (IFN)- $\gamma$ , интерлейкина (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10.

Математическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ STATISTICA for Windows, версия 10.0. Для описания полученных данных использовались минимальное и максимальное значения показателя, вычислялись медиана (*Me*) и квартильный размах. Поскольку распределение значений многих показателей отличалось от нормального, значимость различий оценивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания приведены в табл. 1.

Как видно из представленных в ней данных, при поступлении в стационар не только медианные значения концентрации IFN- $\gamma$  в различных группах не превышали должных значений, но и при персонализации у всех

**Таблица 1.** Концентрация основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания

Показатель (референсные значения)	Группа	Точка 1		Точка 2		Точка 3	
		Me	квартильный размах, min-max	Me	квартильный размах, min-max	Me	квартильный размах, min-max
IFN- $\gamma$ (0–15 пг/мл)	Б/С	0,00	0,00–3,32 0,00–3,60	0,00	0,00–2,48 0,00–2,49	0,63	0,00–3,74 0,00–3,99
	КТ-1	0,00	0,00–0,00 0,00–0,00	0,63	0,00–1,75 0,00–2,66	0,02	0,00–0,36 0,00–3,61
	КТ-2	0,62	0,00–2,14 0,00–6,76	0,00	0,00–1,55 0,00–3,28	0,00	0,00–0,32 0,00–2,72
	КТ-3	0,00	0,00–0,50 0,00–7,10	0,00	0,00–0,30 0,00–3,67	0,00	0,00–0,45 0,00–0,99
TNF (0–6 пг/мл)	Б/С	2,47	1,11–3,36 0,78–3,50	2,70	1,79–2,83 1,65–3,37	2,26	1,69–3,43 0,32–3,75
	КТ-1	2,23	1,81–2,73 1,40–3,19	2,38	1,81–2,85 0,59–4,43	2,77	1,96–2,90 1,82–4,59
	КТ-2	2,73	1,81–3,72 0,65–5,23	2,50	1,64–3,16 0,93–7,29	3,13	2,41–4,56 1,85–6,59
	КТ-3	2,17	1,65–2,99 1,14–6,67	2,39	2,22–3,84 0,84–5,16	2,59	1,86–3,21 1,39–4,32
IL-1 (0–11 пг/мл)	КТ-1	3,79	1,51–5,26 0,27–6,38	1,28	0,50–2,77 0,00–5,24	2,53	1,26–3,52 0,0–5,16
	КТ-2	1,84	0,04–4,41 0,00–9,69	1,07	0,29–2,43 0,00–4,48	0,62	0,36–1,81 0,00–47,78
	КТ-3	0,76	0,00–2,25 0,00–3,40	1,09	0,63–2,27 0,10–3,70	1,50	0,22–3,44 0,00–8,57
IL-2 (0–10 пг/мл)	Б/С	1,36	0,00–1,65 0,00–1,78	0,18	0,15–0,78 0,14–0,83	1,00	0,58–1,33 0,37–1,78
	КТ-1	1,23	0,00–1,65 0,00–1,76	0,87	0,51–1,18 0,34–1,51	0,69	0,33–0,90 0,00–1,54
	КТ-2	1,27	0,25–1,62 0,00–2,84	0,61	0,55–1,15 0,00–2,04	1,05	0,46–1,70 0,00–2,06
	КТ-3	0,91	0,68–1,80 0,20–2,11	0,26	0,00–0,46 0,00–0,80	0,25	0,00–1,02 0,00–1,54
IL-6 (0–10 пг/мл)	Б/С	1,68	1,07–3,44 0,00–6,08	1,39	0,00–2,29 0,00–3,51	2,06	1,68–2,66 1,33–4,89
	КТ-1	2,59	0,68–6,27 0,00–353,00	2,36	0,77–4,47 0,24–5,51	1,21	0,78–1,29 0,00–3,97
	КТ-2	4,03	1,44–7,44 0,00–27,92	1,88	0,67–4,67 0,00–43,98	1,62	1,16–3,70 0,06–59,60
	КТ-3	5,63	1,09–7,78 0,50–482,00	2,39	1,36–19,8 0,64–458,26	1,68	1,45–1,98 0,85–408,50
IL-8 (0–10 пг/мл)	Б/С	4,89	3,45–8,83 1,84–65,89	4,00	3,38–5,72 2,49–269,00	4,66 ± 5,55	3,28–12,40 2,97–16,87
	КТ-1	9,49	3,79–28,07 1,18–385,21	7,99	4,51–13,93 1,86–240,40	6,76	5,97–22,48 0,99–129,10
	КТ-2	16,51	9,89–85,82 0,51–466,39	12,47	8,05–34,33 2,15–89,27	13,91	7,53–31,71 3,57–493,90
	КТ-3	11,74	6,78–17,35 5,41–42,04	17,89	9,58–35,28 2,71–41,78	18,74	7,68–59,43 2,76–453,70

обследованных уровень показателя находился в рамках референсных величин.

Наибольшие индивидуальные значения при поступлении в стационар зарегистрированы в группе КТ-3 (7,10 пг/мл), что было в 2 раза ниже верхнего предела нормальных значений. Статистически значимых различий между группами не было, при дальнейшем наблюдении никаких серьезных изменений концентрации IFN- $\gamma$  также не отмечено.

IFN- $\gamma$  секретируется клетками как врожденной (натуральные киллеры), так и адаптивной иммунной системы (Т-хелперные лимфоциты первого типа). Секретируемые киллерными клетками IFN- $\gamma$  повышает экспрессию молекул II класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности клеток, усиливает фагоцитоз и механизмы уничтожения.

При репликации вируса в клетке усиливается продукция интерферонов, оказывающих различные эффекты на синтез IFN- $\gamma$  и вызывающих прекращение синтеза белка в инфицированной клетке, тем самым не допуская продукцию вирусных белков. Продуцируемый Т-хелперными лимфоцитами первого типа IFN- $\gamma$  участвует в активации цитотоксических Т-клеток и макрофагов, играя важную роль в иммунном ответе на вирусную инфекцию.

Сходная картина наблюдалась при анализе концентрации TNF, одного из важных факторов противовирусной защиты. Медианные значения показателя при поступлении в стационар находились в пределах нормы. Индивидуальные значения показателя незначительно превышали референсные только у одного человека из группы КТ-3 (6,67 пг/мл). Статистически значимых различий между группами не было, при дальнейшем наблюдении никаких серьезных изменений концентрации TNF не отмечено.

Помимо IFN- $\gamma$  и TNF в нашем исследовании изучалась концентрация следующих провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-2, IL-6 и IL-8.

При анализе концентрации IL-1 в сыворотке обследованных при поступлении в стационар установлено, что как медианные, так и индивидуальные значения показателя находились в пределах референсных величин. В группе Б/С данный показатель не определялся. В группе КТ-3 концентрация IL-1 была самой низкой и значимо ( $p = 0,007$ ) отличалась от уровня, отмеченного в группе КТ-1. При статистической обработке данных значимым фактором риска тяжелого течения заболевания оказалась величина IL-1 ниже 3,58 пг/мл ( $p = 0,004$ ).

В динамике отмечены незначимые разнонаправленные колебания уровня IL-1, в результате которых при выписке из стационара различия перестали быть значимыми. Самые высокие значения показателя (существенно превышающие нормальный уровень) — 47,78 пг/мл зафиксированы в группе КТ-2 при выписке из стационара.

На следующей стадии развития иммунного ответа решающая роль принадлежит IL-2. Он вырабатывается активированными Т-лимфоцитами и стимулирует деление

и рост Т- и В-лимфоцитов, а также стимулирует натуральные киллеры и моноциты. В нашем исследовании медианная концентрация IL-2 при поступлении в стационар во всех группах находилась около нижней границы референсных значений. В динамике значимых изменений не отмечено, и при выписке из стационара уровень IL-2 оставался достаточно низким во всех группах обследованных, индивидуальных значений, превышающих порог нормальных значений, не зафиксировано.

На изучении уровня IL-6 следует остановиться особо. Смертность при коронавирусной инфекции связывают в первую очередь с лавинообразным повышением именно этого провоспалительного цитокина, координирующего иммунный ответ. В нашем исследовании не было зафиксировано смертельных случаев, как и случаев так называемого «цитокинового шторма». Несмотря на достаточно высокий уровень IL-6 у отдельных обследованных, при поступлении в стационар (даже в группе КТ-3) медианные значения показателя находились в пределах нормальных значений, хотя и с широким разбросом показателей, составив 5,63 с квартильным размахом 1,09–7,78 пг/мл. Несмотря на нормальные медианные величины, концентрация IL-6 при поступлении в стационар соответствовала выраженности клинических признаков заболевания, однако статистически значимая разница отмечена только между уровнем показателя в группах Б/С и КТ-2 ( $p = 0,046$ ). При этом в группе Б/С ни один человек не имел уровня IL-6 выше нормальных значений, в группах сравнения превышение нормального диапазона показателя отмечено у 15–17 % обследованных. Лишь у двоих обследованных концентрация IL-6 многократно превышала порог нормы: у одного из группы КТ-1 отмечен уровень 353,87 пг/мл и у одного из группы КТ-3 — 482,25 пг/мл. В процессе лечения уровень IL-6 несколько снижался, однако при выписке из стационара со значительным улучшением оставался крайне высоким (408,46 пг/мл).

При анализе концентрации IL-8, получены следующие данные. При поступлении в стационар в группе Б/С медианный уровень IL-8 был в пределах нормы (4,89 пг/мл, квартильный размах 3,45–8,83 пг/мл), однако 20 % обследованных этой группы имели повышенный уровень IL-8 (от 14,02 до 65,89 пг/мл). В группе КТ-1 повышенный уровень IL-8 (в том числе многократно, от 10,55 до 385,21 пг/мл) имела половина обследованных, а медианная концентрация находилась на верхней границе референсного интервала и составила 9,49 пг/мл (квартильный размах 3,79–28,07 пг/мл). В группах КТ-2 и КТ-3 зарегистрирован повышенный медианный уровень показателя, а повышенный индивидуальный уровень IL-8 отмечен у 74 % обследованных в группе КТ-2 (от 10,52 до 466,39 пг/мл) и 64 % — в группе КТ-3 (в этой группе превышение было наименьшим, от 10,62 до 42,04 пг/мл). Различия были значимыми между группой Б/С и группами КТ-2 ( $p = 0,004$ ) и КТ-3 ( $p = 0,014$ ). При наблюдении в динамике

**Таблица 2.** Концентрация основных противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания

Показатель (референсные значения)	Группа	Точка 1		Точка 2		Точка 3	
		Me	квартильный размах, min-max	Me	квартильный размах, min-max	Me	квартильный размах, min-max
IL-4 (0–4 пг/мл)	Б/С	0,79	0,24–1,69 0,00–2,28	0,43	00,00–1,03 0,00–1,20	1,27	0,81–2,48 0,41–3,62
	КТ-1	1,09	0,22–2,17 0,00–2,59	1,16	0,89–5,40 0,66–9,61	2,42	0,52–4,60 0,30–5,11
	КТ-2	1,65	0,29–3,29 0,00–5,89	1,26	0,66–3,99 0,00–5,75	1,10	0,00–2,17 0,00–7,90
	КТ-3	0,95	0,70–1,17 0,63–1,44	0,32	0,00–1,46 0,00–1,86	1,20	0,31–2,07 0,00–3,72
IL-10 (0–31 пг/мл)	Б/С	2,21	0,97–3,60 0,96–4,35	1,47	0,71–2,84 0,17–3,11	0,84	0,11–2,88 0,00–4,05
	КТ-1	4,23	3,75–5,68 1,21–7,32	3,90	3,43–4,81 1,94–5,95	5,11	3,44–6,34 3,15–7,54
	КТ-2	6,46	4,05–8,02 1,18–13,26	4,35	3,18–7,99 1,36–12,89	3,55	2,26–4,75 1,03–10,74
	КТ-3	6,55	3,61–14,41 0,00–22,88	6,03	5,21–10,56 2,17–24,35	5,49	3,56–6,42 2,51–9,73

отмеченная ситуация существенно не менялась. Уровень IL-8 в группах КТ-2 и КТ-3 оставался высоким при выписке из стационара. Статистическая значимость различий сохранялась для группы Б/С с КТ-2 ( $p = 0,015$ ) и КТ-3 ( $p = 0,029$ ).

Нами также был проведен в динамике анализ противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания — IL-4 и IL-10. IL-4 продуцируется Т-хелперными лимфоцитами второго типа, является фактором дифференцировки Т- и В-клеток и ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1, IL-6, IL-8 и TNF, образование высокоактивных метаболитов кислорода и азота. IL-10 продуцируется Т-хелперными лимфоцитами первого и второго типов, моноцитами, макрофагами и цитотоксическими клетками и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен с IL-4, обладает способностью подавлять иммунное воспаление и является важнейшим регулятором цитокинов, во многом определяющим направленность иммунных реакций. Результаты исследования приведены в табл. 2. Как следует из представленных в ней данных, медианный уровень противовоспалительных цитокинов находился в пределах нормальных значений.

Индивидуальный уровень IL-4, превышающий нормальные значения, при поступлении в стационар отмечен только у двоих обследованных из группы КТ-2 (5,35 и 5,89 пг/мл), причем у одного из них превышение референсных значений сохранялось вплоть до выписки из стационара. При этом статистически значимых различий между группами не зафиксировано. При наблюдении

в динамике значительных колебаний уровня показателя не было.

Медианный уровень IL-10 при поступлении в стационар также находился в пределах должного интервала, однако был значимо выше в группах с клинически выраженными признаками заболевания. Статистическая значимость различий между группой бессимптомных больных и группами с клинически выраженными признаками заболевания составила  $p = 0,046$ ,  $p = 0,008$  и  $p = 0,025$  по сравнению с группами КТ-1, КТ-2 и КТ-3 соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У всех обследованных групп установлено низкое содержание провоспалительных цитокинов TNF и IFN- $\gamma$ , ведущих в ходе реализации противовирусного иммунитета при классическом иммунном ответе; а также низкое содержание IL-1, модулирующего активность нейтрофилов, и низкое содержание IL-2, провоцирующего клональную экспансию клеток адаптивного иммунитета. Уровень провоспалительного цитокина IL-6, считающегося одним из ведущих в патогенезе тяжелых форм COVID-19, во всех группах в течение всего времени наблюдения находился в пределах нормы, с многократным превышением уровня у отдельных обследованных. Статистически значимой разницы между группами не зафиксировано. Такие результаты, на наш взгляд, объясняются выборкой обследованного контингента. Наши исследования цитокинового профиля проведены у молодых военнослужащих мужчин, не попадающих в группу риска тяжелого развития заболевания. Ни у одного из обследуемых не было

таких отягощающих заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, хронические болезни сердца и дыхательных путей. Даже в группе КТ-3 не отмечено клинически тяжелого протекания COVID-19. И это еще раз подтверждает как индивидуальность каждого живого организма, так и роль общего состояния иммунитета в возможности противостоять инфекции.

В группах с 50 и 75 % поражением легочной ткани показано увеличение концентрации IL-8, формирующего градиент концентрации для привлечения активированных нейтрофилов. Уровень IL-8 в этих группах был выше нормального, а различия с уровнем, отмеченным в группе с бессимптомной формой инфекции, были значимыми.

Показано, что величина IL-1 ниже 3,58 пг/мл является значимым фактором риска тяжелого течения заболевания.

Во всех группах показано низкое содержание противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, при этом значимой разницы между группами не отмечено.

Таким образом, на основании полученных нами данных можно сказать, что у обследованного контингента на фоне выраженных клинических признаков заболевания не выявлено достоверной активации цитокинового звена адаптивного противовирусного иммунитета. Уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов

в сыворотке крови находились в пределах нормальных значений и не имели значимых межгрупповых различий. При сопоставлении полученных данных степень поражения легочной ткани положительно коррелировала с уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 (0,169), IL-2 (0,241) и IL-8 (0,228). Отрицательные значимые корреляционные связи выявлены между степенью поражения легочной ткани и концентрацией провоспалительного цитокина IL-1 (-0,459) в сыворотке крови. Увеличение IL-8 в группах с клинически выраженными признаками инфекции косвенно указывает на активацию показателей, характеризующих врожденный иммунитет.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол от 07.05.2020).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азаров И.И., Овчинников Д.В., Кузин А.А., и др. Оценка поствакцинального коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 267–276.
2. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104.
3. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., Ивченко Е.В. Опыт военной медицины в борьбе с новой коронавирусной инфекцией // Вестник Российской академии наук. 2022. Т. 92, № 7. С. 699–706.
4. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М., и др. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 6. С. 661–668.
5. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 2, № 74. С. 187–198.
6. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia

- in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
7. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) // *Медицинское обозрение*. 2021. № 5. С. 237–244.
9. Channappanavar R., Fehr A., Vijay R., et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, No. 2. P. 181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
10. Huang K.J., Su I.J., Theron M., et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients // *J. Med. Virol.* 2005. Vol. 75, No. 2. P. 185–194. DOI: 10.1002/jmv.20255
11. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8, No. 4. P. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
12. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, No. 15. P. 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

## REFERENCES

1. Azarov II, Ovchinnikov DV, Kuzin AA, et al. Assessment of post-vaccination collective immunity against new coronavirus infection (COVID-19)

- among servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):267–276. (In Russ.)

2. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Butsenko SA. Results of the work of the Research Institute of Problems of new coronavirus infection of the Military Medical Academy for 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. (In Russ.)
3. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, Ivchenko EV. Experience of military medicine in the fight against a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(7):699–706. (In Russ.)
4. Kryukov EV, Trishkin DV, Ivanov AM, et al. Epidemiological study of collective immunity against a new coronavirus infection among different groups of military personnel. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):661–668. (In Russ.)
5. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of coronavirus SARS-COV-2 infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;2(74):187–198. (In Russ.)
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Bilichenko TN. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 (research review). *Medical Review*. 2021;(5):237–244. (In Russ.)
9. Channappanavar R, Fehr A, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
10. Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185–194. DOI: 10.1002/jmv.20255
11. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

## ОБ АВТОРАХ

**\*Олег Вячеславович Протасов**, канд. мед. наук, подполковник мед. службы старший научный сотрудник НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 8452-9089; Author ID: 881632; e-mail: olegprotasov025@gmail.com

**Анна Владимировна Болехан**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЛ (лекарственной и экологической токсикологии) НИО (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1301-348X>; eLibrary SPIN: 5182-8600; Author ID: 572884; e-mail: a.bolekhan@gmail.com

**Лейла Гусейновна Аржавкина**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-874X>; eLibrary SPIN: 8359-4200; Author ID: 881269; e-mail: vanadzor\_@rambler.ru

**Елена Геннадиевна Богданова**, канд. биол. наук, научный сотрудник НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; eLibrary SPIN: 7726-8614; Author ID: 881510; e-mail: belena-san@bk.ru

**Александр Алексеевич Чугунов**, адъюнкт при 1 кафедре (терапии усовершенствования врачей); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; eLibrary SPIN: 3839-7619; Author ID: 1077745; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Oleg V. Protasov**, M.D., Ph.D. (Medicine), Lieutenant Colonel of Medical Service, Senior Researcher of the Research Laboratory (Military Therapy) Scientific Department (experimental medicine) of the Research Center; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 8452-9089; Author ID: 881632; e-mail: olegprotasov025@gmail.com

**Anna V. Bolekhan**, Ph.D. (Biology), Senior Researcher of the Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology) Scientific Department (experimental medicine) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1301-348X>; eLibrary SPIN: 5182-8600; Author ID: 572884; e-mail: a.bolekhan@gmail.com

**Layla H. Arzhavkina**, Ph.D. (Biology), Senior Researcher of the Research Laboratory (Military Therapy) Scientific Department (experimental medicine) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-874X>; eLibrary SPIN: 8359-4200; Author ID: 881269; e-mail: vanadzor\_@rambler.ru

**Elena G. Bogdanova**, Ph. D. (Biology), Researcher of the Research Laboratory (Military Therapy) Scientific Department (experimental medicine) of the Research Center; eLibrary SPIN: 7726-8614; Author ID: 881510; e-mail: belena-san@bk.ru

**Alexandr A. Chugunov**, adjunct at the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; eLibrary SPIN: 3839-7619; Author ID: 1077745; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru