

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

¹Микутин А.В., ²Сагакянц А.Б., ²Ушакова Н.Д., ^{1,3}Коробка Р.В., ¹Колодяжный Е.И.

¹Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (РОКБ), Ростов-на-Дону;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: sagakyancab@rnioi.ru;

³ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, кафедра реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, Ростов-на-Дону

Цель работы – исследовать цитокиновый профиль крови пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне онкологического заболевания или коронавирусной инфекции. Методом мультиплексного ИФА определяли содержание G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-17, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNF- α в плазме крови пациентов с ОРДС, ассоциированным с онкологическим заболеванием или коронавирусной инфекцией. При ОРДС у онкологических больных выявлено увеличение всех определяемых цитокинов, особенно IL-6, IL-2 и TNF- α , содержание которых было выше соответственно в 99, 15 и 10 раз. Содержание MIP-1b, MCP-1 и IL-8 было на 375%, 355% и 267% больше контрольных значений. Показано увеличение на 168% содержания INF- γ , IL-4 на 350%, IL-10 – на 380%, а IL-13 – на 67%. Для цитокинового паттерна плазмы крови пациентов с ОРДС, ассоциированным с SARS-CoV-2, характерно значительно более выраженное увеличение концентрации таких цитокинов, как: IL-6 – в 329 раз, IL-2 – в 30 раз, TNF- α – в 25 раз, а IL-8 – в 10 раз. Концентрация хемокинов MIP-1b и MCP-1 была выше контрольных значений соответственно на 679% и 452%, а INF- γ – на 286%. Обнаружено увеличение на 650%, 150% и 111% концентрации соответственно IL-4, IL-10 и IL-13. Выявленные особенности цитокинового паттерна плазмы крови больных с ОРДС с онкологическим заболеванием или коронавирусной инфекцией могут рассматриваться как потенциальные диагностические биомаркеры.

Ключевые слова: цитокины, острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый профиль, онкологические заболевания, коронавирусная инфекция.

CYTOKINE PROFILE OF THE BLOOD OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

¹Mikutin A.V., ²Sagakyants A.B., ²Ushakova N.D., ^{1,3}Korobka R.V., ¹Kolodyazhny E.I.

¹State Budgetary Institution of the Rostov Region «Rostov Regional Clinical Hospital» (ROCH), Rostov-on-Don;

²National Medical Research Oncology Center, Rostov-on-Don, e-mail: sagakyancab@rnioi.ru;

³Rostov State Medical University, department of reconstructive, cardiovascular, thoracic, maxillofacial surgery and transplantology, Rostov-on-Don

The aim of the work is to investigate the cytokine profile of the blood of patients with acute respiratory distress syndrome against the background of cancer or coronavirus infection. The content of G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13 was determined by multiplex ELISA IL-17, MCP-1 (MCAF), MIP-1b, TNF- α in the blood plasma of patients with ARDS associated with cancer or coronavirus infection. In ARDS, cancer patients showed an increase in all detectable cytokines, especially IL-6, IL-2 and TNF- α , the content of which was 99, 15 and 10 times higher, respectively. The content of MIP-1b, MCP-1 and IL-8 was 375%, 355% and 267% higher than the control levels. An increase of 168% in the content of INF- γ , IL-4 by 350%, IL-10 by 380%, and IL-13 by 67% was shown. The cytokine pattern of the blood plasma of patients with ARDS associated with SARS-CoV-2 is characterized by a significantly more pronounced increase in the concentration of such cytokines as: IL-6 - 329 times, IL-2 - 30 times, TNF- α - 25 times, and in the case of IL-8 – 10 times. The concentration of chemokine MIP-1b and MCP-1 was higher than the control ones by 679% and 452%, respectively, and INF- γ - by 286%. An increase of 650%, 150% and 111% in the concentration of IL-4, IL-10 and IL-13, respectively, was found. The revealed features of the cytokine pattern of the blood plasma of patients with ARDS in patients with cancer or coronavirus infection can be considered as potential diagnostic biomarkers.

Keywords: cytokines, acute respiratory distress syndrome, cytokine profile, oncological diseases, coronavirus infection.

Развитие большинства патологических состояний в организме человека сопровождается закономерным изменением антигенного гомеостаза, результатом чего является активация эффекторных и регуляторных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Проявлением повышения активности иммунной системы (ИС) является реализация воспаления, которое в случае его благополучного разрешения приводит к восстановлению структурно-функциональной целостности и выздоровлению организма. В противном случае при гипо- или гиперактивности ИС, неадекватности ее работы воспаление само является одним из важнейших патогенетических факторов. Причем как хронический вариант, так и гипревоспалительный вариант реализации защитной реакции ассоциированы с отдельными видами заболеваний: первый – с онкологическими, а второй – прежде всего с инфекционными [1, с. 29–36].

Важная роль в реализации адекватного воспаления, физиологической работы ИС отводится цитокинам – гетерогенной группе веществ, высвобождаемых в условиях активации соматическими клетками, главным образом иммунокомпетентными клетками (ИКК). Нанопикомолярные концентрации данных биорегуляторов обуславливают гуморальную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий, определяют активность клеток, их способность к пролиферации, дифференцировке, выживаемость или апоптоз [2, с. 18]. Значительное превышение их физиологического уровня в крови ассоциировано с развитием системного цитокинового ответа (цитокинового шторма) организма на воздействие, прежде всего, инфекционной природы [3].

Важно отметить, что сохранение гомеостаза организма в условиях развития иммунного ответа предполагает достижение равновесного состояния отдельных функциональных групп цитокинов с противоположным действием [4]. Любой дисбаланс цитокинового ответа лежит в основе неблагоприятного развития заболеваний, в частности вирусной инфекции [2, с. 20–21; 4].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (ОДН) (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани [5]. ОРДС – одна из ведущих причин смертности в отделении интенсивной терапии: достигает, по разным данным, от 30 до 40% [6].

Попытки выявления более однородных групп в общей популяции ОРДС – один из возможных подходов к определению методов диагностики и лечения данного заболевания [7]. Отмечены особая роль в патогенезе ОРДС разнообразных медиаторов и их сложные

многоуровневые взаимодействия, в том числе это относится и к цитокинам. Показано, что изменения в цитокиновом статусе, выражающиеся в «синдроме выброса цитокинов» и отражающие дисрегуляцию ИС при ответе на различные антигенные стимулы, сопровождают развитие ОРДС и являются одним из факторов возникновения полиорганной недостаточности и гибели пациентов [8, 9].

У 3/4 пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-19, а также у 1/3 госпитализированных пациентов с COVID-19 развивается ОРДС. Разработанные подходы к иммунопатогенезу SARS-CoV-2 инфекции позволили сформировать способы иммунотерапии заболевания [10]. Предполагается, что одним из ведущих факторов ОРДС при SARS-CoV-2 является индукция цитокинового шторма, сопровождающегося выбросом избыточного количества провоспалительных цитокинов, главным образом IL-6 и TNF- α , что в дальнейшем вызывает обширное повреждение тканей, полиорганную дисфункцию и смерть пациента [11–13].

Еще одной уязвимой группой пациентов с высокой вероятностью развития ОРДС являются больные с различными злокачественными новообразованиями [14]. Не вызывает сомнения вовлеченность цитокинов в патогенез злокачественных опухолей различной локализации [15], а дисфункция регуляторных механизмов ИС у данных больных может вносить вклад в развитие ОРДС. Возникающая органная дисфункция после ОРДС обуславливает необходимость осторожно проводить специфическое лечение основного заболевания (вплоть до его прекращения). В рассматриваемом случае стратегия лечения ОРДС у данной группы больных в значительной степени базируется на основе общих представлений. В связи с этим актуальными являются исследования, посвященные уникальным проблемам онкологических больных с развившимся ОРДС [16].

Таким образом, дисфункция цитокиновой системы регуляции может рассматриваться как один из общих патогенетических механизмов развития ОРДС при заболеваниях инфекционной природы, а также при онкологической патологии. Для более глубокого понимания патофизиологии заболевания и возможности разработки терапевтических подходов, специфичных для этиологии, необходима комплексная оценка, в том числе и цитокинового профиля крови, с целью выявления вариаций между различными группами больных с ОРДС и внутри них. В связи с этим целью работы являлось исследование цитокинового профиля плазмы крови пациентов с ОРДС на фоне онкологического заболевания или коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

В проведенное исследование было включено 80 образцов плазмы крови (ПК), которые были распределены на следующие группы: группа 1 – контрольная, включающая 24 ПК

условно здоровых доноров; группа 2 – 30 образцов ПК больных ОРДС с онкологическими заболеваниями; группа 3 – 26 образцов плазмы крови больных с ОРДС, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Возраст здоровых доноров и больных варьировал от 55 до 80 лет. Все пациенты подписали информированное согласие. *Критерии включения:* диагностированный ОРДС-синдром согласно Берлинским критериям; легочный субфенотип ОРДС; возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие. *Критерии исключения:* наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятие решения об участии в исследовании пациентом; возраст младше 18 лет; отсутствие информированного согласия.

ПК получали стандартным образом, аликвотировали и хранили при температуре -80°C до проведения анализа. Наличие гемолиза ПК являлось основанием для исключения из исследования. Содержание цитокинов определяли методом мультиплексного варианта ИФА с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine Assays, 17-Plex Panel (Bio-Rad, USA) согласно инструкции производителя. Учет полученных результатов проводили с использованием системы мультиплексного анализа Luminex 200 Analyser, с ПО Bio-Plex Manager Software, Bio-Rad (USA). На этапах постановки анализа использовали промывающее устройство Bio-Plex Pro II Wash Station, Bio-Rad (USA). Результаты выражали в пг/мл.

В STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США) методом Шапиро–Уилка оценивали тип распределения показателей. С учетом того, что в нашей работе распределение полученных данных не соответствовало нормальному, они представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25-го и 75-го перцентилей. Уровень значимости отличий между выборками проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Принимая во внимание ключевую роль дисфункции цитокиновой сети в индукции воспаления и канцерогенеза, мы попытались оценить особенности данной сети у больных с ОРДС, ассоциированным с SARS-CoV-2 или онкологическим заболеванием.

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Анализ полученных результатов в группе онкологических больных с ОРДС позволил выявить значимое увеличение по сравнению с контролем всех определяемых цитокинов, причем наибольшее увеличение концентрации оказалось характерным для провоспалительных – IL-6, IL-2 и TNF- α , содержание которых было выше соответственно в 99, 15 и 10 раз, $p < 0,05$ (табл. 1).

Ожидаемым явилось и обнаружение выраженного увеличения содержания в плазме крови больных данной группы определяемых цитокинов-хемоаттрактантов,

обуславливающих аккумуляцию в легочной ткани клеток прежде всего врожденного иммунитета – нейтрофилов и моноцитов, определяющих характер дальнейшего развития воспалительной реакции. Обнаружено, что концентрация макрофагального воспалительного белка 1-b (MIP-1b) у больных данной группы была выше на 375% по сравнению со значениями показателя в плазме крови контрольной группы, а содержание моноцитарного белка хемоаттрактанта-1 (MCP-1) в образцах больных раком легкого с ОРДС – на 355% по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ (табл. 1). На этом фоне выявлено увеличение концентрации другого хемокина, определяющего инфильтрацию легочной ткани нейтрофилами, – IL-8, содержание которого в образцах больных группы 2 оказалось выше контрольных значений на 267%, $p < 0,05$ (табл. 1). Кроме того, обнаружено увеличение на 168% содержания INF- γ , $p < 0,05$. Учитывая функциональную роль данной молекулы, можно с определенной вероятностью говорить о запуске процессов активации клеток адаптивного иммунитета с цитотоксическими свойствами.

Полученные в ходе проведенного исследования результаты согласуются с данными литературы, которые указывают на увеличение как на локальном, так и на системном уровне (в сыворотке, плазме крови) концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов у онкологических больных как на стадии инициации, так и при прогрессировании злокачественных новообразований [15, 17, 18].

Таблица 1

Цитокиновый профиль плазмы крови в группах обследованных, Me [LQ;UQ] пг/мл

	Контроль, Группа 1	ОРДС онкология Группа 2	ОРДС COVID 19 Группа 3	Уровень значимости отличий между группами, p
INF- γ	2,2 (1,7;3,4)	5,9 ¹ (4,5;6,8)	8,5 ^{1,2} (7,3;11,3)	$p_{2-1}=0,0012$ $p_{3-1}=0,0007$ $p_{3-2}=0,009$
IL-2	0,3 (0,1;1,1)	4,5 ¹ (3,7;5,3)	9,1 ^{1,2} (8,3;10,7)	$p_{2-1}=0,0004$ $p_{3-1}=0,0001$ $p_{3-2}=0,008$
IL-6	1,3 (1,1;1,9)	128,6 ¹ (71,1;186,1)	427,3 ^{1,2} (237,2;566,8)	$p_{2-1}=0,0002$ $p_{3-1}=0,00005$ $p_{3-2}=0,0035$
IL-8	2,1 (1,8;3,3)	7,7 ¹ (6,6;11,2)	20,8 ^{1,2} (18,8;30,1)	$p_{2-1}=0,0073$ $p_{3-1}=0,0001$ $p_{3-2}=0,0068$
TNF- α	1,4 (0,8;2,2)	14,7 ¹ (13,1;16,5)	35,1 ^{1,2} (29,2;36)	$p_{2-1}=0,034$ $p_{3-1}=0,013$ $p_{3-2}=0,017$
MCP-1 (MCAF)	6,9 (5,4;8,3)	31,4 ¹ (28,9;46,9)	38,1 ¹ (37,2;76,8)	$p_{2-1}=0,002$ $p_{3-1}=0,003$ $p_{3-2}=0,57$
MIP-1b	2,8 (2,3;3,8)	13,3 ¹ (9,3;17,4)	21,8 ^{1,2} (18,2;24,6)	$p_{2-1}=0,0035$ $p_{3-1}=0,0012$

				$p_{3-2}=0,027$
IL-4	0,2 (0,1;0,6)	0,9¹ (0,8;1,1)	1,5^{1,2} (1,4;2,8)	$p_{2-1}=0,0004$ $p_{3-1}=0,0027$ $p_{3-2}=0,013$
IL-10	5,0 (4,7;6,3)	24,0¹ (17,3;26,8)	12,6^{1,2} (9,3;13,4)	$p_{2-1}=0,016$ $p_{3-1}=0,021$ $p_{3-2}=0,01$
IL-13	0,9 (0,5;1,2)	1,5¹ (1,2;2,3)	1,9¹ (1,7;2,5)	$p_{2-1}=0,028$ $p_{3-1}=0,017$ $p_{3-2}=0,09$

Помимо выраженного увеличения провоспалительных цитокинов, указывающего на реализуемое воспаление, нарушение проницаемости эндотелия сосудов и усиление миграционной активности ИКК, в плазме крови онкологических больных с ОРДС обнаружено изменение содержания противовоспалительных цитокинов, направленное на достижение гомеостаза иммунной системы – стремление подавления избыточной активации в ответ на изменение антигенного гомеостаза в условиях развития патологического процесса. В частности, наблюдается увеличение концентрации всех определяемых противовоспалительных цитокинов. Так, содержание IL-10 в ПК больных группы 2 оказалось выше контрольных на 380%, IL-4 – на 350%, а IL-13 – на 67%, $p<0,05$ (табл. 1).

Отличительной особенностью цитокинового паттерна ПК больных 3-й группы является значительно более выраженное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов. Так, содержание IL-6 в 329 раз превышало контрольные значения и в 3,3 раза – значения в группе 2, $p<0,05$ (табл. 1). Показано увеличение концентрации IL-2 в ПК больных 3-й группы по сравнению с контролем в 30 раз, а в случае сравнения со значениями группы 2 – в 2 раза, $p<0,05$ (табл. 1). Еще одним цитокином, концентрация которого значимо превышала соответствующие значения как контрольной группы (в 25 раз), так и группы онкологических больных с ОРДС – в 2,4 раза, является TNF- α , $p<0,05$ (табл. 1). Кроме того, в образцах 3-й группы выявлено повышение содержания IL-8, которое оказалось больше значений контрольной группы в 10 раз, а также в 2,7 раза превышало значения группы онкологических больных с ОРДС, $p<0,05$ (табл. 1).

В результате проведенного исследования выявлено, что концентрация хемокина MIP-1b у больных 3-й группы была выше на 679% по сравнению с значениями показателя в плазме крови контрольной группы, а также превышала на 64% значения показателя во 2-й группе, $p<0,05$ (табл. 1). Кроме того, отмечено увеличение содержания хемоаттрактанта MCP-1 в образцах данной группы на 452% по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), но при этом значимых отличий от значений данного показателя в группе 2 не выявлено. На фоне отмеченных изменений показано увеличение концентрации INF- γ как по сравнению с контрольной группой – превышение на 286%, так и по сравнению с группой 2 – больше на

44%, $p < 0,05$ (табл. 1).

Закономерным ответом на массивированный выброс провоспалительных цитокинов является увеличение содержания в плазме крови и их антагонистов – цитокинов с противовоспалительными свойствами. По сравнению с показателями в образцах контрольной группы обнаружено увеличение на 650%, 150% и 111% концентрации соответственно IL-4, IL-10 и IL-13, $p < 0,05$ (табл. 1). Следует обратить внимание на тот факт, что для IL-4 у больных 3-й группы показано превышение его содержания по сравнению с показателями онкологических больных с ОРДС (группа 2) на 67%, а для IL-10 выявлено снижение содержания на 48% по сравнению со значениями группы 2: 12,6 (9,3;13,4) против 24,0 (17,3;26,8), $p < 0,05$, в то время как в случае IL-13 значимых отличий не выявлено (табл. 1).

В соответствии с имеющимися представлениями, гетерогенное микроокружение опухоли обуславливает продукцию различных цитокинов, которые могут ингибировать развитие опухоли или, наоборот, обуславливают развитие хронического воспаления, поддерживающего рост опухоли как аутокринным, так и паракринным образом, что, в целом, связывают с неблагоприятными исходами рака [15].

Принято считать, что провоспалительные цитокины (например, IL-1, IL-6, TNF), как правило, способствуют развитию опухоли, в то время как противовоспалительные (IL-10 и TGF- β) цитокины, наоборот, препятствуют развитию и росту опухоли. Показано, что эти регуляторы могут воздействовать на микроокружение опухоли, вызывая отклонение от противоопухолевого иммунного ответа и метастазирование [18].

Заслуживает внимания точка зрения, в соответствии с которой при опухолевом росте формируется своеобразный цитокиновый паттерн, сопряженный с одновременным проявлением иммуностимуляции и иммуносупрессии [15]. Результатом является вызванная опухолью иммунная стимуляция, опосредующая иммуноредактирование, с одновременной первоначально местной, а на более поздних стадиях – системной (генерализованной) иммуносупрессией, защищающей раковые клетки [15]. Показано, что цитокиновый хаос – один из основных компонентов иммуносупрессивной среды при опухолях [18].

В результате проведенного исследования обнаружено, что у онкологических больных наблюдается выраженное увеличение содержания всех определяемых функциональных групп цитокинов: провоспалительных, хемокинов и хемоаттрактантов, противовоспалительных молекул. Обращает на себя внимание превалирование активационных цитокинов, способствующих реализации воспаления, изменению целостности эндотелия сосудов с увеличением их проницаемости не только для плазмы крови, способствующей активной экстравазации иммунокомпетентных клеток в ткань легкого и их последующей активации. Несмотря на наблюдаемое увеличение содержания противовоспалительных цитокинов, их

количество не может считаться адекватным для сдерживания активного воспалительного процесса, что может служить отражением дисбаланса в системе цитокиновой регуляции. Обозначенные особенности цитокинового паттерна у онкологических больных в совокупности могут вносить определенный вклад и способствовать развитию ОРДС с увеличением вероятности гибели пациента.

Полученные в работе результаты согласуются с данными литературы, согласно которым возникновение ОРДС после перенесенного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, сопровождается резким увеличением содержания провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-2, TNF- α , INF- γ), а также важнейших хемоаттрактантов – IL-8, MCP-1, MIP-1b, обуславливающих накопление эффекторных клеток врожденного и на более поздних этапах – адаптивного иммунитета в легочной ткани. Реализация функциональной активности последних, направленная на элиминацию поврежденных вирусом клеток, сопровождается новой волной выброса цитокинов, которые потенцируют гиперактивность активированных клеток, повреждающих функциональную ткань легких, что и вызывает развитие ОРДС. На этом фоне формируется и дисбаланс цитокиновой регуляции – несмотря на то, что наблюдается увеличение содержания противовоспалительных цитокинов, их уровень изменяется не столь значительно, что и обуславливает возможность реализации деструктивных процессов со стороны ИКК.

Согласно имеющимся представлениям, ранняя фаза ОРДС ассоциируется с усилением образования различных цитокинов, в частности TNF- α , IL-1 β и IL-8, повышенное содержание которых выявляется, прежде всего, в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), причем их концентрация, в частности TNF- α , в крови больных с сепсисом коррелирует с выраженностью повреждения легочной ткани, что позволяет говорить о возможности использования данных показателей как факторов прогноза развития ОРДС [8].

Наблюдаемое во все фазы ОРДС повышение количества ИКК также является результатом воздействия на них цитокинов – хемоаттрактантов. При ОРДС выявлено повышение IL-8 и ENA-78, а также MCP-1 и MIP-1a/b, приводящих к накоплению в воспалительном очаге соответственно нейтрофилов и моноцитов [8].

Обращает на себя внимание тот факт, что более высокий уровень летальности наблюдался в группе пациентов с ОРДС, у которых в БАЛ было снижено содержание IL-10 и IL-1Ra. Это предполагает функциональную несостоятельность противовоспалительного ответа, возникающую на ранних этапах развития ОРДС, что может отражать более выраженное повреждение ткани легких и худший прогноз [8].

Особым маркером может выступать IL-6, для которого характерна роль модулятора, чем, собственно, про- или противовоспалительного цитокина – он способен подавлять

образование TNF- α и IL-1, стимулируя при этом синтез некоторых белков острой фазы воспаления [8, 9].

Следует обратить внимание на тот факт, что каскад взаимодействий рассматриваемых цитокинов, высвобождаемых как в случае хронического воспаления (онкологические заболевания), так и в случае острого воспалительного ответа (инфекция SARS-CoV-2), не является ни линейным, ни однородным. Хотя их количественные уровни могут указывать на серьезность ответа, это не всегда подразумевает патологический ответ. Такое сложное взаимодействие иллюстрирует ограниченные возможности вмешательства в воспалительный ответ путем воздействия на отдельные медиаторы в различные моменты времени, которые, однако, необходимо учитывать при организации помощи пациентам с ОРДС различных групп [9, 19, 20].

Заключение

Можно заключить, что цитокинам отводится важная роль в патогенезе ОРДС. Особенностью цитокинового паттерна плазмы крови больных с ОРДС у пациентов с онкологическими заболеваниями являются высокие концентрации таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-2, TNF- α , MIP-1b, MCP-1 и IL-8, а также противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4.

Цитокиновый паттерн крови больных с ОРДС у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, отличался более резким увеличением содержания IL-6, IL-2, TNF- α , IL-8, MIP-1b и IL-4, в то время как концентрация IL-10, хотя и превышала контрольные значения, но оказалась ниже показателей у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Обозначенные особенности цитокинового паттерна плазмы крови больных с ОРДС могут рассматриваться как потенциальные диагностические биомаркеры.

Список литературы

1. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А. Наука об иммунитете – современные тренды. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 784 с.
2. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. М.: Фолиант, 2018. 512 с.
3. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 1. С. 84-95. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-84–95.
4. Костюк С.А., Самирский В.В., Горбич Ю.Л., Анисько Л.А., Полуян О.С. Цитокиновый шторм при COVID-19 // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. № 1. С. 41-52.

5. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Солодов А.А. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома // *Анестезиология и реаниматология*. 2020. № 2. С. 5-39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215.
6. Parcha V., Kalra R., Bhatt S. P., Berra L., Arora G., Arora P. Trends and geographic variation in acute respiratory failure and ARDS mortality in the United States // *Chest*. 2021. Vol. 159. Is. 4. P. 1460-1472. DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.042.
7. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS // *Medical Journal of Australia*. 2020. Vol. 213. Is. 2. P. 54-56. DOI: 10.5694/mja2.50674.
8. Павлов К.А., Дубова Е.А., Мишнёв О.Д., Щёголев А.И. Медиаторные взаимодействия при остром респираторном дистресс-синдроме // *Общая реаниматология*. 2007. № III. С. 5-6.
9. Behrens E.M., Koretzky G.A. Cytokine Storm Syndrome // *Arthritis & Rheumatolog*. 2017. Vol. 69. Is. 6. P. 1135-1143. DOI: 10.1002/art.40071.
10. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12. № 4. С. 7-22. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22.
11. Yang L., Xie X., Tu Z., et al. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19 // *Signal Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6. Is. 1. P. 255.
12. Kim J.S., Lee J.Y., Yang J.W., et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 // *Theranostics*. 2021. Vol. 11. Is. 1. P. 316-329.
13. Jiménez D., Arias M.T. Immunouniverse of SARSCoV-2 // *Immunological Medicine*. 2022. Vol. 45. Is. 4. P. 186-224. DOI: 10.1080/25785826.2022.2066251.
14. Valihrach L., Androvic P., Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy // *Molecular Aspects of Medicine*. 2020. Vol. 72. P. 100825. DOI: 10.1016/j.mam.2019.10.002.
15. Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023. Т. 43. № 2. С. 15-28. DOI: 10.18699/SSMJ20230202.
16. Kit O.I., Pushkin A.A., Alliluyev I.A., Timoshkina N.N., Gvaldin D.Y., Rostorguev E.E., Kuznetsova N.S. Differential expression of microRNAs targeting genes associated with the development of high-grade gliomas // *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2022. Vol. 23. Is. 1. P. 1-9. DOI: 10.1186/s43042-022-00245-5.
17. Turano M., Cammarota F., Duraturo F., Izzo P., de Rosa M. A potential role of IL-6/IL-6R in

the development and management of colon cancer // Membranes (Basel). 2021. Vol. 11. P. 312. DOI: 10.3390/membranes11050312.

18. Агаев Т., Титерина Е.К., Хорева М.В., Ганковская Л.В. Роль цитокинов при гепатоцеллюлярной карциноме // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24. № 5. С. 889-902. DOI: 10.15789/1563-0625-ROC-2512.

19. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome // Semin Respir Crit Care Med 2019. Vol. 40. P. 31-39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996.

20. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a «Cytokine Storm» Relevant to COVID-19? // JAMA Intern Med. 2020. Vol. 180. Is. 9. P. 1152-1154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.