

УДК 616.1

https://doi.org/10.33619/2414-2948/90/37

СОСТОЯНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖИТЕЛЕЙ КЫРГЫЗСТАНА С НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ДО НАЧАЛА И ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

©**Токтогулова Н. А.**, ORCID: 0000-0002-8976-1636, SPIN-код: 6998-7300, канд. мед. наук,
Киргизско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, t.nur30@mail.ru
©**Гасанов Р. Ф.**, ORCID: 0000-0002-2212-4464, SPIN-код: 5722-5430, Киргизско-Российский
славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, gasanovrafiz@gmail.com

STATE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES RESIDENTS OF KYRGYZSTAN WITH IMPAIRED FAT METABOLISM BEFORE AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC

©**Toktogulova N.**, ORCID: 0000-0002-8976-1636, SPIN-code: 6998-7300, M.D.,
Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, t.nur30@mail.ru
©**Gasanov R.**, ORCID: 0000-0002-2212-4464, SPIN-code: 5722-5430,
Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, gasanovrafiz@gmail.com

Аннотация. Исследования, посвященные изучению роли нарушения жирового обмена в прогрессировании таких жизненно опасных состояний, как инфаркты, острое нарушение мозгового кровообращения и сахарный диабет, актуализировались в период новой коронавирусной инфекции. COVID-19 представляет собой инфекционное заболевание, характеризующаяся нарушением процессов системы иммунитета, выработкой большого количества провоспалительных цитокинов с полиорганным поражением. Статья посвящена изучению проблемы нарушения липидного спектра у больных, перенесших COVID-19 с позиции прогрессирования хронического воспаления и изменения цитокинового статуса. Нами были отобраны и изучены результаты анализов 473 627 респондентов в период с 2010 по 2022 гг. Рассматривались 2 условные группы: до пандемии COVID-19 и во время пандемии. Был проведен сравнительный анализ уровней общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП. В статье раскрывается актуальная проблема влияния коронавирусной инфекции на риски сердечно-сосудистой системы.

Abstract. Studies on the role of lipid metabolism disorders in the progression of such life-threatening conditions as heart attacks, acute cerebrovascular accident and diabetes mellitus have been updated during the period of a new coronavirus infection. COVID-19 is an infectious disease characterized by impaired immune system processes, the production of a large number of pro-inflammatory cytokines with multiple organ damage. The article is devoted to the study of the problem of lipid spectrum disorders in patients after COVID-19 from the standpoint of the progression of chronic inflammation and changes in the cytokine status. We selected and studied the results of analyzes of 473,627 respondents in the period from 2010 to 2022. Two conditional groups were considered: before the COVID-19 pandemic and during the pandemic. A comparative analysis of the levels of total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL was carried out. The article reveals the actual problem of the impact of coronavirus infection on the risks of the cardiovascular system.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, жировой обмен, COVID-19, интерлейкин-6,



интерлейкин-10, общий холестерин, липидный спектр.

Keywords: SARS-CoV-2, fat metabolism, COVID-19, interleukin-6, interleukin-10, total cholesterol, lipid spectrum.

Инфекция COVID-19 — одна из самых актуальных проблем современной медицины [1]. COVID-19 — системное инфекционное заболевание, характеризующееся нарушением процессов, регулирующих деятельность иммунной системы, выбросом значительного числа провоспалительных цитокинов с поражением различных органов и систем человека [2, 3]. Несмотря на прогресс, достигнутый в отношении понимания патофизиологических механизмов развития инфекции, очень трудно спрогнозировать тяжесть течения и последствия данного заболевания [4].

Доказано, что на тяжесть течения и неблагоприятный клинический исход COVID-19 влияет ожирение. По данным группы ученых из Москвы, при снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л риск летального исхода повышается в 1,7 раза. При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от уровня ХС ЛНП найдено, что выживаемость пациентов с уровнем показателя <2,45 ммоль/л достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем ХС ЛНП $\geq 2,45$ ммоль/л [5].

В настоящее время есть множество версий о том, что влияет на тяжесть течения COVID-19, однако ученые из Новосибирска в своем исследовании доказывают, что пациенты из группы тяжелого течения COVID-19 имеют более высокие показатели ИМТ, более низкие показатели ЛПВП. Относительный риск развития тяжелого течения COVID-19 связан с низким показателем ХС ЛВП [6, 7].

Рядом зарубежных и отечественных авторов было предложено рассматривать интерлейкины (ИЛ) как маркеры прогноза тяжелого течения инфекции [8]. Интерлейкин-6 — это мультифункциональный цитокин, обладающий множественным действием на организм, его роль заключается в участии в воспалительных процессах, иммунной защите и кроветворении [9].

В продукции ИЛ-6 участвует ряд клеточных типов: моноциты, лимфоциты, фибробласты [10]. Особо интересна его функция в качестве инициатора цитокинового шторма при COVID-19, поскольку существует определенная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и тяжестью течения инфекции [11]. Важно знать, что избыточная продукция ИЛ-6, приводит к нарушению функции всех органов и систем организма [12, 13].

В данное время скопилось много сведений о повышении уровня провоспалительных цитокинов и снижении противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 у больных с нарушениями жирового обмена. Активация провоспалительных цитокинов через сложный каскад реакций играет важную роль в долгосрочном исходе многих заболеваний. Выявлено, что новая коронавирусная инфекция ухудшает течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, неотъемлемой частью которых является дислипидемия.

Проведя подробный анализ изученной литературы, мы пришли к выводу о том, что нет достоверного результата исследования о влиянии коронавирусной инфекции на липидный спектр. В основу нашей статьи были взяты данные, включающие в себя результаты анализов: ИЛ-6, ИЛ-10, ХС, ЛПНП, ЛНВП, ТГ, почти полу миллиона респондентов (жители Киргизской Республики) из разных областей и разной возрастной категории. Изучить показатели про- и противовоспалительных цитокинов у людей с нарушением липидного обмена до пандемии коронавирусной инфекции и во время нее.

Материалы и методы

Было проанализировано и обработано 473 627 результатов анализов людей старше 18 лет за период с 2010 г. по 2022 г., средний возраст респондентов составил $52 \pm 0,96$ года, мужчин — 223 553 человека, женщин — 250 074 человека. Результаты анализов включали в себя: общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, интерлейкин-6, интерлейкин-10.

Изучались 2 группы: контрольная группа, прошедшие обследование до пандемии COVID-19 — 236 813 человек (Рисунок 1), основная группа, прошедшие обследование во время пандемии COVID-19 (с марта 2020 г. по апрель 2022 г.) — 236 814 человек (Рисунок 2).

Данные были обработаны в программе SPSS 16.0 (nonparametric test, критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона) и MS Excel 2018, с расчетом относительного риска (с 95% ДИ).

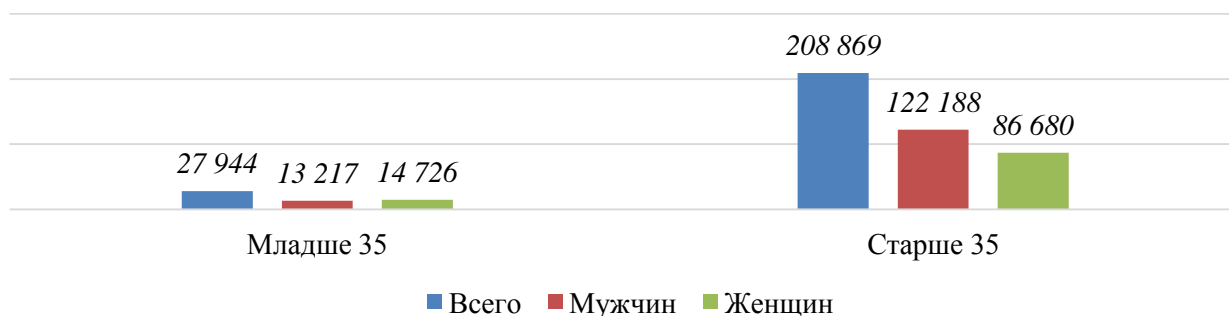


Рисунок 1. Распределение респондентов по полу и возрасту группы, сдавших анализы до пандемии (2010–2020 гг.)



Рисунок 2. Распределение респондентов по полу и возрасту группы, сдавших анализы во время пандемии (2010–2020 гг.)

Результаты и обсуждения

Уровень общего холестерина в период до и во время пандемии не имел статистически значимых отличий и был повышен у половины обследуемых. Что касается уровня триглицеридов в крови обследуемых, повышенный показатель был обнаружен у 19,4% (45 941 человек), проходивших обследование в период пандемии против 21,4% (50 678 человек) обследуемых в допандемийный период. Повышенный уровень ЛПНП в крови до пандемии был всего у 3,85% (3 160 человек), в период пандемии этот показатель повысился в 20 раз (у 77% — 63 200 респондентов). Что касается уровня ЛПВП в крови, до пандемии всего у 3% (14 208) респондентов показатель был снижен, а в период пандемии COVID-19 лишь у 14% (155 человек) показатель находился в пределах нормы, у остальных 86% (203 660 человек) уровень ЛПВП был снижен.

С появлением в нашей жизни коронавирусной инфекции заметно снизилось и количество обследуемых на уровень цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10). До пандемии обследование на ИЛ-10 проходили 205 222 человека, повышенный уровень был обнаружен у 19% (38 992 человека), а в период пандемии всего 50 536 человек, повышенный уровень всего у 6% (3 032 человека). До пандемии количество обследованных на уровень ИЛ-6 составляло 179 978 человек (отклонение от референсных значений было обнаружено у 0,99%), а в период пандемии обследование прошли всего 61 571 человек, что в 3 раза ниже показателя в допандемийный период. Однако, несмотря на заметное снижение количества обследований, более чем у половины респондентов — 57% (8 004 человека) был обнаружен повышенный уровень ИЛ-6. Найдена прямая, сильная корреляция ($r=0,839$) между показателями ОХ и ИЛ-6. Как показано в Таблице, коэффициент относительного риска гиперлипидемии при нарушении цитокинового профиля во время пандемии составил 7,199 (95% ДИ 6,9–7,5).

Таблица

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК ГИПЕРЛИПИДЕМИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

	<i>Гиперлипидемия</i>	<i>Исхода нет</i>	<i>Всего</i>
Фактор риска есть	63 200	173 614	236 814
Фактор риска отсутствует	3 160	82 079	85 239
Всего	66 360	255 693	322 053
Абсолютный риск в основной группе (EER)			0,267
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)			0,037
Относительный риск (RR)			7,199
Стандартная ошибка относительного риска (S)			0,018
Нижняя граница 95% ДИ (CI)			6,952
Верхняя граница 95% ДИ (CI)			7,454
Снижение относительного риска (RRR)			6,199
Разность рисков (RD)			0,230
Число больных, которых необходимо вылечить (NNT)			4,352
Чувствительность (Se)			0,952
Специфичность (Sp)			0,321

Наиболее информативным и прогностическим показателем является цитокиновый индекс (соотношение ИЛ-6/ИЛ-10), увеличение которого выше 1,7 ассоциируется с риском развития системного воспаления. Мы произвели расчет ЦИ в 2 периода (до пандемии и во время нее), показатель до пандемии равен 1,6 (что говорит о том, что системного воспаления организма нет). Однако, показатель цитокинового индекса во время пандемии статистически значимо вырос в полтора раза и стал 4,6 (Рисунок 3).

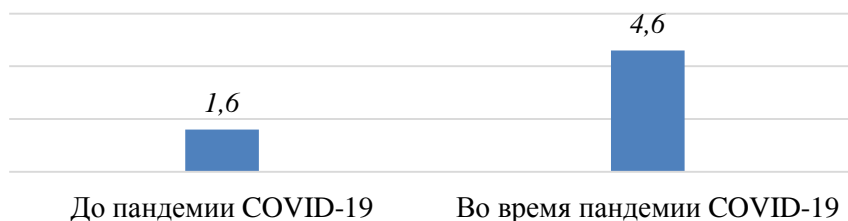


Рисунок 3. Показатель цитокинового индекса (ИЛ-6/ИЛ-10) до и во время пандемии, где ** $p<0,001$

Вывод

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 ухудшает состояние липидного спектра, проявляющийся повышением атерогенных и снижением антиатерогенных липопротеинов, которые прямо коррелируют с активацией провоспалительных цитокинов и повышают риск развития системного воспаления и сердечно-сосудистых событий.

Список литературы:

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis // Nature Reviews Endocrinology. 2019. V. 15. №5. P. 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
2. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Interleukin (IL-6) immunotherapy // Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2018. V. 10. №8. P. a028456. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>
3. Евдокимова Н. Е., Стрюкова Е. В., Маслацов Н. А., Худякова А. Д., Волкова М. В., Логвиненко И. И. Ассоциация параметров липидного профиля, индекса атерогенности плазмы, антропометрических показателей с тяжестью течения covid-19 у женщин г. Новосибирска // Атеросклероз. 2022. Т. 17. №4. С. 20-27. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-20-27>
4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // The lancet. 2020. V. 395. №10223. P. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. Abu-Farha M., Thanaraj T. A., Qaddoumi M. G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target // International journal of molecular sciences. 2020. V. 21. №10. P. 3544. <https://doi.org/10.3390/ijms21103544>
6. Арсентьева Н. А., Любимова Н. Е., Бацунов О. К., Коробова З. Р., Станевич О. В., Лебедева А. А., Тотолян А. А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. №2. С. 311-326. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2312>
7. Sorokin A. V., Karathanasis S. K., Yang Z. H., Freeman L., Kotani K., Remaley A. T. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches // The FASEB Journal. 2020. V. 34. №8. P. 9843. <https://doi.org/10.1096%2Ffj.202001451>
8. El Agha E., Moiseenko A., Kheirollahi V., De Langhe S., Crnkovic S., Kwapiszewska G., Bellusci S. Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis // Cell stem cell. 2017. V. 20. №2. P. 261-273. e3. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.10.004>
9. Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Сабиров И. С. Цитокины и артериальная жесткость на ранней стадии хронической болезни почек: взаимосвязь и прогностическая роль // Клиническая нефрология. 2018. №4. С. 25-32. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.4.25-32>
10. Тюляндина Е. В., Писков Д. А. Цитокиновый шторм: особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции. Литературный обзор // Устойчивое развитие науки и образования. 2019. №1. С. 256-260.
11. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Кривуша Е. Л., Никулина А. А. Патогенез covid-19 // Здоровье ребенка. 2020. Т. 15. №2. С. 133-144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
12. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины

и воспаление. 2004. Т. 3. №2. С. 16-22

13. Фомина Д. С., Потешкина Н. Г., Белоглазова И. П., Мутовина З. Ю., Самсонова И. В., Ковалевская Е. А., Лысенко М. А. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп // Пульмонология. 2020. Т. 30. №2. С. 164-172.

References:

1. Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>

2. Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2018). Interleukin (IL-6) immunotherapy. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(8), a028456. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>

3. Evdokimova, N. E., Stryukova, E. V., Maslatsov, N. A., Khudyakova, A. D., Volkova, M. V., & Logvinenko, I. I. (2022). Assotsiatsiya parametrov lipidnogo profilya, indeksa aterogennosti plazmy, antropometricheskikh pokazatelei s tyazhest'yu techeniya covid-19 u zhenshin g. Novosibirsk. *Ateroskleroz*, 17(4), 20-27. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-20-27>

4. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

5. Abu-Farha, M., Thanaraj, T. A., Qaddoumi, M. G., Hashem, A., Abubaker, J., & Al-Mulla, F. (2020). The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3544. <https://doi.org/10.3390/ijms21103544>

6. Arsent'eva, N. A., Lyubimova, N. E., Batsunov, O. K., Korobova, Z. R., Stanevich, O. V., Lebedeva, A. A., ... & Totolyan, A. A. (2021). Tsitokiny v plazme krovi bol'nykh COVID-19 v ostroi faze zabolevaniya i faze polnogo vyzdorovleniya. *Meditinskaya immunologiya*, 23(2), 311-326. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2312>

7. Sorokin, A. V., Karathanasis, S. K., Yang, Z. H., Freeman, L., Kotani, K., & Remaley, A. T. (2020). COVID-19—Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *The FASEB Journal*, 34(8), 9843. <https://doi.org/10.1096%2Ffj.202001451>

8. El Agha, E., Moiseenko, A., Kheirollahi, V., De Langhe, S., Crnkovic, S., Kwapiszewska, G., ... & Bellusci, S. (2017). Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis. *Cell stem cell*, 20(2), 261-273. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.10.004>

9. Murkamilov, I. T., Aitbaev, K. A., Fomin, V. V., Murkamilova, Zh. A., & Sabirov, I. S. (2018). Tsitokiny i arterial'naya zhestkost' na rannei stadii khronicheskoi bolezni pochek: vzaimosvyaz' i prognosticheskaya rol'. *Klinicheskaya nefrologiya*, (4), 25-32. (in Russian). <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.4.25-32>

10. Tyulyandina, E. V., & Piskov, D. A. (2019). Tsitokinovyi shtorm: osobennosti patogeneza, rol' v razvitii virusnoi infektsii. Literaturnyi obzor. *Ustoichivoe razvitie nauki i obrazovaniya*, (1), 256-260. (in Russian).

11. Abaturov, A. E., Agafonova, E. A., Krivusha, E. L., & Nikulina, A. A. (2020). Patogenez covid-19. *Zdorov'e rebenka*, 15(2), 133-144. (in Russian). <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>

12. Simbirtsev, A. S. (2004). Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii. *Tsitokiny i vospalenie*, 3(2), 16-22. (in Russian).

13. Fomina, D. S., Poteshkina, N. G., Beloglazova, I. P., Mutovina, Z. Yu., Samsonova, I. V., Kovalevskaya, E. A., ... & Lysenko, M. A. (2020). Sravnitel'nyi analiz primeneniya totsilizumaba pri tyazhelykh COVID-19-assotsirovannykh pnevmoniyakh u patsientov raznykh vozrastnykh grupp. *Pul'monologiya*, 30(2), 164-172. (in Russian).

*Работа поступила
в редакцию 05.04.2023 г.*

*Принята к публикации
12.04.2023 г.*

Ссылка для цитирования:

Токтогулова Н. А., Гасанов Р. Ф. Состояние про- и противовоспалительных цитокинов у жителей Кыргызстана с нарушением жирового обмена до начала и во время пандемии COVID-19 // Бюллетень науки и практики. 2023. Т. 9. №5. С. 321-327. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/90/37>

Cite as (APA):

Toktogulova, N., & Gasanov, R. (2023). State of Pro- and Anti-inflammatory Cytokines Residents of Kyrgyzstan With Impaired Fat Metabolism Before and During the Covid-19 Pandemic. *Bulletin of Science and Practice*, 9(5), 321-327. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/90/37>