



“ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»
“EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY”
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Клінічна медицина / Clinical medicine
ЕСРВ 2023, 1/2(96): 18–29.

УДК 616.98:578.834.1+616.12-008.331.1)-078.73

Особливості цитокінового профілю у госпіталізованих пацієнтів з приводу поєднання коронавірусної хвороби й артеріальної гіпертензії

Н. В. ДЕНИСЕНКО, А. Т. ГОРБЕЙ, Л. П. БІЛЕЦЬКА, І. С. ФОМЕНКО,
О. Є. СКЛЯРОВА, М. А. БИЧКОВ, Є. Я. СКЛЯРОВ, Л. І. КОБИЛІНСЬКА

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

Резюме. Відомо, що серцево-судинні захворювання, зокрема артеріальна гіпертензія (АГ), є чинниками тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Погіршення перебігу COVID-19 при АГ, ймовірно, пов'язано з активацією імунної системи при гіпертонії. Однак механізм залучення імунної відповіді при АГ залишається недостатньо вивченим.

Метою роботи було проаналізувати прогностичну цінність визначення цитокінів ІЛ-18, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-25 та ІЛ-32а у сироватці крові у пацієнтів з АГ на тлі COVID-19.

Методи. Обстежено 50 пацієнтів із АГ та підтвердженням SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР-тесту. Їх було розділено на 2 групи: перша – 25 осіб з АГ, які поступили до стаціонару з гіпертонічним кризом, друга – 25 пацієнтів з АГ та полісегментарною пневмонією на фоні коронавірусної інфекції, групу контролю становили 20 практично здорових осіб. Усім пацієнтам проводили антропометричне обстеження, біохімічний аналіз крові, визначення цитокінів ІЛ-18, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-25 та ІЛ-32а за допомогою імуноферментного аналізу в сироватці крові.

Результати. Зазначено достовірне переважання ІЛ-18, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-25 і серед пацієнтів з комбінованою патологією відносно контролю, і в пацієнтів з ізольованою АГ порівняно з контролем. Вміст ІЛ-32а у пацієнтів з АГ значно зростав порівняно як з контролем, так і відносно АГ, поєднаної з COVID-19.

Висновки. Односпрямовані зміни вмісту ІЛ-18, ІЛ-6, ІЛ-8 за умов АГ та COVID-19, ймовірно, мають спільний етіологічний фактор, пов'язаний з ушкодженням ендотелію. Різке зростання ІЛ-25 у сироватці крові пацієнтів з ізольованою АГ та в комбінації з COVID-19 може вказувати не лише на активацію імунної системи, а й свідчити про адаптаційні процеси, спрямовані на стимуляцію ангіогенезу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, COVID-19, інтерлейкіни, ендотелій.

Peculiarities of the cytokine profile in patients hospitalized due to a combination of coronavirus disease and arterial hypertension

N. V. DENYSENKO, A. T. HORBEY, L. P. BILETSKA, I. S. FOMENKO,
O. Y. SKLYAROVA, M. A. BYCHKOV, Y. Y. SKLYAROV, L. I. KOBYLINSKA

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Abstract. It is known that cardiovascular diseases, particularly arterial hypertension (AH), are factors in the severe course of the coronavirus (COVID-19). The presence of hypertension worsens the course of COVID-19, which is probably related to the activation of the immune system in hypertension. However, the mechanism of involvement of the immune response in hypertension remains poorly understood.

The aim of the work was to analyze the prognostic value of determination of IL-18, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-25, and IL-32α cytokines in the blood serum of patients with hypertension against the background of COVID-19.

Methods. 50 patients with hypertension and confirmed SARS-CoV-2 by PCR test were examined. They were divided into 2 groups: the first – 25 people with hypertension who were admitted to the hospital with a hypertensive crisis, the second – 25 patients with hypertension and polysegmental pneumonia against the background of coronavirus infection, the control group consisted of 20 practically healthy people. All patients underwent an anthropometric examination, biochemical blood analysis, and determination of IL-18, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-25, and IL-32α cytokines using immunoenzymatic analysis in blood serum.

Results. A significant prevalence of IL-18, IL-6, IL-7, IL-8, and IL-25 was noted both among patients with combined pathology compared to controls, and among patients with isolated hypertension compared to controls. The content of IL-32α in patients with hypertension significantly increased compared to both controls and hypertension combined with COVID-19.

Conclusions. Unidirectional changes in the content of IL-18, IL-6, and IL-8 under the conditions of hypertension and COVID-19 probably have a common etiological factor related to endothelial damage. A sharp increase in IL-25 in the blood serum of patients with isolated hypertension and in combination with COVID-19 may indicate not only the activation of the immune system but also evidence of adaptive processes aimed at stimulating angiogenesis.

Key words: arterial hypertension, COVID-19, interleukins, endothelium.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) є інфекційним респіраторним розладом, спричиненим вірусом SARS-CoV-2, який викликає респіраторний синдром, асоційований з пневмонією [1]. Важкі форми COVID-19 характеризуються гострою респіраторною недостатністю, що потребує госпіталізації та штучної вентиляції легень [2, 3]. Індивідуальний клінічний перебіг і прогноз інфекції SARS-CoV-2 залишається непередбачуваним [4].

Визначення клініко-біохімічних показників та цитокінів отримало сьогодні широке поширення, деякі імунологічні параметри були визначені як важливі біомаркери для прогнозування важкості захворювання. Досліджено, що збільшення кількості лімфоцитів і нейтрофілів, підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) є найпоширенішими змінами, які пов'язані з інфекцією SARS-CoV-2 і корелюють з гострим ураженням легень [5, 6]. У хворих на COVID-19 з тяжким перебігом виявлено гіперпродукцію прозапальних інтерлейкінів (IL) IL-18, IL-2, IL-6, IL-8 та фактора некрозу пухлин-α (TNF-α) [5, 7]. Важкість захворювання у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 корелює з підвищенням рівня IL-7 у плазмі/сироватці [8], що дає змогу використовувати IL-7 як біомаркер при COVID-19 [9]. Патологія важкої форми COVID-19 пов'язана з «цитокіновим штормом», що

призводить до альвеолярної ексудації та легеневих пошкоджень [10]. Ключовим медіатором розвитку «цитокінового шторму» вважається IL-6 [11], який також може продукуватись гладком'язовими клітинами кровоносних судин [12]. Інший цитокін – IL-32 – є ключовим модулятором у патогенезі численних захворювань і виробляється різними імунними клітинами та ендотелієм [13]. Є дані, що синтез IL-32 індукується IL-8 [14], а в ендотеліоцитах – IL-18 [15], а також, що він може спонукати імунні клітини виробляти IL-6, TNF- α , IL-8 та MIP-2 /CXCL2 та ін. [16]. Значення IL-25 при COVID-19 залишається невивченим, проте відомо, що IL-25 бере участь у патогенезі загострень вірусної астми. Отже, продукція цитокінів може варіюватись залежно від стадії інфекційного захворювання, а також очевидним є взаємозв'язок між різними цитокінами, оскільки деякі з них індукують синтез інших.

Висока поширеність і ранній розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) є глобальною проблемою охорони здоров'я, яка стає причиною ураження життєво важливих органів і погіршує прогноз пацієнтів [17]. АГ супроводжується хронічним запаленням, яке локалізоване у ключових тканинах та органах, залучених у регуляцію артеріального тиску, а саме – нирок та ендотелію. Розвиток запалення ендотелію, який виникає після ушкодження останнього, сприяє порушенню функції судин, зростанню їх опору та жорсткості. За таких умов активується продукція цитокінів [18, 19], що може призвести до подальшого прогресування захворювання.

Мета дослідження. Проаналізувати прогностичну цінність визначення цитокінів IL-18, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-25 та IL-32 α у сироватці крові у пацієнтів з АГ на тлі COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 50 пацієнтів на базі лікарні святого Пантелеймона (КНП «1 ТМО м. Львова») і 20 практично здорових осіб контрольної групи (12 жінок і 8 чоловіків, середній вік – $36,15 \pm 2,02$ років). Перед початком обстеження всі пацієнти підписали добровільну згоду на участь у дослідженні, яка була затверджена локальною комісією з біоетики (протокол № 10 від 20.12.2021). У дослідження включені пацієнти з діагнозами COVID-19, АГ. Критеріями виключення з дослідження були: наявність супутніх захворювань у фазі декомпенсації, вторинна АГ, психічні розлади, алкогольна та наркотична залежність, відмова підписання добровільної згоди на участь у дослідженні. Діагноз АГ підтверджували у пацієнтів з артеріальним тиском більше 140/90 мм рт. ст. і раніше встановленим діагнозом, які перебували на антигіпертензивній терапії згідно з Європейськими рекомендаціями [20]. Діагноз COVID-19 підтверджували отриманням позитивних результатів при аналізі змивів з рото- і носоглотки шляхом полімеразної ланцюгової реакції та проведенням рентгенографії та/або комп'ютерної томографії органів грудної клітки для підтвердження діагнозу COVID-пневмонії.

Хворих було розділено на 2 групи: I – 25 осіб з АГ, які поступили до стаціонару з гіпертонічним кризом (12 жінок і 13 чоловіків, середній вік $67,08 \pm 1,99$ років), II – 25 пацієнтів з АГ та полісегментарною пневмонією на тлі коронавірусної інфекції (13 жінок і 12 чоловіків, середній вік $69,12 \pm 2,5$ років), які отримували лікування згідно з чинним протоколом із застосуванням кисневої терапії, низькомолекулярних гепаринів та глюкокортикостероїдів (наказ МОЗ України № 358 від 22.02.2022).

Усім пацієнтам проводили такі обстеження: антропометрія, біохімічний аналіз крові, визначення цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-25 та IL-32 α за допомогою імуноферментного аналізу в сироватці крові (ELISA, Abscam, UK). Збір венозної крові проводився на 5–7 день після госпіталізації у стаціонар на фоні проведеного лікування згідно з чинними протоколами.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета прикладних програм «Statistica» (v.10.0 StatSoft Inc., USA). Оцінку вірогідності розходження проводили з використанням ANOVA. Оцінювали

середнє значення (М) та стандартну похибку середнього (m). Різницю між показниками вважали статистично достовірною при $P<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При порівнянні показників дослідних груп пацієнтів не було зазначено достовірної різниці за гендерною, віковою та антропометричною ознаками. Однак знайдено достовірні відмінності порівняно з практично здоровими особами. Рівень систолічного артеріального тиску був вищим у дослідних групах на 19% (1 група) і 25% (2 група) порівняно з контролем (табл. 1). Діастолічний тиск при цьому теж підвищувався на 14% та 16% відповідно (табл. 1). Також зафіксовано відмінності в частоті серцевих скорочень (ЧСС) пацієнтів дослідних груп порівняно з контролем: у 1 групі ЧСС зростала на 21%, у другій – на 23% (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння загальної інформації пацієнтів з АГ, АГ і COVID-19 та контрольною групою

Показники	Контрольна група Практично здорові особи (n=20)	Група 1 Пацієнти з АГ (n=25)	Група 2 Пацієнти з АГ і COVID-19 (n=25)	P-value
Вік, років	36,15±2,02	67,08±1,99	69,12±2,50	$P_{K-1}<0,05$ $P_{K-2}<0,05$ $P_{1-2}>0,05$
ІМТ, кг/м ²	24,30 ± 0,73	30,87 ± 1,09	31,15 ± 1,47	$P_{K-1}<0,05$ $P_{K-2}<0,05$ $P_{1-2}>0,05$
Систолічний АТ, мм рт.ст.	121,25 ± 2,83	144,2 ± 3,24	147,2 ± 2,97	$P_{K-1}<0,05$ $P_{K-2}<0,05$ $P_{1-2}>0,05$
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	77,25 ± 2,22	87,8 ± 2,29	89,2 ± 2,44	$P_{K-1}<0,05$ $P_{K-2}<0,05$ $P_{1-2}>0,05$
ЧСС, ударів/хвилину	71,15 ± 2,03	86,12 ± 2,20	87,32 ± 2,19	$P_{K-1}<0,05$ $P_{K-2}<0,05$ $P_{1-2}>0,05$
SpO ₂ , %	98,05 ± 0,17	97,2 ± 0,34	84,76 ± 0,86	$P_{K-1}>0,05$ $P_{K-2}<0,05$ $P_{1-2}<0,05$

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія, ІМТ – індекс маси тіла, АТ – артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень, К-1 – порівняння контрольної групи з групою 1, К-2 – порівняння контрольної групи з групою 2, SpO₂ – насиченість киснем.

Встановлено достовірне зниження сатурації на 16% у групі пацієнтів з поєднанням COVID-19 та АГ щодо контролю та на 13% у групі пацієнтів з АГ щодо групи з комбінованою патологією (табл. 1). Однак у пацієнтів з АГ зміни сатурації щодо контролю не є достовірними. Отже, зміни сатурації, ймовірно, пов'язані з розвитком COVID-19, а не АГ.

За результатами лабораторних досліджень, рівні глюкози, креатиніну, сечовини та СРБ були достовірно вищими в обох дослідних групах пацієнтів порівняно з контрольною групою. Зазначено зростання активності АЛТ на 58%, концентрації сечовини на 31%, вмісту СРБ на 17% у 2 групі стосовно 1 групи (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння клінічних даних пацієнтів, хворих на АГ, АГ і COVID-19, та контролем

Показники	Контрольна група Практично здорові особи (n=20)	Група 1 Пацієнти з АГ (n=25)	Група 2 Пацієнти з АГ і COVID-19 (n=25)	P-value
Глюкоза, ммоль/л	4,35 ± 0,17	6,97 ± 0,44	7,24 ± 0,4	P _{K-1} <0,05 P _{K-2} <0,05 P ₁₋₂ >0,05
АЛТ, од/л	24,40 ± 2,49	32,64 ± 2,52	51,56 ± 4,23	P _{K-1} <0,05 P _{K-2} <0,05 P ₁₋₂ <0,05
АСТ, од/л	26,05 ± 2,09	29,92 ± 1,49	41,12 ± 2,15	P _{K-1} >0,05 P _{K-2} <0,05 P ₁₋₂ <0,05
Креатинін, мкмоль/л	80,45 ± 5,42	114,32 ± 6,95	124,28 ± 6,47	P _{K-1} <0,05 P _{K-2} <0,05 P ₁₋₂ >0,05
Сечовина, ммоль/л	6,51 ± 0,72	9,19 ± 0,63	11,99 ± 0,68	P _{K-1} <0,05 P _{K-2} <0,05 P ₁₋₂ <0,05
СРБ, мг/мл	3,08 ± 0,32	37,84 ± 2,90	44,28 ± 3,73	P _{K-1} <0,05 P _{K-2} <0,05 P ₁₋₂ <0,05

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія, АЛТ – аланінамінотрансфераза, АСТ – аспартатамінотрансфераза, СРБ – С-реактивний білок, К-1 – порівняння контрольної групи з групою 1, К-2 – порівняння контрольної групи з групою 2.

Дослідження профілю цитокінів показало зростання вмісту ІЛ-1β втрічі за умов АГ порівняно з контролем (рис. 1). За умов АГ зростає продукція вазоактивних сполук, таких як ангіотензин ІІ та ендотеліні [21]. Діючи через ангіотензинові рецептори 1 та 2 типу (АТР-1 та АТР-2), локалізовані на поверхні моноцитів та макрофагів [22], ангіотензин ІІ активує ці типи клітин, стимулюючи експресію ними ІЛ-1β [18]. Ендотелін-1 та ендотелін-4 також стимулюють моноцити [23], активуючи секрецію останніми ІЛ-1β, а також ІЛ-6, ІЛ-8, TNF-α і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор [23]. Поєднання АГ з коронавірусною інфекцією зумовило підвищення концентрації ІЛ-1b на 24% порівняно з показниками групи АГ та у 3,8 раза порівняно з контрольною групою (рис. 1). Вірус SARS-CoV-2 здатен активувати моноцити та макрофаги, які продукують численні цитокіни, в тому числі ІЛ-1β [24]. Отже, поєднання двох чинників, а саме АГ і COVID-19, зумовлює ще більше зростання вмісту ІЛ-1β в сироватці пацієнтів, як ми зазначили в ході цього дослідження. Надалі ІЛ-1β може стимулювати синтез ІЛ-6 [25], ІЛ-8 [26], ІЛ-32 [27]. Показано, що протизапальна терапія, спрямована на зниження ІЛ-1β, зменшує ризик серцево-судинних захворювань [28].

Аналогічне зростання у 2,8 раза спостерігали у випадку ІЛ-6 за умов АГ порівняно з контролем (рис. 1). Експресія ІЛ-6 може індукуватись за участі ІЛ-1β через сигнальний шлях фосфоінозитид-3-кіназа/кіназа-АКТ/ІκВ-кіназа α, що пояснює зростання вмісту цього цитокіну в сироватці пацієнтів і з АГ, і при поєднанні АГ та COVID-19. Так, у пацієнтів ІІ групи зазначалось 9-кратне зростання вмісту ІЛ-6 порівняно з контролем та зростання у 3,2 раза порівняно з групою АГ (рис. 1), що підтверджує роль коронавірусної інфекції в індукції секреції цього інтерлейкіну. Проте, виявлене нами підвищення ІМТ у пацієнтів І та ІІ груп, а також їх старший вік (67–69 років) порівняно з контролем, може включати додатковий механізм. Зокрема,

описано підвищену секрецію IL-6 та IL-8 адипоцитами [29] і старіючими клітинами [30], що може бути вагомим чинником виявлених нами змін.

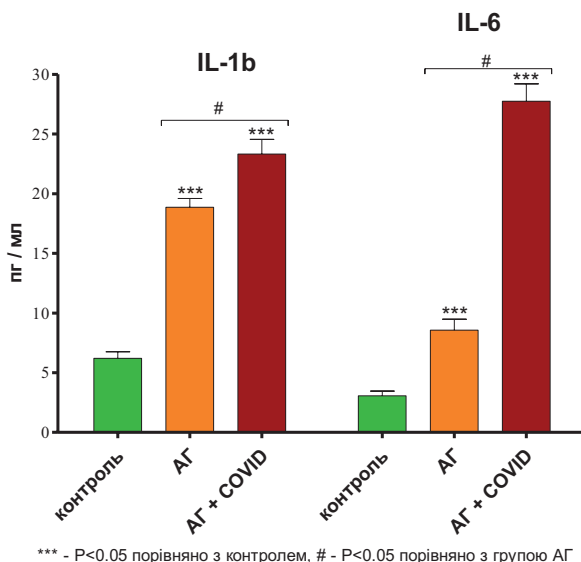


Рис. 1. Рівень цитокінів IL-1b та IL-6 у сироватці крові груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією і групи з COVID-19 на тлі артеріальної гіпертензії.

У ході проведеного дослідження ми не виявили жодних статистично значущих змін вмісту IL-2 (рис. 2). Дані щодо цього цитокіну є досить суперечливими – він вважається прозапальним, але водночас його ефект є дозозалежним і може ставати протизапальним [31]. За умов гіпертензії продукція IL-2 може зростати [19], як і при COVID-19 [32]. Зокрема, під час експерименту з використанням моделі ішемії плаценти в мишей було виявлено, що введення мишам IL-2 знижувало артеріальний тиск та ендотеліальну дисфункцію [31]. Тому розуміння ролі вказаного цитокіну в патогенезі артеріальної гіпертензії потребує подальших досліджень.

Зміни вмісту IL-8 були аналогічні IL-1b та IL-6, описані вище. Так, за умов АГ спостерігалось зростання концентрації цього цитокіну в 3 рази, тоді як при поєднанні АГ та COVID-19 – у 4 рази порівняно з контролем (рис. 2). При порівнянні рівня IL-8 2 групи стосовно 1 групи виявлено зростання його вмісту на 27% (рис. 2). Імовірно, був задіяний IL-1b [26], що стимулює експресію IL-8 моноцитами та макрофагами, а також раніше згадана продукція IL-8 адипоцитами [29] і старіючими клітинами [30]. Проте варто зазначити особливу роль цього цитокіну, яку він може відігравати у виникненні порушень гемокоагуляції і у випадку АГ, і при COVID-19. Встановлено, що, діючи на моноцити, IL-8 стимулює секрецію останніми тканинного фактора (тромбопластину) [33]. Також за умов АГ зростає концентрація ендотеліну-1, проте дані про його вплив на адгезію та агрегацію тромбоцитів досі залишаються суперечливими [34]. Було показано, що IL-8 був підвищений у легеневих тромбах пацієнтів із летальним COVID-19 і пов'язаний із підвищеним рівнем нейтрофілів та утвореними ними позаклітинними пастками, так званими neutrophil extracellular traps (NETs) [35]. IL-8 може притягувати нейтрофіли та індукувати утворення NETs, потенційно пов'язуючи запалення та тромбоз [35]. Відомо, що IL-8 активує хемокінові рецептори CXCR1 і CXCR2, які широко експресуються в різних клітинах, включаючи лейкоцити, фібробласти, ендотеліальні клітини та гладком'язові клітини. Ці рецептори зв'язані з G-білком, активують різноманітні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, внаслідок чого індукується хемотаксис лейкоцитів, особливо нейтрофілів, під час запалення, що

є ключовим процесом у прогресуванні серцево-судинних захворювань [36]. Також надалі гіперпродукція IL-8 може стимулювати підвищення рівня IL-32 [37].

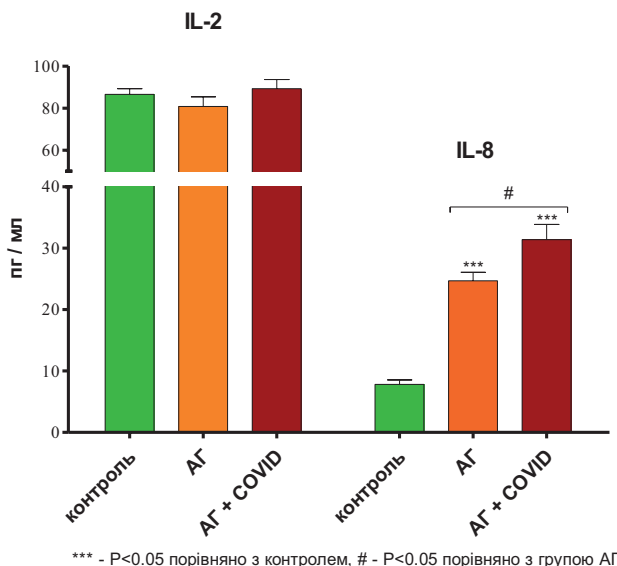


Рис. 2. Рівень цитокінів IL-2 та IL-8 у сироватці крові груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією і групи з COVID-19 на тлі артеріальної гіпертензії.

У низці досліджень було встановлено, що завдяки сплайсингу пре-мРНК IL-32 існує у вигляді 9-ти ізоформ [38]. Ми дослідили зміни вмісту ізоформи IL-32α у сироватках крові пацієнтів. Так, за умов АГ його концентрація зростала на 60% порівняно з контрольною групою та на 76% порівняно з групою АГ в комбінації з COVID-19 (рис. 3). Очевидно, підвищення продукції IL-32α за умов АГ опосередковується за участі IL-1β, що описано вище. Водночас відсутність аналогічних змін у групі АГ в поєднанні з COVID-19 залишається незрозумілим. Аналогічні зміни спостерігались у сироватці крові пацієнтів за умов порівняння різних за важкістю форм COVID-19: у всіх дослідних групах концентрація IL-32 знижувалась стосовно контролю та була несуттєво вищою у пацієнтів з перебігом захворювання середньої важкості [5]. У наше дослідження було включено пацієнтів винятково з важкою формою COVID-19, до того ж ми визначали вміст окремої ізоформи – IL-32α. Подальше дослідження окремих ізоформ IL-32 може дати більше інформації, що сприятиме поясненню зазначених нами змін.

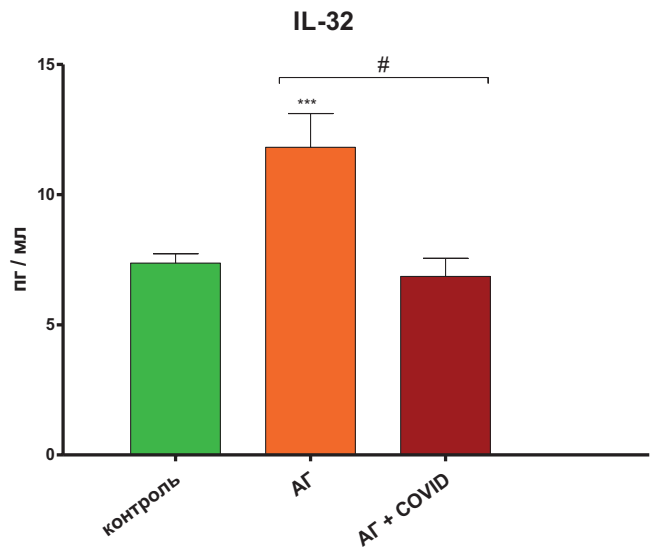
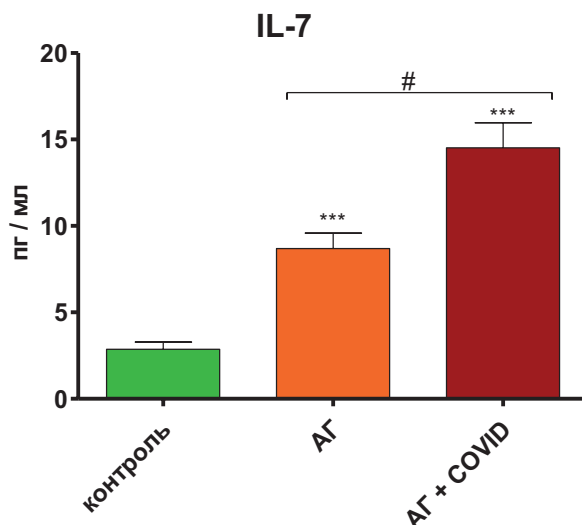


Рис. 3. Рівень цитокіну IL-32 в сироватці крові груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією і групи з COVID-19 на тлі артеріальної гіпертензії.

Іншим цитокіном, концентрація якого визначалась у ході нашого дослідження, є IL-7. У групі з АГ концентрація останнього зростала в 3 рази, а у групі АГ в комбінації з COVID-19 – у 5 разів порівняно з контролем, а також зазначено очікуване зростання вмісту IL-7 у 2 групі стосовно 1 групи на 67% (рис. 4). Зміни вмісту IL-7 мали той же напрям, що й IL-18, IL-6, IL-8, проте ми припускаємо, що підвищення концентрації IL-7 може бути не асоційованим з IL-18, оскільки такі взаємодії не описані в літературі. Ймовірно, за умов АГ ангіотензин-II, діючи через рецептори ATR1, локалізовані на Т-лімфоцитах, індукує експресію IFN- γ [39], внаслідок чого через IFN- γ -індукований протеїн-10 може індукуватись експресія IL-7 [40]. Причини зростання продукції IL-7 за умов COVID-19 є не до кінця зрозумілими. Вказаний цитокін експресується багатьма клітинами, проте не зрілими лімфоцитами. Існують дані про участь фібробластних ретикулярних клітин та лімфоїдних клітин-попередників у секреції IL-7 [41], але не встановлена роль SARS-CoV-2 в цьому процесі. Проте, який би тип клітин не продукував IL-7, різке зростання концентрації останнього знижує експресію рецепторів до IL-7 на Т-лімфоцитах, що скорочує тривалість життя Т-лімфоцитів та врешті-решт призводить до лімфопенії [42], яка так часто спостерігається у пацієнтів з важкими формами COVID-19.



*** - $P < 0.05$ порівняно з контролем, # - $P < 0.05$ порівняно з групою АГ

Рис. 4. Рівень цитокіну IL-7 у сироватці крові груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією і групи з COVID-19 на тлі артеріальної гіпертензії.

Найбільш виражені зміни спостерігались при дослідженні вмісту IL-25. Зокрема, у групі з АГ концентрація останнього в сироватці крові зростала у 33,5 раза, а за умов поєднання АГ та COVID-19 – у 48 разів (рис. 5). Рівень IL-25 за умов поєднання COVID-19 та АГ був на 43% вищим порівняно з групою АГ (рис. 5). Різні види імунних клітин, а також ендотеліоцити і міоцити гладеньких м'язів судин здатні продукувати IL-25 [43]. Цитокін IL-25 входить до групи IL-17 (ізоформа IL-17E) і регулює продукцію інших інтерлейкінів (IL-4, IL-5, IL-13) [44]. Особливістю IL-25 є те, що його концентрація активно зростає за умов атеросклерозу, який часто спостерігається у пацієнтів з АГ [45]. Незважаючи на те, що IL-25 є прозапальним інтерлейкіном, він також стимулює ангіогенез підвищенням синтезу ендотеліального фактора росту через фосфоінозитид-3-кіназний та ER-кіназний/МА-протеїнкіназний сигнальні шляхи [46]. Достеменно не відомо, який саме тип імунних клітин додатково продукує IL-25 за умов інфікування SARS-CoV-2, проте, беручи до уваги його високі рівні за умов АГ, можна припустити, що тригером є ураження ендотелію.

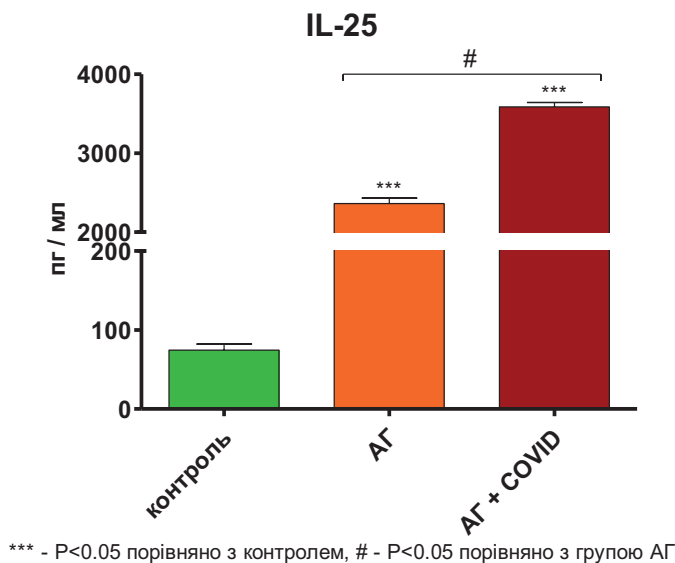


Рис. 5. Рівень IL-25 у сироватці крові груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією і групи з COVID-19 на тлі артеріальної гіпертензії.

Отже, результати проведених досліджень продемонстрували достовірне зростання IL-18, IL-6, IL-7, IL-8, IL-25 та IL-32 серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Вочевидь, такі односпрямовані зміни обумовлені спільним етіологічним фактором, а саме – зростанням продукції вазоактивних сполук (ангіотензин II, ендотелін-1) та uszkodженням ендотелію. За умов поєднання артеріальної гіпертензії та COVID-19 рівень вказаних цитокінів здебільшого зростає, особливо IL-6, тоді як IL-32α знижувався до рівня норми. Різке зростання IL-25 у сироватці крові пацієнтів з ізольованою АГ та в комбінації з COVID-19 може вказувати не лише на активацію імунної системи, а й свідчити про адаптаційні процеси, спрямовані на стимуляцію ангіогенезу.

Автори висловлюють вдячність міжнародній програмі з досліджень та інновацій у медицині медичного центру Cedars-Sinai та асоціації з регіональної співпраці в галузі здоров'я, науки та технологій (RECOOP HST Association) за підтримку цього дослідження та придбання необхідних реагентів (наборів для ІФА).

ПОСИЛАННЯ

1. Lopez-Castaneda S, García-Larragoiti N, Cano-Mendez A, Blancas-Ayala K, Damian-Vazquez G, Perez-Medina AI, et al. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Associated With the Severity of COVID-19 Infection. Clin Appl Thromb Hemost. 2021; 27: 1076029621999099. DOI: 10.1177/1076029621999099
2. Cameli P, Bergantini L, d'Alessandro M, Bargagli E. High-dose steroids for the treatment of severe COVID-19: a new therapeutic tool? Intern Emerg Med. 2021; 16:1329-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02722-y>
3. Greenland JR, Micheland MD, Wang L, London MJ. COVID-19 Infection: Implications for Perioperative and Critical Care Physicians, Anesthesiology. 2020; 132:1346-61. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003303
4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021; 19(3):141–54. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
5. Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Otranto A, Luzzi S, Bianchi F et al. Cytokine profiles in the detection of severe lung involvement in hospitalized patients with COVID-19: The IL-8/IL-32 axis. Cytokine. 2022 Mar;151:155804. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155804
6. Lutgens E, Atzler D, Döring Y, Duchene J, Steffens S, Weber C. Immunotherapy for cardiovascular disease. Eur Heart J. 2019 Dec;40(48):3937-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz283

7. Fawzy S, Ahmed MM, Alsayed BA, Mir R, Amle D. IL-2 and IL-18 Patient Immune Responses Are Critical Factors in SARS-CoV-2 Infection Outcomes. *J Pers Med*. 2022; 12:1729. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12101729>
8. Adamo S, Chevrier S, Cervia C, Zurbuchen Y, Raeber ME, Yang L et al. Profound dysregulation of T cell homeostasis and function in patients with severe COVID-19. *Allergy*. 2021;76(9):2866-81. DOI: 10.1111/all.14866
9. Fernandes MB, Barata JT. IL-7 and IL-7R in health and disease: An update through COVID times. *Adv Biol Regul*. 2023;87:100940. DOI: 10.1016/j.jbior.2022.100940
10. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in». *Frontiers in Immunology*. 2020 Sep;11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02132>
11. Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Apr; 21:14-9. DOI: 10.1016/j.coph.2014.12.003
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
13. Aass KR, Kastnes MH, Standal T. Molecular interactions and functions of IL-32. *Journal of Leukocyte Biology*. 2021 Jan;109(1):143–59. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0620-550R>
14. Bielecka-Dabrowa A, Cichońska-Radwan A, Lewek J, Pawliczak F, Maciejewski M, Banach M. Cardiac manifestations of COVID-19. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Jun;22(2):365-71. DOI: 10.31083/j.rcm2202043. PMID: 34258904
15. Samchuk OO, Sklyarova OY, Bochar OM, Magiyovych SR, Kobylinska LI, Bochar VT, et al. IL-6 levels in patients with hypertension in combination with coronavirus disease. *Experimental and clinical physiology and biochemistry*. 2022;94(1):38–43. DOI: <https://doi.org/10.25040/ecpb2022.01-02.038>
16. Zhang B, Zhang Y, Xiong L, Li Y, Zhang Y, Zhao J, et al. CD127 imprints functional heterogeneity to diversify monocyte responses in inflammatory diseases. *J Exp Med*. 2022 Feb;219(2):e20211191. DOI: 10.1084/jem.20211191
17. Zamani B, Najafizadeh M, Motedayyeh H, Arefnezhad R. Predicting roles of IL-27 and IL-32 in determining the severity and outcome of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022 Jan-Dec;36:3946320221145827. DOI: 10.1177/03946320221145827
18. Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, Mansell A, Drummond GR. IL-18 and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? *Br J Pharmacol*. 2014 Dec;171(24):5589-602. DOI: 10.1111/bph.12876
19. Cracowski JL, Chabot F, Labarère J, Faure P, Degano B, Schwebel C, et al. Proinflammatory cytokine levels are linked to death in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2014;43:915-7. DOI: 10.1183/09031936.00151313
20. Williams TC, Loo SL, Nichol KS, Reid AT, Veerati PC, Esneau C, et al. IL-25 blockade augments antiviral immunity during respiratory virus infection. *Commun Biol*. 2022 May;5(1):415. DOI: 10.1038/s42003-022-03367-z.
21. Lin YJ, Kwok CF, Juan CC, Hsu YP, Shih KC, Chen CC, et al. Angiotensin II enhances endothelin-1-induced vasoconstriction through upregulating endothelin type A receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;451(2):263-9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.119
22. Okamura A, Rakugi H, Ohishi M, Yanagitani Y, Takiuchi S, Moriguchi K, et al. Upregulation of renin-angiotensin system during differentiation of monocytes to macrophages. *Journal of Hypertension*. 1999 Apr; 17(4):537-45. DOI: 10.1097/00004872-199917040-00012
23. Cunningham ME, Huribal M, Bala R-J, McMillen, Marvin A. Endothelin-1 and endothelin-4 stimulate monocyte production of cytokines. *Critical Care Medicine*. 1997 Jun; 25(6):958-64. DOI: 10.1097/00003246-199706000-00011
24. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sciences*. 2020; 257:118102. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118102
25. Cahill CM, Rogers JT. Interleukin (IL) 18 Induction of IL-6 Is Mediated by a Novel Phosphatidylinositol 3-Kinase-dependent AKT/IκB Kinase α Pathway Targeting Activator Protein-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(38):25900-12. DOI: 10.1074/jbc.M707692200
26. Chang MC, Lin SI, Pan YH, Lin LD, Wang YL, Yeung SY, et al. IL-18-induced ICAM-1 and IL-8 expression/secretion of dental pulp cells is differentially regulated by IRAK and p38. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;118 (8):1247-54. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.11.015>
27. Pavlovic M, Jovanovic I, Arsenijevic N, Nebojsa. Interleukin-32 in Infection, Inflammation and Cancer Biology. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2020 Jun;21(1):75-82. DOI: <https://doi.org/10.1515/sjecr-2016-0085>
28. Melero I, Villalba-Esparza M, Recalde-Zamacona B, Jiménez-Sánchez D, Teixeira Á, Argueta A, et al. Neutrophil Extracellular Traps, Local IL-8 Expression, and Cytotoxic T-Lymphocyte Response in the Lungs of Patients With Fatal COVID-19. *Chest*. 2022 Nov;162(5):1006-1016. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.007

29. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *Journal of Biological Chemistry*. Mechanisms of signal transduction. 2003 Nov;278(46):45777-84 DOI: 10.1074/jbc.M301977200
30. Orjalo AV, Bhaumik D, Gengler BK, Scott GK, Campisi J. Cell surface-bound IL-1 α is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network. *PNAS*. 2009 Oct;106(40):17031-6 DOI: 10.1073/pnas.0905299106
31. Deer E, Amaral LM, Campbell N, Fitzgerald S, Herrock O, Ibrahim T, et al. Low Dose of IL-2 Normalizes Hypertension and Mitochondrial Function in the RUPP Rat Model of Placental Ischemia. *Cells*. 2021; 10:2797. DOI: 10.3390/cells10102797
32. Shi H, Wang W, Yin J, Ouyang Y, Pang L, Feng Y, et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8 $^{+}$ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia. *Cell Death Dis*. 2020 Jun;11(6):429 DOI: 10.1038/s41419-020-2636-4
33. Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, Chopra V, Hegde S, Nazli A, et al. Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):589-94. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.022
34. Jagroop IA, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Endothelin-1 and Human Platelets. *Current Vascular Pharmacology*. 2005;3(4):393-9 DOI: 10.2174/157016105774329453
35. Roncati L, Nasillo V, Lusenti B, Riva G. Signals of Th2 immune response from COVID-19 patients requiring intensive care. *Ann Hematol*. 2020 Jun;99(6):1419-20. DOI: 10.1007/s00277-020-04066-7.
36. Dhayni K, Zibara K, Issa H, Kamel S, Bennis Y. Targeting CXCR1 and CXCR2 receptors in cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2022 Sep;237:108257. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108257.
37. Khawar MB, Abbasi MH, Sheikh N. IL-32: A Novel Pluripotent Inflammatory Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhino Sinusitis. *Mediators of Inflammation*. 2016; 2016: 8413768. DOI: 10.1155/2016/8413768
38. Ribeiro-Dias F, Saar Gomes R, de Lima Silva LL, Dos Santos JC, Joosten LA. Interleukin 32: a novel player in the control of infectious diseases". *Journal of Leukocyte Biology*. 2017 Jan;101(1):39–52. DOI:10.1189/jlb.4RU0416-175RR
39. Silva-Filho JL, Conceição Souza M, das Graças Henriques M, Morrot A, Savino W, Pinheiro Nunes M, et al. AT1 receptor-mediated angiotensin II activation and chemotaxis of T lymphocytes. *Molecular Immunology*. 2011;48(15-16):1835-43 DOI: 10.1016/j.molimm.2011.05.008
40. Ariizumi K, Meng Y, Bergstresser PR, Takashima A. IFN-gamma-dependent IL-7 gene regulation in keratinocytes. *J Immunol*. 1995 Jun;154 (11):6031-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7751645/>
41. Juan H, Zhiyao L, Renyong J, Mingshu W, Dekang Z, Mafeng L, et al. The Broad Immunomodulatory Effects of IL-7 and Its Application In Vaccines. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:680442 DOI=10.3389/fimmu.2021.680442
42. Bordonni V, Tartaglia E, Sacchi A, Fimia GM, Cimini E, Casetti R, et al. The unbalanced p53/SIRT1 axis may impact lymphocyte homeostasis in COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;105:49-53 DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.019
43. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*. 2011 Feb;34(2):149–62. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.02.012.
44. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 Induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-Associated Pathologies In Vivo. *Immunity*. 2001;15(6):985-95 DOI: 10.1016/s1074-7613(01)00243-6
45. Mantani PT, Duner P, Bengtsson E, Nilsson J, Björkbacka H, Fredrikson GN, et al. Interleukin-25 (IL-25) has a protective role in atherosclerosis development in the aortic arch in mice. *Immunology*. 2018 May; 129(3):6791-801. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000292
46. Meng Q, Wang W, Fang C, Lee TH, Corrigan CJ, Ying S. IL-25 and Its Receptor (IL-25R) in Allergic Inflammation: Its Role in VEGF-mediated Angiogenesis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Mar; 143(2):S58. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.190>