

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ И ТИМАЛИНА У ТЯЖЕЛОБОЛЬНЫХ COVID-19

Кузник Б.И.^{1,2}, Смоляков Ю.Н.^{1,2}, Шаповалов К.Г.^{1,3}, Терешков П.П.¹, Коннов В.А.¹, Чалисова Н.И.^{4,5}

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

² Инновационная клиника «Академия здоровья», г. Чита, Россия

³ ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», г. Чита, Россия

⁴ АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУН «Институт физиологии имени Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. При новой коронавирусной инфекции COVID-19 наблюдаются значительные изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета. А в случае тяжелого течения развивается «цитокиновый шторм», сопровождаемый значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов, нередко сменяемый супрессией иммунного ответа. При этом прогнозирование иммунного статуса является актуальнейшей задачей, позволяющей своевременно корректировать используемую терапию.

Цель — выявление возможности прогнозирования сдвигов в состоянии иммунной системы на шестой день заболевания COVID-19 при использовании стандартной терапии и при добавлении в схему лечения иммунокорректора тималина.

Исследование проведено на 87 пациентах с тяжелым течением COVID-19. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 — контроль (базовая схема лечения), и 2 — (базовая схема лечения и тималин, 10 мг, 1 раз в сутки в течение 5 суток, внутримышечно). Оценка тяжести течения COVID-19 и базовая схема лечения пациентов соответствовали актуальной версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Лабораторные исследования: общий анализ крови, показатели иммунограммы с расчетом соотношения отдельных видов лейкоцитов, — проводили в динамике на 1-е и 6-е сутки наблюдения. Статистический анализ выполнен с помощью скриптов специализированного языка статистического анализа R (<http://cran.r-project.org>) версии 4.1.3. Анализ динамики показателей крови реализован методом бинарной классификации. С помощью ROC-анализа производилась классификация изменений исследуемых показателей клеточного иммунитета.

Установлено, что при базовой терапии тяжелобольных COVID-19 не наступало восстановления иммунного статуса на 6-й день от начала лечения. При этом с оценкой «слабо» можно лишь говорить о вероятном прогнозировании увеличения числа WBC и MON, уменьшения CD4⁺, NK и CD8⁺perNK

Адрес для переписки:

Чалисова Наталья Иосифовна
ФГБУН «Институт физиологии имени Павлова»
Российской академии наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.
Тел.: 8 (921) 764-73-50.
E-mail: ni-chalisova@mail.ru

Address for correspondence:

Natalia I. Chalisova
Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences
199034, Russian Federation, St. Petersburg,
Makarov emb., 6.
Phone: +7 (921) 764-73-50.
E-mail: ni-chalisova@mail.ru

Образец цитирования:

Б.И. Кузник, Ю.Н. Смоляков, К.Г. Шаповалов, П.П. Терешков, В.А. Коннов, Н.И. Чалисова «Прогнозирование состояния иммунного статуса при использовании базовой терапии и тималина у тяжелобольных COVID-19» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 1. С. 49-56. doi: 10.46235/1028-7221-1209-POI

© Кузник Б.И. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

B.I. Kuznik, Yu.N. Smolyakov, K.G. Shapovalov, P.P. Tereshkov, V.A. Konnov, N.I. Chalisova "Prognosis of immune state following basic therapy and thymalin treatment in patients with severe COVID-19 infection", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 49-56. doi: 10.46235/1028-7221-1209-POI

© Kuznik B.I. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-1209-POI

а также соотношения $CD4^+/CD8^+$. Добавлении к базовой терапии тималина в значительной степени сопровождается нормализацией иммунограммы, и при этом с оценкой «отлично» можно прогнозировать увеличение числа T-LIM, в том числе $CD4^+$ и B-LIM, а с оценкой «хорошо» – повышение общего числа LIM, а также $CD8^+$, HLA- $CD3^+DR^+$ и NK.

Полученные данные у тяжелобольных COVID-19 позволяют с большой долей вероятности прогнозировать изменения иммунного статуса, а, следовательно, и течения заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, ROC-анализ, иммунный статус, T-лимфоциты, тималин, прогноз

PROGNOSIS OF IMMUNE STATE FOLLOWING BASIC THERAPY AND THYMALIN TREATMENT IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 INFECTION

Kuznik B.I.^{a,b}, Smolyakov Yu.N.^{a,b}, Shapovalov K.G.^{a,c}, Tereshkov P.P.^a, Konnov V.A.^a, Chalisova N.I.^{d,e}

^a Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

^b Innovation Clinic “Health Academy”, Chita, Russian Federation

^c State Clinical Hospital No. 1, Chita, Russian Federation

^d St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russian Federation

^e Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Significant changes in cellular and humoral immunity are observed in new coronavirus infection (COVID-19). The “cytokine storm” develops in cases of severe clinical course, being accompanied by significantly increased levels of pro-inflammatory cytokines, often associated with suppression of immune response. At the same time, the prediction of the immune status is an urgent task, thus allowing timely correction of current therapy. The aim of our research was to evaluate predictive capability for the immune system changes on the 6th day of COVID-19 disease when using standard therapy, or with addition of immunocorrector thymalin to the treatment regimen. A retrospective study was conducted in 87 patients with severe COVID-19. All patients were divided into 2 groups, i.e., (1) controls who received basic treatment; (2) basic treatment supplied with thymalin (10 mg, intramuscular injections daily for 5 days). Assessment of severity and clinical course of COVID-19, and basic treatment regimen for the patients corresponded to current version of the interim Guidelines from the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVID-19”. Laboratory studies included complete blood counts, immunogram parameters with the calculation of the ratio of certain types of leukocytes were performed on the 1st and 6th days of observation. Statistical evaluation was made using scripts of the specialized statistical analysis language R (<http://cran.r-project.org>) version 4.1.3. The blood parameters were evaluated using the binary classification method. The changes in parameters of cellular immunity were classified by means of ROC-analysis.

We have found that the basic therapy of severely ill COVID-19 patients was not followed by recovery of immune status on the 6th day from the start of treatment. At marginal level, one can only suggest a probable prediction of increase in WBC and MON counts, a decrease in $CD4^+$, NK and $CD8^+perNK$, as well as the $CD4^+/CD8^+$ ratio. Addition of thymalin to the basic therapy is largely accompanied by the normalization of immunogram parameters. At the same time, it is possible to predict, with “excellent” rating, an increased number of T-LIM, including $CD4^+$ and B-LIM, and, with “good” rating, an increase in the total numbers of LIM, as well as $CD8^+$, HLA- $CD3^+DR^+$ and NK cells. The data obtained in severe cases of COVID-19 make it possible to predict changes in immune status, and, hence, the course of the disease, at a high degree of probability.

Keywords: COVID-19, ROC-analysis, immune status, T lymphocytes, thymalin, prognosis

Введение

Известно, что в процессе развития новой коронавирусной инфекции COVID-19, независимо от штамма SARS-CoV2, ее вызвавшего, наблюдаются значительные изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета. У тяжелобольных COVID-19 развивается так называемый «Цитокиновый шторм», характеризующийся в основном резким увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (IL- α и IL- β , IL-6, IL-8, TNF α и др.), который у значительной

части больных способен перейти в депрессию иммунного ответа [2, 10, 11, 14, 20, 25]. Вместе с тем, от сдвигов в иммунной системе во многом зависит тяжесть течения и исход COVID-19. Показано, что при возникновении «цитокинового шторма» развивается эндотелиальная дисфункция, сопровождаемая воспалительными изменениями эндотелия, что не только может привести к тромбозу мелких и крупных кровеносных сосудов, но и развитию полиорганной недостаточности – ПОН [4, 13, 22, 23].

В терапии среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 в настоящее время применяются различные иммунокорректоры, в том числе иммуномодулятор широкого спектра действия, комплекс полипептидов с ММ до 10000, выделенный из вилочковой железы – тималин [3, 7, 15, 16, 17]. Тималин, как известно, не только способствует нормализации клеточного и гуморального иммунитета при самых различных патологических состояниях, но и ликвидирует наличие тромбозопасных состояний [4, 8, 15]. Однако до сих пор не разработаны методы, которые позволяли бы предвидеть, какие изменения произойдут в иммунной системе, а, следовательно, и возможный исход заболевания COVID-19 при использовании тималина.

В то же время решение поставленных задач классификации исследуемых показателей делает необходимым выбирать пороговое значение анализируемого параметра для отнесения наблюдений (пациентов) к рассматриваемым в поставленной задаче классам. С этой целью мы решили воспользоваться ROC-кривой, применяемой для представления результатов двоичной классификации и оценки эффективности классификации. ROC-кривая показывает зависимость правильно классифицированных положительных от количества неверно классифицированных отрицательных исходов. При этом чаще используют относительные показатели чувствительности (доля правильно классифицированных положительных исходов) и специфичности (доля правильно классифицированных отрицательных исходов). В биомедицинских исследованиях ROC-анализ чаще всего применяется для решения задач оценки прогностических моделей (бинарной логистической регрессии, дискриминантного анализа). Однако задачи классификации не ограничиваются прогностическими (оценкой наступления результата по признаку, исследованному до его наступления), но могут выполнять роль диагностических (оценкой скрытого результата по признаку, исследованному после его наступления) и лечебных (оценкой эффективности лечебных процедур по признаку, определяемому до и после лечения). В связи с приведенными сведениями нами выделялись два результирующих класса: до лечения (1-й день) и после лечения (6-й день).

Целью настоящего исследования явилось выявление возможности прогнозирования сдвигов в состоянии иммунной системы на шестой день заболевания COVID-19 при использовании стандартной терапии и при добавлении в схему лечения иммунокорректора тималина.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное исследование у 87 пациентов с COVID-19, течение которого соответствовало критериям тяжелого течения

коронавирусной инфекции в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 – контроль (базовая схема лечения – соответствовала актуальной версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» – <https://стопкоронавирус.рф/fo/ofdoc/who>), куда вошло 44 человека в возрасте $62 \pm 13,4$ г, и 2 – (базовая схема лечения и тималин, 10 мг, 1 раз в сутки в течение 5 суток, внутримышечно) включала 43 больных в возрасте $61,3 \pm 10,1$ г. Для принятия решения о применении тималина дополнительно к базовой терапии принимались во внимание клинические критерии тяжелого течения COVID-19, снижение числа лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, числа лимфоцитов $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$. Все лабораторные исследования, включая общий анализ крови и показатели иммунограммы, проводили перед введением препаратов и на 6-е сутки от начала их применения. В исследование не включались пациенты с тромбоцитопенией, повышением уровня трансаминаз, почечной недостаточностью, исходными иммунодефицитами, онкопатологией.

Все больные находились на лечении в моностанции на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы в июне-августе 2020 г. Госпитализация всех включенных в исследование лиц проводилась с 6-го по 10-й дни с момента появления симптомов заболевания. Все проводимые мероприятия соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Получено положительное решение локального этического комитета ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия МЗРФ протокол № 102 от 15.05.2020. На использование в лечении тималина оформлялось информированное добровольное согласие пациента.

Подсчет общего числа лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов производили на гемоанализаторе PENTRA-80 Horiba ABX Diagnostics (США). Содержание субпопуляций лимфоцитов (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD3^+HLA-DR$, NKT, $CD8^+perNKT$) определяли методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter (США). Исследования показателей крови про-

ведены на 1-й и 6-й дни терапии в контроле или на следующий день после отмены тималина. При этом общепринятая терапия осуществлялась до конца пребывания больного в стационаре.

Статистический анализ выполнен с помощью скриптов специализированного языка статистического анализа R (<http://cran.r-project.org>) версии 4.1.3 [20]. Анализ динамики показателей крови выполнен методом бинарной классификации. В качестве детерминируемых классов выступили состояния пациента до лечения (1-й день) и после цикла терапии (6-й день). Классифицирующая способность каждого показателя крови определялась методом ROC анализа. При построении ROC-кривой происходит изменение величины (порога) исследуемого показателя крови, при принятии решения о принадлежности к классу и на заданном пороге по экспериментальным данным рассчитывается чувствительность и специфичность оценки. Цикл ROC-анализа начинается с 0% чувствительности и 100% специфичности, заканчивается при 100% чувствительности, 0% специфичности. В ходе этой процедуры строится ROC-кривая и определяется точка баланса чувствительности/специфичности, в которой эти показатели максимальны.

Полученная в этой точке величина исследуемого признака может считаться оптимальным порогом, выше (или ниже, в зависимости от направления изменения признака) которого проявляется влияние исследуемой терапии. Расчет показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) проводился методом численного интегрирования по правилу Симпсона [24]. Экспертная шкала классификации принималась в следующем виде: 90-100% – отличная; 80-90% – хорошая; 70-80% – приемлемая; 60-70% – слабая; 50-60% – неудовлетворительная [6, 9, 12, 18]. Показатели AUC представлены в рамках 95% доверительных интервалов. Пороговые точки нанесены непосредственно на ROC-кривые.

Результаты

Наши наблюдения показали, что в контроле сдвиги в исследуемых показателях общего анализа крови и иммунограммы на 6-й день терапии практически не изменяются. С оценкой «слабо» можно лишь говорить о возможном прогнозировании увеличения числа WBC и MON, уменьшении CD4⁺, NK и CD8⁺perNK (рис. 1, 2), а также соотношения CD4⁺/CD8⁺, (рис. 1, 2). Лишь коли-

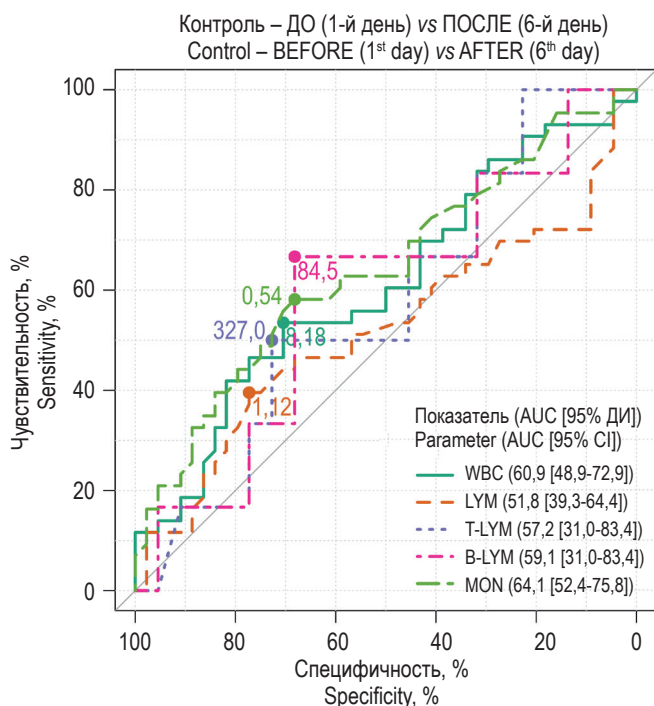


Рисунок 1. ROC-кривые оценки изменения лейкоцитарного пула при использовании традиционной схемы лечения

Примечание. Легенда содержит тип линии, название отображаемого параметра, рассчитанную площадь под кривой (AUC) и ее 95% доверительный интервал.

Figure 1. ROC curves used for evaluation of changes in leukocyte pool when using conventional therapeutic schedule

Note. The legend contains the type of line, name of the parameter, estimated area under the curve (AUC), and 95% confidence interval.

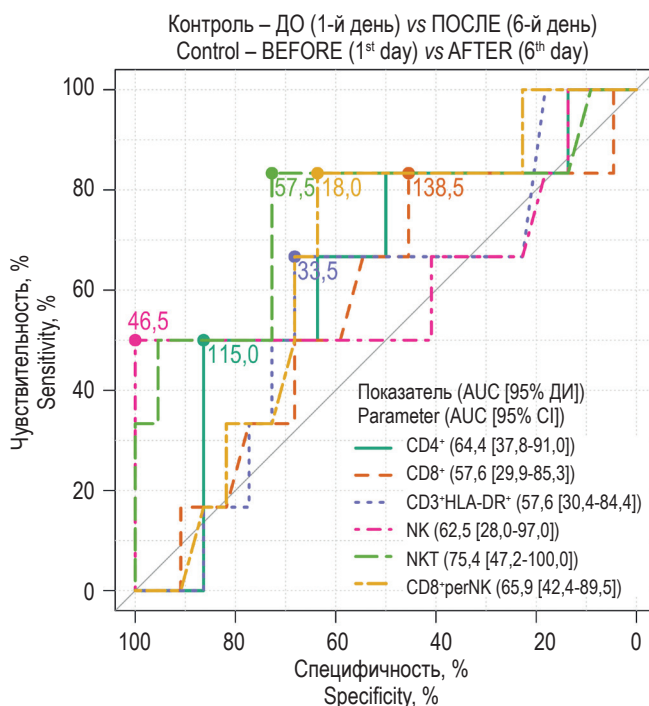


Рисунок 2. ROC-кривые оценки изменения Т-клеток при использовании традиционной схемы лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. ROC curves used for evaluation of changes in T cells when using conventional therapeutic schedule

Note. As for Figure 1.

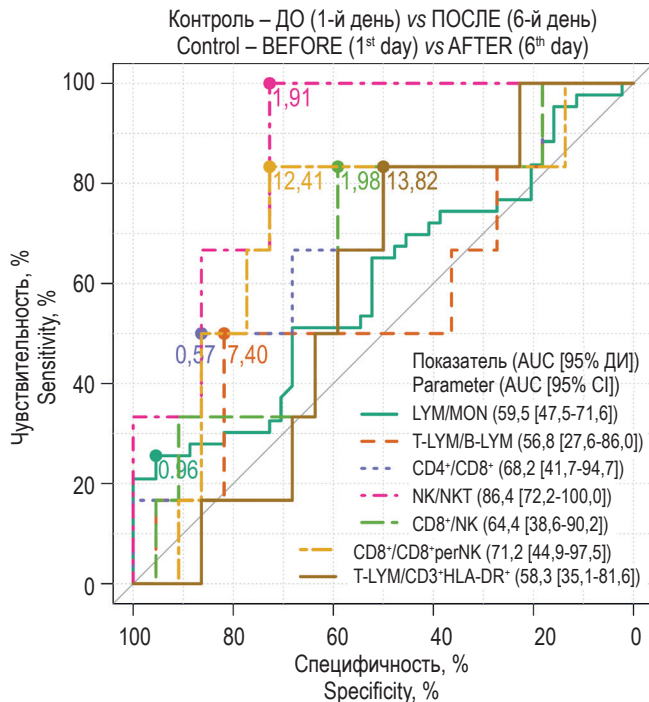


Рисунок 3. ROC-кривые оценки изменения клеточных соотношений при использовании традиционной схемы лечения

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. ROC curves used for evaluation of the cell ratios when using conventional therapeutic schedule

Note. As for Figure 1.

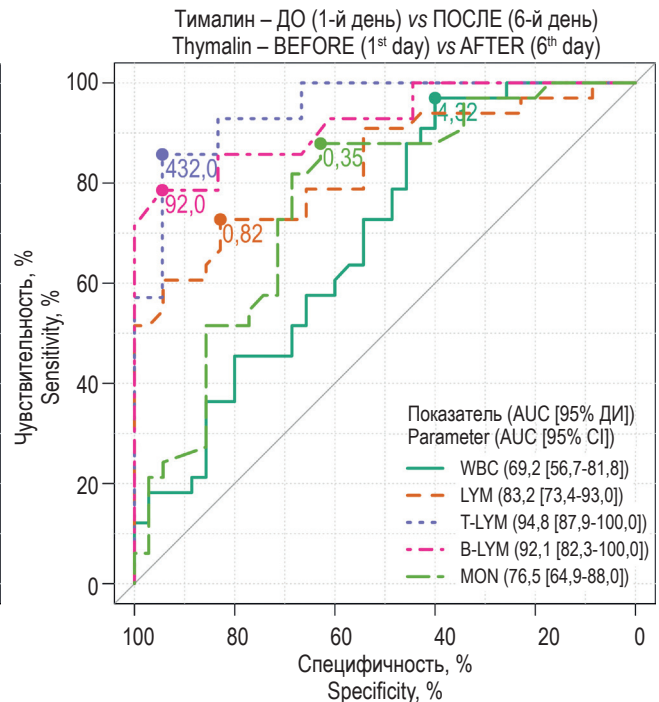


Рисунок 4. ROC-кривые оценки изменения лейкоцитарного пула при использовании тималина

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 4. ROC curves used for evaluation of changes in leukocyte pool when using thymalin therapy

Note. As for Figure 1.

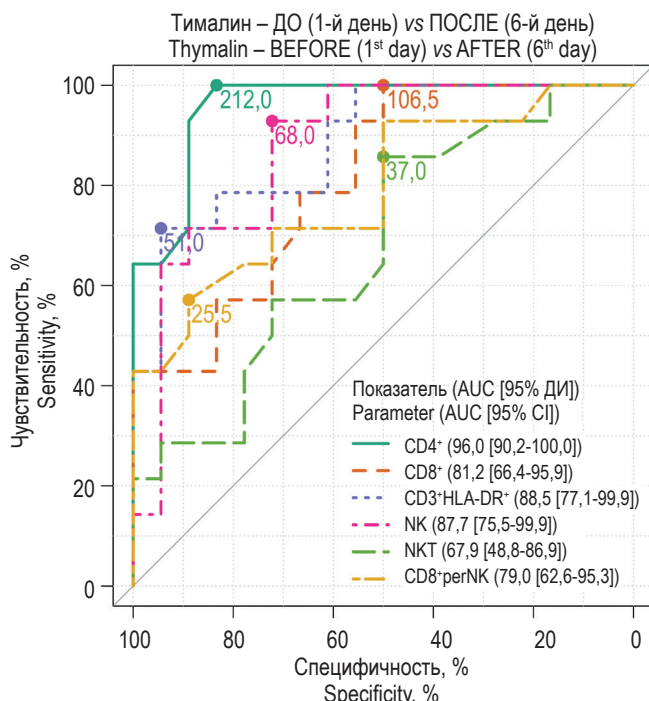


Рисунок 5. ROC-кривые оценки изменения Т-клеток при использовании тималина

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 5. ROC curves used for evaluation of changes in T cell pool when using thymalin therapy

Note. As for Figure 1.

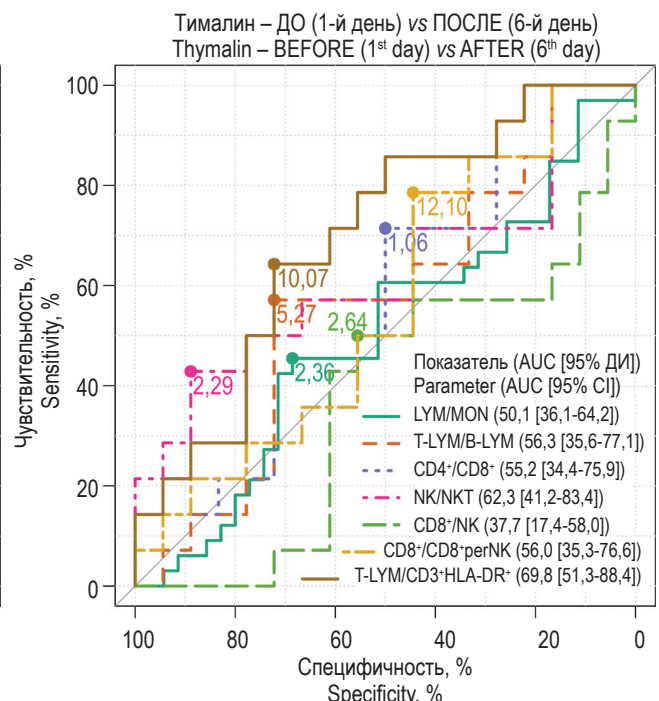


Рисунок 6. ROC-кривые оценки изменения клеточных соотношений при использовании тималина

Figure 6. ROC curves used for evaluation of cell ratios when using thymalin therapy

чество NKT на 6-й день в контроле уменьшалось с оценкой «удовлетворительно».

При исследовании соотношения отдельных видов лейкоцитов с оценкой «слабо» можно было прогнозировать увеличение $CD4^+/CD8^+$ и уменьшение $CD8^+/NK$, с оценкой «удовлетворительно» увеличение $CD8^+/CD8^+perNK$ и с оценкой «хорошо» NK/NKT (рис. 3).

Таким образом при базовой терапии сдвиги в исследуемых показателях общего анализа крови, иммунограммы и соотношения отдельных видов лейкоцитов не существенны и не способны оказать значительного влияния на результаты лечения тяжело больных COVID-19.

Иное наблюдается при использовании тималина (рис. 4, 5). Так, на 6-й день (на следующие сутки после его отмены) можно с оценкой «отлично» прогнозировать увеличение числа T-LIM, в том числе $CD4^+$ и B-LIM, а с оценкой «хорошо» – повышение общего числа LIM, а также $CD8^+$, HLA- $CD3^+DR^+$ и NK. С оценкой «удовлетворительно» можно строить прогнозы возрастания числа MON, $CD8^+perNKT$. Наконец, с оценкой «слабо» можно судить об увеличении WBC и NK-клеток.

Исследование соотношения отдельных видов лимфоцитов и их субпопуляций при использовании тималина на 6-й день показало, что с оценкой «слабо» можно лишь прогнозировать увеличение NK/NKT и уменьшение T-LYM/ $CD3^+HLA-DR^+$ (рис. 6).

Следовательно, соотношение отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов не может играть существенной роли в предсказании сдвигов в иммунограмме на 6-й день при использовании тималина.

Обсуждение

Одной из важнейших задач терапии COVID-19 является ликвидация «цитокинового шторма», приводящая к нормализации состояния клеточного и гуморального иммунитета [1, 7, 10, 22, 25]. Отсюда невольно возникает предположение, что исследования, направленные на прогнозирование иммунного статуса, позволят не только предвидеть исход заболевания, но и своевременно вмешиваться в тактику терапии.

Список литературы / References

1. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции // Успехи физиологических наук, 2020. Т. 51, № 4. С. 51-63. [Kuznik B.I., Khavinson V.Kh., Linkova N.S. COVID-19: effect on immunity, homeostasis system and the correction possible ways. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences*, 2020, Vol. 51, no. 4, pp. 51-63. (In Russ.)]
2. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Лукьянов С.А., Шаповалов К.Г., Смоляков Ю.Н., Терешков П.П., Шаповалов Ю.К., Коннов В.А., Зайцев Д.Н., Маген Э. Влияние тоцилизумаба и тималина на системное воспаление у больных COVID-19 // Врач, 2020. Т. 31, № 11. С. 87-96. [Kuznik B.I., Khavinson V.Kh., Lukyanov S.A., Shapovalov K.G., Smolyakov Yu.N., Tereshkov P.P., Shapovalov Yu.K., Konnov V.A., Zaitsev D.N., Magen E.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при базовой терапии тяжелобольных COVID-19 не прогнозировалась тенденция и не наступало восстановление иммунного статуса на 6-й день от начала применяемого лечения, что в значительной степени является причиной затяжного, неблагоприятного течения пневмонии при COVID-19 и фактором развития тромботических осложнений.

При добавлении к базовой терапии пятидневного курса тималина можно с большой долей вероятности с оценками «отлично», прогнозировать увеличение числа T-LIM, в том числе $CD4^+$ и B-LIM, а с оценкой «хорошо» – повышение общего числа LIM, а также $CD8^+$, HLA- $CD3^+DR^+$ и NK. С оценкой «удовлетворительно» можно строить прогнозы возрастания числа MON и $CD8^+perNKT$

Как показывают многочисленные исследования [2, 7, 14, 15, 16, 17], иммунокорректор тималин, используемый в терапии COVID-19, как правило, способствует нормализации не только клеточного и гуморального иммунитета, но и системы гемостаза, за счет чего и наступает улучшение состояния больных, снижение летальности, уменьшение частоты тромботических и других осложнений. Полученные прогностические сведения о возможных изменениях основных показателей иммунограммы в результате применения тималина во многом могут определить дальнейшую тактику терапии больных с тяжелым течением COVID-19 и иных вирусных инфекций.

Выводы

1. При базовой терапии тяжелобольных COVID-19 по исходным показателям общего анализа крови, иммунограммы и соотношению различных видов лейкоцитов на шестой день лечения нельзя прогнозировать сдвиги в иммунограмме и возможный исход патологического процесса.

2. В случае присоединения к базовой терапии пятидневного курса тималина можно с высокой долей вероятности говорить о том, как на шестой день изменятся показатели клеточного иммунитета, и на этом основании строить дальнейшую тактику терапии.

Tocilizumab and thymalin effect on the system inflammation in COVID-19 patients. *Vrach = Doctor*, 2020, Vol. 31, no. 11, pp. 87-96. (In Russ.)]

3. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С. Особенности патогенеза и течения covid-19 у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии, 2020. Т. 33, № 6. С. 1032-1042. [Kuznik B.I., Khavinson V.S. Speciality of COVID-19 pathogenesis and course of disease in aged and old age. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*, 2020, Vol. 3, no. 6, pp. 1032-1042. (In Russ.)]

4. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина 1989. 320 с. [Kuznik B.I., Vasiliev N.V., Tsybikov N.N. Immunogenesis, hemostasis and nonspecific resistance of the body]. Moscow: Meditsina, 1989. 320 p.

5. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины // Успехи современной биологии, 1983. Т. 96, № 6. С. 339-352. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. New class of biological regulators of multicellular systems – cytomedins. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances of Current Biology*, 1983, Vol. 96, no. 6, pp. 339-352. (In Russ.)]

6. Потاپова Н.Л., Смоляков Ю.Н. Информативность ROC-анализа в определении предикторов тяжелой бронхиальной астмы у детей // Забайкальский медицинский вестник, 2021. № 3. С. 13-18. [Potapova N.L., Smolyakov Yu.N. Informational value of ROC analysis in the detection of predictors of long bronchial asthma in children. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin*, 2021, no. 3, pp. 13-18. (In Russ.)]

7. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Руквишников С.А., Линькова Н.С., Ахмедов Т.А., Башук В.В. Влияние тималина на показатели клеточного, гуморального иммунитета и качество жизни у пациентов пожилого возраста с COVID-19 // Врач, 2021. № 6. С. 51-54. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Rukavishnikova S.A., Linkova N.S., Akhmedov T.A. Thymalin effect on the index of cellular, humoral immunity and life quality in the aged patients. *Vrach = Doctor*, 2021, no. 6, pp. 51-54. (In Russ.)]

8. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2014. 271 с. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Rizhak G.A. Peptide geroprotectors – epigenetic regulators of organism physiological functions]. St. Petersburg A. Herzen Russian State Pedagogical Institute, 2014. 271 p.

9. Ярцев С.С. Значение ROC-анализа для определения диагностической эффективности вентиляционных показателей у больных бронхиальной астмой // Пульмонология, 2021. № 6. С. 20-25. [Yartsev S.S. Mean of ROC analysis for detection of diagnostic effectiveness of ventilation rates in patients with bronchial asthma. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2021, no. 6, pp. 20-25. (In Russ.)]

10. Choi J.H., Lee Y.H., Kwon T.W., Ko S.G., Nah S.Y., Cho I.H. Can Panax ginseng help control cytokine storm in COVID-19? *J. Ginseng Res.*, 2022, Vol. 46, no. 3, pp. 337-347.

11. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.*, 2021, Vol. 47, 100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761.

12. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a performance measure for binary predictors characterized by both ROC curve and PROC curve analysis. *Entropy*, 2020, Vol. 22, no. 9, 938. doi: 10.3390/e22090938.

13. Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.*, 2020, Vol. 46, no. 8, pp. 1-4.

14. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Trofimova S.V., Volchkov V.A., Rukavishnikova S.A., Titova O.N., Akhmedov T.A., Trofimov A.V., Potemkin V.V., Magen E. Results and prospects of using activator of hematopoietic stem cell differentiation in complex therapy for patients with COVID-19. *Stem Cell Rev. Rep.*, 2021, Vol. 17, no. 1, pp. 285-290.

15. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators: A new class of geroprotectors. Report 2. The results of clinical trials. *Adv. Gerontol.*, 2014, Vol. 4, pp. 346-361.

16. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., Kuznik B., Umnov R. Peptides: prospects for use in the treatment of COVID-19. *Molecules*, 2020, Vol. 25, no. 19, 4389. doi: 10.3390/molecules25194389.

17. Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Shapovalov Y.K., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Parts D.S. The state of microcirculatory hemodynamics in patients with moderate and severe COVID-19. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2021, Vol. 171, no. 4, pp. 453-457.

18. Obuchowski N.A., Bullen J.A. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine. *Phys. Med. Biol.*, 2018, Vol. 63, no. 7, 07TR01. doi: 10.1088/1361-6560/aab4b1.

19. Otfi H.M., Adiga B.K. Endothelial dysfunction in COVID-19. *Am. J. Med. Sci.*, 2022, Vol. 363, no. 4, pp. 281-287.

20. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org> (Accessed May 15, 2022).

21. Ribes A., Vardon-Bounes F., Mémier V., Poette M., Au-Duong J., Garcia C., Minville V., Sié P., Bura-Rivière A., Voisin S., Payrastra B. Thromboembolic events and COVID-19. *Adv. Biol. Regul.*, 2020, Vol. 77, 100735. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100735.

22. Sbirkov Y., Dzharov V., Todorova K., Hayrabedian S., Sarafian V. Endothelial inflammation and dysfunction in COVID-19. *Vasa*, 2022, Vol. 51, no. 2, pp. 62-70.

23. Seitz A., Ong P. Endothelial dysfunction in COVID-19: A potential predictor of long-COVID? *Int. J. Cardiol.*, 2022, Vol. 15, no. 349, pp. 155-156.

24. Tuah A.N., Ibrahim A.B., Dzulkifly S., Yusof F.M., Nor R.A., Ariffin R. Analysis of the Area Under a Curve (AUC) using C-programming: Trapezium and Simpson rules techniques. *J. ICT Educ.*, 2022, Vol. 9, no. 1, pp. 143-153.

25. Zanza C., Romenskaya T., Manetti A.C., Franceschi F., La Russa R., Bertozzi G., Maiese A., Savioli G., Volonnino G., Longhitano Y. Cytokine storm in COVID-19: Immunopathogenesis and therapy. *Medicina (Kaunas)*, 2022, Vol. 58, no. 2, 144. doi: 10.3390/medicina58020144.

Авторы:

Кузник Б.И. — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ; Инновационная клиника «Академия здоровья», г. Чита, Россия

Смоляков Ю.Н. — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ; Инновационная клиника «Академия здоровья», г. Чита, Россия

Шапозалов К.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ; ГУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Чита, Россия

Терешков П.П. — к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

Коннов В.А. — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

Чалисова Н.И. — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник группы пептидной регуляции старения ФГБУН «Институт физиологии имени Павлова» Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории онкогеронтологии отдела биogerонтологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Kuznik B.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy; Innovation Clinic "Health Academy", Chita, Russian Federation

Smolyakov Yu.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Medical Physic and Informatics, Chita State Medical Academy, Innovation Clinic "Health Academy", Chita, Russian Federation

Shapovalov K.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Therapy, Chita State Medical Academy; State Clinical Hospital No. 1, Chita, Russian Federation

Tereshkov P.P., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Konnov V.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Therapy, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Chalisova N.I., PhD, MD (Biology), Professor, Leading Research Associate, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences; Leading Research Associate, Laboratory of Oncogerontology of Biogerontology Department, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russian Federation