

**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ ИММУННОЙ АНТИ-COVID-19 И ЕГО СВЯЗЬ С ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИММУННОЙ ПЛАЗМЫ**

Потапнёв М. П. <sup>1</sup>,

Максимович А. В. <sup>1</sup>,

Дунаев И. А. <sup>1</sup>,

Гущина Л. М. <sup>1</sup>,

Карпенко Ф. Н. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Республика Беларусь.

**CYTOKINE PROFILE OF COVID-19 CONVALESCENT PLASMA AND  
ITS RELATIONSHIP TO OUTCOME OF TREATED PATIENTS**

Potapnev M. P. <sup>a</sup>,

Maksimovich A. V. <sup>a</sup>,

Dunayeu I. A. <sup>a</sup>,

Hushchina L. M. <sup>a</sup>,

Karpenko F. N. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus.

## Резюме

Плазма иммунная анти-COVID-19 (ССР) рассматривается как важный элемент терапии пациентов на начальных стадиях заболевания. Терапевтическое действие ССР связывают с наличием специфических противовирусных антител. Дополнительно в качестве терапевтического рассматривается иммуномодулирующее действие ССР, где цитокины считаются одними из основных факторов.

Цель исследования - оценить значение цитокинов и балансов цитокинов перелитой ССР для исхода заболевания у пациентов, получавших ее при проведении стационарного лечения COVID-19.

Методы: В исследование включены данные 111 пациентов с COVID-19, получавших ССР. Содержание цитокинов в ССР измерялось методом иммуноферментного анализа.

Результаты: Установлено, что повышенный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ), но не ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 был выявлен в ССР, перелитой преимущественно пациентам, имевшим неблагоприятный (смертельный) исход заболевания. В этих сериях ССР достоверно повышены значения балансов цитокинов ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ /IP-10, ИФН- $\gamma$ /MCP-1, ИЛ-6/ИЛ-8, ИЛ-6/ИЛ-10, ИЛ-6/IP-10, ИЛ-6/ИЛ-15 по сравнению с образцами ССР, перелитой пациентам группы выздоровевших. Низкий уровень ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ , сниженные значениями баланса ИЛ-6/IP-10, ИЛ-6/ИЛ-15, ИФН- $\gamma$ /MCP-1, ИФН- $\gamma$ /IP-10, ИФН- $\gamma$ /ИЛ-15 были характерны для ССР, которую переливали пациентам, впоследствии выздоровевшим. Уровень ИЛ-6 в образцах ССР, перелитой пациентам группы выздоровевших, имел сильную прямую корреляционную связь ( $r=0,9$ ) с балансами цитокинов ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-6/IP-10, в то время как в группе умерших сильной связи не наблюдалось ( $r=0,6$ ). Уровни ИФН- $\gamma$  в ССР проявляли сильную прямую корреляционную связь со значениями всех проанализированных балансов цитокинов (ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10 ( $r=0,9$ ), ИФН- $\gamma$ /IP-10 ( $r=0,9$ ), ИФН- $\gamma$ /MCP-1 ( $r=0,9$ )). ИФН- $\gamma$  в ССР, перелитой

пациентам группы выздоровевших, имел положительную корреляционную связь с значениями балансов ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10 ( $r=0,78$ ), ИФН- $\gamma$ /IP-10 ( $r=0,9$ ), ИФН- $\gamma$ /MCP-1 ( $r=0,75$ ). Уровень ИФН- $\gamma$  в ССР, перелитой пациентам группы умерших, имел более высокие значения положительной корреляционной связи с ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10 ( $r=0,96$ ), ИФН- $\gamma$ /IP-10 ( $r=0,92$ ), ИФН- $\gamma$ /MCP-1 ( $r=0,92$ ).

**Заключение:** Уровень цитокинов ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ , баланс цитокинов на их основе в ССР могут влиять на исход COVID-19 у пациентов, получавших лечение с использованием ССР.

**Ключевые слова:** COVID-19, пациенты, плазма иммунная анти-COVID-19, цитокины, балансы цитокинов, исход заболевания

### **Abstract**

COVID-19 convalescent plasma (CCP) is considered as an important element of therapy for patients in the initial stages of the disease. The main therapeutic effect of CCP is associated with the presence of specific antiviral antibodies. Additionally, the immunomodulatory effect of CCP is considered as therapeutic where cytokines represented one of the main factors.

The aim of the study was to evaluate the importance of cytokines and cytokine ratio of transfused CCP for the outcome of the disease in patients who received it during inpatient treatment of COVID-19.

**Methods:** the study included data from 111 patients with COVID-19 who received CCP. The cytokine content in the CCP was measured by enzyme immunoassay

**Results:** It was found that elevated levels of interleukin-6 (IL-6) and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), but not IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, IL-15, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 were detected in CCP transfused mainly to patients who had an unfavorable (fatal) outcome of the disease. Values of cytokine ratios of IFN- $\gamma$ /IL-10, IFN- $\gamma$ /IP-10, IFN- $\gamma$ /MCP-1, IL-6/IL-8, IL-6/IL-10, IL-6/IP-10, IL-6/IL-15 were also significantly increased in these CCP series as compared to CCP samples transfused to patients of the recovered group. Low levels of IL-6 and IFN- $\gamma$ , reduced level of

cytokine ratios of IL-6/IP-10, IL-6/IL-15, IFN- $\gamma$ /MCP-1, IFN- $\gamma$ /IP-10, IFN- $\gamma$ /IL-15 were characteristic of CCP, which was transfused to patients, subsequently recovered. The level of IL-6 in the CCP samples transfused to the patients of the recovered group had a strong direct correlation ( $r=0.9$ ) with the cytokine ratios of IL-6/IL-10 and IL-6/IP-10, while in the group of the deceased patients there was no strong association ( $r=0.6$ ). IFN- $\gamma$  levels in the CCP showed a strong direct correlation with the values of all analyzed cytokine ratios (IFN- $\gamma$ /IL-10 ( $r=0.9$ ), IFN- $\gamma$ /IP-10 ( $r=0.9$ ), IFN- $\gamma$ /MCP-1 ( $r=0.9$ )). The level of IFN- $\gamma$  in the CCP transfused to patients of the recovered group had a positive correlation with the cytokine ratios of IFN- $\gamma$ /IL-10 ( $r=0.78$ ), IFN- $\gamma$ /IP-10 ( $r=0.9$ ), IFN- $\gamma$ /MCP-1 ( $r=0.75$ ). The level of IFN- $\gamma$  in the CCP transfused to patients of the deceased group had higher values of positive correlation with ratios of IFN- $\gamma$ /IL-10 ( $r=0.96$ ), IFN- $\gamma$ /IP-10 ( $r=0.92$ ), IFN- $\gamma$ /MCP-1 ( $r=0.92$ ).

**Conclusion:** The level of cytokines IL-6 and IFN- $\gamma$ , the cytokine ratios based on them in the CCP may affect the outcome of COVID-19 in patients treated with CCP.

**Keywords:** COVID-19, patients, COVID-19 convalescent plasma, cytokines, cytokine ratio, disease outcome

1 **1 Введение**

2 Использование реконвалесцентной плазмы, полученной от пациентов,  
3 переболевших COVID-19, (плазмы иммунной анти-COVID-19/ Coronavirus  
4 disease c2019 convalescent plasma /CCP) для лечения пациентов с инфекцией,  
5 вызванной SARS-CoV2, имеет неоднозначную оценку. С одной стороны, ее  
6 терапевтическое применение рекомендуется для пациентов с COVID-19  
7 средней тяжести и в ранние сроки инфекции [8, 11]. С другой стороны,  
8 применение CCP не оказывало существенного влияния на уровень смертности  
9 пациентов с COVID-19, особенно требующих искусственной вентиляции  
10 легких [5, 10, 15]. CCP рассматривают как источник нейтрализующих антител  
11 к SARS-CoV 2, в то же время роль остальных компонентов иммунного ответа  
12 остается малоизученной [7, 9]. Цитокины в составе CCP рассматриваются  
13 как действенные компоненты CCP, оказывающие при переливании  
14 иммуномодулирующее действие на пациента и участвующие в процессе  
15 выздоровления [6, 9, 14].

16 **Цель** исследования - оценить значение цитокинов и балансов цитокинов  
17 перелитой CCP для исхода заболевания у пациентов, получавших её при  
18 проведении стационарного лечения COVID-19.

19 **2 Материалы и методы**

20 Был проведен ретроспективный анализ истории болезни 111 пациентов  
21 с COVID-19, получавших стационарное лечение в учреждении  
22 здравоохранения (УЗ) «Солигорская центральная районная больница», УЗ  
23 «Витебская областная клиническая инфекционная больница», УЗ «Витебский  
24 областной клинический специализированный центр», УЗ «Лиозненской  
25 центральной районной больницы», государственного учреждения (ГУ)  
26 «Республиканский научно-практический центр (РНПЦ) пульмонологии и  
27 фтизиатрии», ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии.». Пациенты с COVID-  
28 19 были обследованы и получали терапию в соответствии с рекомендациями,  
29 утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь  
30 (приказ № 255 от 06.03.2020 в редакции приказа от 430 от 13.04.2020). Она

31 включала длительное пребывание в прон–позиции 15-24-36 часов подряд,  
32 гидратационно-инфузионную терапия, препараты ремдесивира, ингибиторов  
33 ИЛ-6 по показаниям; профилактику и лечение тромбозов, коагулопатий и ДВС  
34 синдрома, включая антиагрегантную терапию, антикоагуляционную терапию  
35 препаратами низкомолекулярного или нефракционированного гепаринов по  
36 показаниям, препараты системных глюкокортикоидных гормонов.  
37 Пациентам, нуждающимся в респираторной поддержке, проводилась  
38 интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности.  
39 Антибактериальная терапия проводилась строго по показаниям,  
40 исключительно для лечения бактериальных осложнений. Плазму иммунную  
41 анти-COVID-19 (ССР) получали все пациенты в дозе от 190 до 750 мл (1-3  
42 дозы), заготовленную в ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских  
43 биотехнологий» (ГУ «РНПЦ ТиМБ) и предоставленную пациентам после  
44 предварительной консультации с врачом –трансфузиологов ГУ «РНПЦ  
45 ТиМБ». Сбор данных и анализ клинических данных пациентов, получавших  
46 плазму иммунную, осуществляли во исполнение приказа Министерства  
47 здравоохранения Республики Беларусь «Об оказании медицинской помощи  
48 пациентам с инфекцией COVID-19» от 05.06.2020 г. № 615.

49 Материалом исследования также были образцы ССР, приготовленной в  
50 ГУ РНПЦ ТиМБ методом автоматического плазмафереза в 2020-2022 годах на  
51 основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О  
52 дополнительных мерах по обеспечению бесперебойной работы субъектов  
53 службы крови» от 03.04.2020 г., № 379, и прошедшая патогенредукцию с  
54 использованием систем «Терафлекс», «Интерсепт», «Мирасол» на основании  
55 инструкций фирм – производителей систем патогенредукции. Получение  
56 компонента крови «плазма иммунная анти-COVID-19» (ССР) осуществляли на  
57 основании положительных результатов тестирования с целью обнаружения  
58 антител к SARS-CoV-2 при отрицательных результатах тестирования на вирус  
59 SARS-CoV-2 и исчезновении признаков заболевания не менее 2 недель после  
60 перенесенного заболевания. Определение титра антител производили с

61 использованием тест-системы ichroma COVID-19 Ab (Boditech Med Inc.,  
62 Корея). Эффективными титрами считали превышающие уровень cut off ( $\geq 1.1$ )  
63 установленный производителем тест- систем.

64 В качестве контроля использовали аналогичные образцы плазмы,  
65 полученной от доноров крови, не имевших заболевание COVID-19, и  
66 подвергнутой аналогичной патогенредукции. Забор крови и ее компонентов  
67 от доноров крови в количестве 2-4 мл проводили на основании решения  
68 Комитета по этике ГУ «РНПЦ ТиМБ» от 10.04.2020 г. (заседание № 1) и на  
69 основании подписанного информированного согласия донора крови.

70 В контрольных образцах плазмы лиц, не болевших COVID-19, антител в  
71 диагностически значимом уровне не выявлено (хотя определялись как  
72 следствие специфической вакцинации или латентно перенесенного  
73 заболевания).

74 Определение цитокинов в образцах плазмы проводили методом  
75 иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями  
76 производителей для ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 (АО «Вектор-Бест»,  
77 Россия), CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 (Cloud-Clone Corp., Китай), ТРФ- $\beta$  (BT  
78 Lab, Китай), ИЛ-15 (Wuhan Fine Biotech Co., Китай). Исследуемые образцы  
79 плазмы лиц-реконвалесцентов и здоровых лиц вносили в лунки  
80 микропланшета для определения уровней цитокинов. Для каждого цитокина  
81 по результатам ИФА были построены калибровочные кривые на основании  
82 данных титрования внутренних стандартов и получены расчётные значения  
83 концентрации цитокинов и исследуемых образцах плазмы в соответствии с  
84 рекомендациями фирм-производителей.

85 Статистическая обработка результатов экспериментов проводили с  
86 использованием пакета STATISTICA 10.0. Рассчитаны средние значения и  
87 ошибка средних значений вариационных рядов значений изученных  
88 показателей. Данные представлены как  $M \pm SD$ . Для установления различий  
89 между двумя исследуемыми группами использовали t-критерий Стьюдента  
90 для сравнения независимых выборок, статистический уровень значимости



91  $p < 0,05$ . Сравнение групп пациентов с различным исходом заболевания  
92 проводили на основе корреляционного анализа с использованием критерия  
93  $\chi^2$ -Пирсона. Дальнейший анализ полученных данных проводили с  
94 использованием программного обеспечения MedCalc 22.009 и программного  
95 пакета R 4.3.1. С использованием ROC анализа определялись  
96 чувствительность, специфичность, прогностическая ценность  
97 положительного результата и прогностическая ценность отрицательного  
98 результата анализируемых данных.

99 Результаты и обсуждение.

100 Анализ когорты пациентов, получавших терапию с использованием  
101 ССР, показал, что большинство из них ( $n=84$ ) выздоровели, а часть ( $n=27$ )  
102 имели смертельный исход, связанный с прогрессией COVID-19. Сравнение  
103 этих подгрупп пациентов с различным исходом заболевания показал, что они  
104 достоверно не различались по возрасту (59,9 и 67,5 лет соответственно),  
105 распределению по полу (35/49 и 14/13 мужчин и женщин), индексу массы тела  
106 (32,8 и 33,32 соответственно). Сравнимые подгруппы пациентов  
107 характеризовались одинаковыми исходными показателями течения  
108 заболевания (длительность амбулаторного этапа лечения, длительность  
109 заболевания, показатели поражения легочной ткани, потребность в кислороде.  
110 Основное отличие касалось необходимости искусственной вентиляции  
111 легких, которая потребовалась 3 (3,57%) пациентам подгруппы  
112 выздоровевших пациентов и 10 (37%) пациентам подгруппы умерших  
113 ( $\chi^2=22,1$ ;  $p < 0,001$ ).

114 Ранее нами и другими авторами [1, 7] были отмечены различия  
115 цитокинового профиля ССР и плазмы здоровых лиц, не болевших COVID-19,  
116 связанные с увеличением содержания в ССР интерферона–гамма (ИФН- $\gamma$ ).  
117 Vonpy T.S. с соавт. [7] также отметили повышение в ССР уровня  
118 интерлейкина-10 (ИЛ-10), ИЛ-15, ИЛ-21, макрофагального воспалительного  
119 протеина (MIP-1 $\alpha$ ), а также уменьшение уровня антагониста рецептора ИЛ-1

120 (ИЛ-1RA), ИЛ-8, ИЛ-16, васкулярного эндотелиального фактора роста –А  
121 (VEGF-A).

122 Проведенное нами сравнение выявило некоторые различия в уровнях и  
123 балансах цитокинов в ССР, перелитой пациентов с COVID-19 с различным  
124 исходом заболевания. Как показано в таблице 1, содержание ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$   
125 оказалось достоверно выше в сериях ССР, перелитой пациентам, впоследствии  
126 умерших. Содержание ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, TRF- $\beta$ , IP-10/CXCL10,  
127 MCP-1/CCL2 достоверно не различалось в подгруппах пациентов,  
128 впоследствии выживших или умерших.

129 Для цитокинов ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  построены графики распределения их  
130 содержания в ССР, перелитой пациентам подгрупп выздоровевших или  
131 умерших. Как видно из рисунка, Для ИЛ-6 четко выделяются два отдельных  
132 непересекающихся пика соответствующих низкому содержанию ИЛ-6 (0-4  
133 пг/мл), что характерно для ССР, перелитой пациентам, впоследствии  
134 выздоровевших, и более высокому содержанию ИЛ-6 (4-7 пг/мл), что  
135 характерно для ССР, перелитой пациентам, впоследствии умерших. Для ИФН-  
136  $\gamma$  картина распределения несколько отличается. Уровень ИФН- $\gamma$  в ССР,  
137 перелитой выздоровевшим пациентам, преимущественно формируют единый  
138 пик (2-10 пг/мл). В сериях ССР, перелитой пациентам, впоследствии умершим,  
139 наблюдались два пика содержания ИФН- $\gamma$ , один из которых совпадает со  
140 значениями (2-10 пг/мл), характерными для ССР, перелитой пациентам,  
141 впоследствии выздоровевшим. Второй пик содержания ИФН- $\gamma$  в ССР (24-32  
142 пг/мл) наблюдался только у пациентов, впоследствии умерших. Такие  
143 распределения ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в ССР свидетельствуют о роли цитокинов как  
144 прогностических факторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов,  
145 получавших лечение с использованием ССР.

146 Хорошо известно, что прогрессирование COVID-19 связано с  
147 вовлечением цитокинов, особенно при развитии системного воспалительного  
148 ответа [3, 4, 6, 13]. Активность и тяжесть заболевания проявляется совместным  
149 действием цитокинов с изменением их баланса на разных этапах

150 патологического процесса. Поэтому мы оценили в ССР не только уровни, но и  
151 балансы отдельных цитокинов, их возможную связь с исходом заболевания у  
152 пациентов, пролеченных ССР. Как нами показано ранее, ССР по сравнению с  
153 контрольной плазмой здоровых лиц имеет выраженный дисбаланс цитокинов,  
154 связанный с повышением уровня ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 [1]. Как видно  
155 из таблицы 2, баланс цитокинов первой, второй, третьей волны в ССР,  
156 использованной для терапии пациентов с COVID-19, являются важным для  
157 развития и исхода заболевания [3, 4]. Прежде всего выделяют баланс  
158 ИЛ-6/ИЛ-10, повышение которого в крови пациентов связывают с плохим  
159 прогнозом заболевания. При этом ИЛ-10 рассматривается как цитокин,  
160 снижающий иммуноопосредованное воспаление, а ИЛ-6 ассоциируется с  
161 тяжелым течением и летальными осложнениями при заболевании [4]. ИЛ-6 и  
162 ИФН- $\gamma$  не связаны прямо с вирусной нагрузкой у пациентов с тяжелым  
163 течением COVID-19, но отражают системное воспаление в организме  
164 пациентов, особенно при развитии острого респираторного дистресс-  
165 синдрома. Цитокин-опосредованный эффект благоприятного  
166 терапевтического эффекта ССР не связан с уровнем антител к SARS-CoV-2  
167 spike антигену или нормальных антител [6]. Это указывает на  
168 самостоятельный иммуномодулирующий эффект при переливании ССР  
169 пациентам с COVID-19 [6, 12, 14].

170 Для пациентов с COVID-19 с различным исходом заболевания мы  
171 оценили в использованной для их лечения ССР баланс цитокинов с участием  
172 ИФН- $\gamma$  и ИЛ-6. ИЛ-6 в когорте всех исследованных образцов ССР и  
173 использованных в группе выживших пациентов имел сильную прямую  
174 корреляционную связь ( $r=0,8$  и  $r=0,9$ ) с балансами ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-6/ИФН- $\gamma$ ,  
175 в то время как в группе умерших таковой связи не наблюдалось ( $r=0,6$  и  $r=0,6$   
176 соответственно), что может быть связано с повышением уровней ИЛ-6 в ССР,  
177 использованной для пациентов группы выживших. В ССР наблюдалась  
178 сильная прямая корреляционная связь уровней ИФН- $\gamma$  со значениями всех  
179 проанализированных балансов цитокинов (ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10 ( $r=0,9$ ), ИФН- $\gamma$ /ИФН- $\gamma$  ( $r=0,9$ ),

180 (r=0,9), ИФН- $\gamma$ /ТРФ-b (r=0,8), ИФН- $\gamma$ /МСР-1 (r=0,9)). При этом наблюдались  
181 различия в значениях баланса цитокинов в ССР, использованной для лечения  
182 пациентов групп умерших и выздоровевших. Так, в ССР, использованной для  
183 лечения группы выздоровевших были снижены значения балансов ИФН-  
184  $\gamma$ /ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ /МСР-1 по сравнению с ССР, использованной для лечения  
185 пациентов группы умерших. В ССР, перелитой пациентам группы выживших,  
186 было также снижено значение баланса ИФН- $\gamma$ /ТРФ- $\beta$  относительно  
187 содержания в ССР, перелитой пациентам группы умерших. Полученные  
188 данные свидетельствуют о том, что балансовые соотношения цитокинов в ССР  
189 наряду с уровнем цитокинов имеют значение для исхода заболевания у  
190 пациентов, получавших терапию с использованием ССР. Баланс цитокинов  
191 ИЛ-6/ИФН- $\gamma$ , характеризующийся высокими значениями в крови пациентов с  
192 тяжелым COVID-19, в ССР имел невысокие значения ( $0,39 \pm 0,158$ , n=31 для  
193 группы выздоровевших и  $0,45 \pm 0,366$ , n=12 для группы умерших пациентов, r  
194 = - 0,15; p=0,38), что связано с забором плазмы по прошествии 2-3 недель после  
195 исхода заболевания и общим снижением уровня цитокинов к этому сроку [2,  
196 4].

### 197 3 Выводы

198 Таким образом, ССР, использованная для лечения пациентов с COVID-  
199 19, характеризуется дисбалансом цитокинов, которые способны оказывать  
200 влияние на исход заболевание. Неблагоприятный исход заболевания  
201 пациентов с COVID-19, получавших терапию с использованием плазмы  
202 иммунной анти-COVID-19 ассоциируется с наличием в ССР повышенного  
203 содержания ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ , повышенными значениями баланса ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10,  
204 ИФН- $\gamma$ /IP-10, ИФН- $\gamma$ /ТРФ- $\beta$ , ИФН- $\gamma$ /МСР-1, ИЛ-6/ИЛ-8, ИЛ-6/ИЛ-10, ИЛ-  
205 6/IP-10, ИЛ-6/ИЛ-15. Низкий уровень ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ , сниженные значениями  
206 баланса ИЛ-6/IP-10, ИЛ-6/ИЛ-15, ИФН- $\gamma$ /МСР-1, ИФН- $\gamma$ /IP-10, ИФН- $\gamma$ /ТРФ- $\beta$   
207 ИФН- $\gamma$ /ИЛ-15, были характерны для ССР, которую перелили пациентам,  
208 впоследствии выздоровевшим.

209 Благодарность. Работа выполнена при содействии гранта 20220295  
210 Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Авторы выражают  
211 благодарность врачу-трансфузиологу Вагановой Т.В. (ГУ «РНПЦ ТиМБ») за  
212 консультации пациентов при назначении плазмы иммунной анти-COVID-19.

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** Уровень цитокинов в плазме иммунной анти-COVID-19, использованной для лечения пациентов с различным исходом заболевания.  
**Table 1.** Cytokine level in COVID-19 convalescent plasma used for therapy of patients with different disease outcome.

Цитокины Cytokines	Уровень цитокинов (пг/мл) в плазме иммунной анти-COVID-19, использованной для лечения пациентов Cytokine level (pg/ml) in CCP, used for therapy of patients				p
	выздоровевших recovered		умерших deceased		
	n	M ± SD	n	M ± SD	
ИЛ-6 IL-6	38	3,22 ± 1,67	12	5,23 ± 0,45	0,0002
ИФН-γ IFN-γ	33	7,40 ± 2,72	16	15,83 ± 9,67	0,00002
ИЛ-10 IL-10	43	11,39 ± 2,89	13	12,14 ± 2,14	0,3943
ИЛ-15 IL-15	30	7,34 ± 1,87	11	7,99 ± 2,43	0,3714
ТРФ-β TGF-β	43	1,065 ± 0,55	15	0,96 ± 0,45	0,5055
IP-10/CXCL10	40	22,93 ± 6,20	14	23,90 ± 6,38	0,6215
МСР-1/CCL2	24	8,04 ± 2,95	8	8,34 ± 2,09	0,7921
ИЛ-8 IL-8	43	3,24 ± 1,98	14	3,12 ± 2,07	0,8461
ИЛ-1β IL-1β	42	9,47 ± 3,81	13	9,26 ± 3,01	0,8536

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика балансов цитокинов в плазме иммунной анти-COVID-19, перелитой выжившим и умершим пациентам.

**Table 2.** Comparison of cytokine ratios in COVID-19 convalescent plasma, transfused to patients with different disease outcome.

Баланс цитокинов Cytokine ratio	Значение показателей в ССР, использованной для лечения пациентов Value of cytokine ratio in COVID-19 convalescent plasma, used for therapy of patients				p
	выздоровевших recovered		умерших deceased		
	n	M ± SD	n	M ± SD	
ИЛ-6/ИЛ-10 IL-6/IL-10	37	0,29 ± 0,12	10	0,4±0,04	0,0058
ИЛ-6/ИЛ-1β IL-6/IL-1β	36	0,37 ± 0,14	9	0,52±0,13	0,0075
ИЛ-6/ИЛ-8 IL-6/IL-8	37	1,38 ± 0,93	10	2,38±1,14	0,0058
ИЛ-6/ИР-10 IL-6/IP-10	36	0,14 ± 0,09	10	0,23±0,07	0,0058
ИЛ-6/ИЛ-15 IL-6/IL-15	28	0,48 ± 0,3	8	0,79±0,36	0,0181
ИФН-γ/ИЛ-10 IFN-γ/IL-10	32	0,74 ± 0,27	13	1,26±0,76	0,0014
ИФН-γ/ИЛ-1β IFN-γ/IL-1β	31	1,05 ± 0,51	13	1,55±0,71	0,0126
ИФН-γ/ИЛ-8 IFN-γ/IL-8	32	3,45 ± 1,9	14	5,57±4,16	0,0209
ИФН-γ/ИР-10 IFN-γ/IP-10	31	0,34 ± 0,18	14	0,73±0,63	0,0023
ИФН-γ/ТРФ-β IFN-γ/TGF-β	32	0,01 ± 0,01	15	0,02±0,02	0,0008
ИФН-γ/ИЛ-15 IFN-γ/IL-15	25	1,1 ± 0,69	11	2,08±2,15	0,0444
ИФН-γ/МСР-1 IFN-γ/MCP-1	15	1,14 ± 0,69	8	2,44±1,16	0,0029

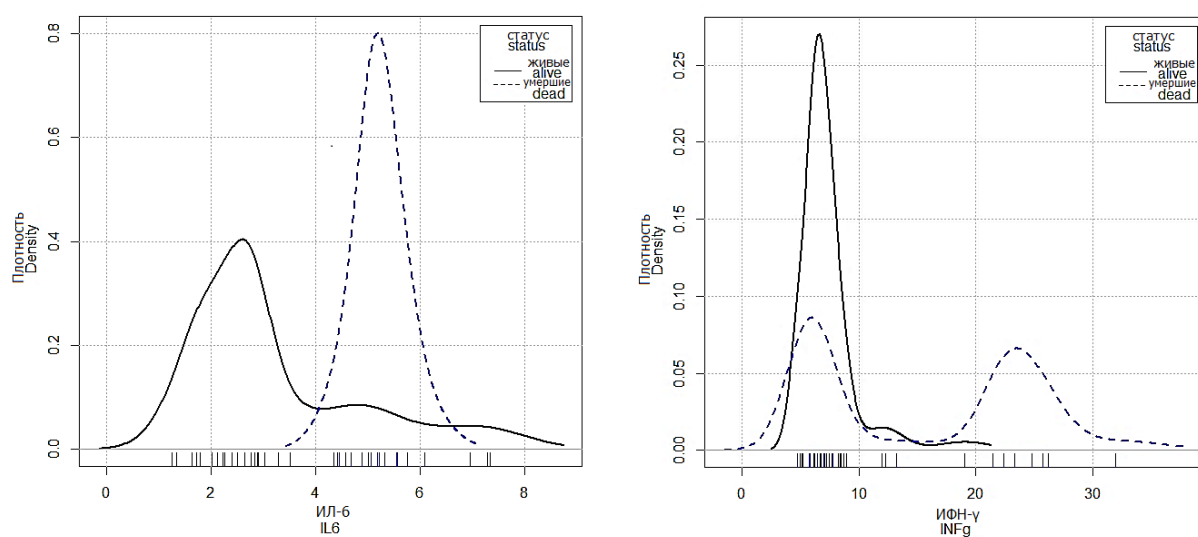
## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Рисунок – Распределение содержания ИЛ-6 (А) и ИФН- $\gamma$  (В) (пг/мл) в плазме иммунной, анти-COVID-19, перелитой пациентам групп выздоровевших (сплошная линия) или умерших (пунктирная линия).

По оси абсцисс – содержание цитокина в ССР, по оси ординат – частота встречаемости (Density)

**Figure 1.** Distribution of the level of IL-6 (A) and IFN- $\gamma$  (B) (pg/ml) in the COVID-19 convalescent plasma (CCP) transfused to patients of the groups recovered (solid line) or deceased (dotted line).

On the abscissa axis is the cytokine content in the CCP, on the ordinate axis is the frequency of occurrence (Density)





## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

**Потапнёв Михаил Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клеточных биотехнологий, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Минск, Республика Беларусь;

адрес: 220080, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт,160;

телефон: 8 (017) 289-86-20 / 8 (029) 638-02-71;

e-mail: mpotapnev@yandex.by

**Potapnev Michael Petrovich**, MD, PhD, DSc., Professor, Head the Department of Cellular Biotechnologies, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus;

address: 220080, Belarus, Minsk, Dolginovsky tract,160;

телефон: 8 (017) 289-86-20 / 8 (029) 638-02-71;

e-mail: mpotapnev@yandex.by

### Блок 2. Информация об авторах

**Максимович Алексей Владимирович**, мл.н.с. лаборатория биологии и генетики стволовых клеток, Республиканский научно-практического центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Минск, Республика Беларусь.

**Maximovich Aleksey.Vladimirovich**, Junior Researcher, Laboratory of biology and genetics of stem cells, Republican Scientific Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus.

**Дунаев Игорь Анатольевич**, к.м.н., врач-трансфузиолог, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологии, Минск, Республика Беларусь.

**Dunayeu Igor Anatolievich**, MD, PhD., Transfusiologist, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus.

**Гущина Лариса Михайловна**, зам. директора по трансфузиологии, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь.

**Hushchina Larisa Mihailovna**, MD, Deputy Director for Transfusiology, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus.

**Карпенко Федор Николаевич**, к.м.н., директор, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологии, Минск, Республика Беларусь.

**Karpenko Fedor Nikolaevich**, MD, PhD., Director, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ ИММУННОЙ АНТИ-COVID-19 И  
ЕГО СВЯЗЬ С ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ИММУННОЙ ПЛАЗМЫ

CYTOKINE PROFILE OF COVID-19 CONVALESCENT PLASMA AND ITS  
RELATIONSHIP TO OUTCOME OF TREATED PATIENTS

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ЦИТОКИНЫ ПЛАЗМЫ ИММУННОЙ АНТИ- COVID-19

CYTOKINES OF COVID-19CONVALESCENT PLASMA

**Ключевые слова:** COVID-19, пациенты, плазма иммунная анти-COVID-19,  
цитокины, балансы цитокинов, исход заболевания

**Keywords:** COVID-19, patients, COVID-19 convalescent plasma, cytokines,  
cytokine ratio, disease outcome

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 1.

26.02.2024

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или ее DOI
1	Максимович А.В., Потапнев М.П., Дунаев И.А., Гущина Л.М., Карпенко Ф.Н. Особенности цитокинового профиля и противовоспалительной активности in vitro плазмы иммунной анти-COVID-19 // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2023, № 2, с.46-51.	Maksimovich A.V., Potapnev M.P., Dunayev I.A., Hushchina L.M., Karpenko F.N. Cytokine profile and anti-inflammatory activity in vitro of Covid-19 convalescent plasma. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, allergology, infectology, 2023, no.2, pp.46-51.	10.14427/jipai.2023.2.46
2	Первакова М.Ю., Потапенко В.Г., Ткаченко О.Ю., Волчкова Е.В., Титова О.Н., Лапин С.В., Суркова Е.А., Блинова Т.В., Холопова И.В., Кузнецова Д.А., Мошникова А.Н., Мазинг А.В., Куликов А.Н., Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Климович	<a href="#">Pervakova M.Yu., Potapenko V.G., Tkachenko O.Yu., Volchkova E.V., Titova O.N., Lapin S.V., Surkova E.A., Blinova T.V., Kholopova I.V., Kuznetsova D.A., Moshnikova A.N., Mazing A.V., Kulikov A.N., Polushin Yu.S., Afanasyev A.A., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Klimovich A.V.,</a>	10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187

	А.В., Медведева Н.В., Эмануэль В.Л. Цитокиновые паттерны летальных гипервоспалительных состояний, индуцированных вторичным гемофагоцитарным синдромом, бактериальным сепсисом и COVID-19 //Иммунология, 2022, Т. 43, №. 2, С. 174-187.	<a href="#">Medvedeva N.V., EmanuelV.L. Cytokine patterns of fatal hyperinflammatory conditions, caused by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, bacterial sepsis and COVID-19. Immunologiya. 2022, Vol. 43, no.2, pp. 174–187</a>	
3	Потапнев М.П. Цитокиновый шторм. Причины и последствия // Иммунология. 2021, Т. 42, №. 2, С. 175-188.	Potapnev M.P. Cytokine storm. Causes and consequences. <i>Immunologiya</i> . 2021, Vol. 42, no. 2, pp.175–88.	<a href="#">10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188</a>
4	Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M., Rodriguez Y., Gallo J.E., Salazar-Uribe J.C., Santander M.J., Gala M.P., Zapata W., Zapata M.I., Manrique R., Pardo-Oviedo J.M., Camacho B., Ramfrez-Santana C., Anaya J.-M., the CP-COVID-19 group. <i>J. Autoimmunity 2021; 118: 102598.</i>	-	<a href="#">10.1016/j.jaut.2021.102598</a>
5	Agarwal A., Mukherjee A., Kumar G., Chatterjee P., Bhatnagar T., Malhotra P.	-	<a href="#">10.1136/mbj.m3939</a>

	(2020). Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). <i>BMJ</i> . 2020;		
6	Bandopadhyay P., D’Rozario R., Lahiri A., Sarif J., Paul S.R., Roy R., Maiti R., Chaudhuri K., Bagchi S., Maiti A., Perwez M.M., Sarkar B.S., Roy D., Chakraborty R., Vasudevan J.S., Sharma S., Biswas D., Maiti C., Saha B., Bhattacharya P., Pandey R., Chatterjee S., Paul S., Ganguly D. Nature and dimensions of systemic hyperinflammation and its attenuation by convalescent plasma in severe COVID-19. <i>J. Infect. Diseases</i> . 2021;224	-	10.1093/infdis/jiab010
7	Bonny T.S., Patel E.U., Zhu X., Bloch E.M., Grabowski M.K., Abraham A.G., Littlefield K., Shrestha R., Benner S.E., Laeyendecker O., Shoham S., Sullivan D., Quinn T.C., Casadevall A., Pekosz A., Redd A.D., Tobian	-	10.1093/ofid/ofaa574

	A.A.R. Cytokine and chemokine levels in coronavirus disease 2019 convalescent plasma . In <i>Open Forum Infectious Diseases</i> .- US: Oxford University Press, 2021- 8 (2). C.ofaa574		
8	Briggs N., Gormally, M. V., Li F., Browning S. L., Treggiari M. M., Morrison A., Laurent-Rolle M., Deng Y., Hendrickson J.E., Tormey C.A., Desruisseaux, M. S. (2021). Early but not late convalescent plasma is associated with better survival in moderate-to-severe COVID-19. <i>PLoS One</i> , 16(7), e0254453.	-	10.1371/journal.pone.0254453
9	Chavda V. P., Bezbaruah R., Dolia S., Shah N., Verma S., Savale S., Ray S. Convalescent plasma (hyperimmune immunoglobulin) for COVID-19 management: An update. <i>Process Biochemistry</i> . 2023; 127: 66-81.	-	10.1016/j.procbio.2023.01.018
10	Hakim S.M., Chikhouni G. M.A., Ammar M.A., Amer A.M. Effect of convalescent plasma transfusion on outcome of coronavirus	-	10.1007/s00540-023-03171-x

	disease 2019: a meta- analysis with trial sequential analysis . <i>J. Anesthesia. 2023; 1-14.</i>		
11	Kandula U. R., Tuji T. S., Gudeta D. B., Bulbula K. L., Mohammad A. A., Wari K. D., Abbas A. (2023). Effectiveness of COVID-19 Convalescent Plasma (CCP) During the Pandemic Era: A Literature Review. <i>J Blood Med, 159-187.</i>	-	10.2147/JBM.S397722
12	Pouladzadeh M., Safdarian M., Eshghi P., Abolghasemi H., Ghorbanibavani A., Sheibani B., Choghakabodi P.M., Fegghi A., Boroujerdnia M.G., Forouzan A., Far M.A.J., Kaydani G.A., Rajaei E., Amin M., Torabizadeh M., Yousefi F., Hadaddezfuli R. A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19 – related cytokine storm. <i>Internal and Emerg. Medicine. 2021; 16: 2181-2191.</i>	-	10.1007/s11739-021-02734-8

13	Rabaan A.A., Al-ahmed S.H., Muhammad J., Khan A., Sule A.A., Tirupathi R., Mutair A.A., Alhumaid S., Al-Omari A., Dhawan M., Tiwari R. Sharun K., Mohapatra R.K., Mitra S., Bilal M., Alyami S.A., Emran T.B., Moni M.A., Dhama K. Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: A review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. <i>Vaccines</i> . 2021; 9: 436.	-	10.3390/vaccines9050436
14	Royas M., Rodriguez Y., Monsalve D.M., Acosta-Ampudia Y., Camacho B., Gallo J.E., Royas-Villarraga A., Ramirez-Santana C., Diaz-Coronado J.C., Manrique R., Mantilla R.D., Shoenfeld Y., Anaya J-M. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. <i>Autoimmunity Reviews</i> . 2020; 19: 102554.	-	10.1016/j.autrev.2020.102554.



15	Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, Savoy N., Giunta D.H., Pérez L.G., Sánchez M.L., Gamarnik A.V., . Ojeda D.S., Santoro D.M., Camino P.J., Antelo S., Rainero K., VidiellaG.P., Miyazaki E.A., Cornistin W., Trabadelo O.A., Ross F.M., Spotti M., Funtowicz G., Scordo W.E., Losso M.H., Ferniot I., Pardo P.E., Rodriguez E., Rucci P., Pasquali P. , Fuentes N.A., Esperatti M., Speroni G.A., Nannini E.C., Matteaccio A., Michelangelo H.G., Follmann D., Lane H.C., Belloso W.H., for the PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. <i>N Engl J Med.</i> 2021; 384(7): 619–29.	-	10.1056/NEJMoa2031304.
----	--	---	------------------------