

**МОЛЕКУЛЫ-ЛОВУШКИ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА 18
ПРИ COVID-19**

Коротаева А. А. ¹,

Самойлова Е. В. ¹,

Чепурнова Д.А. ¹,

Погосова Н. В. ¹,

Кучиев Д. Т. ¹,

Палеев Ф. Н. ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Россия.

IL-6 AND IL-18 CYTOKINE TRAPS IN COVID-19

Korotaeva A. A. ^a,

Samoilova E. V. ^a,

Chepurnova D. A. ^a,

Pogosova N. V. ^a,

Kuchiev D. T. ^a,

Paleev F. N. ^a

^a National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E. I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Резюме

Цитокины являются медиаторами иммунной системы, регулирующими воспалительный процесс. Интенсивность воспалительного процесса во многом зависит от типа цитокина и продолжительности его действия. Большое значение в развитии и прогрессировании воспаления принадлежит интерлейкину 6 (ИЛ-6) и интерлейкину 18 (ИЛ-18). Цитокины по-разному регулируют воспалительный процесс, индуцируя или подавляя воспалительные реакции. Функциональную активность цитокинов ограничивают молекулы-ловушки, уровни которых являются определяющими факторами для инициации либо защитных, либо патологических эффектов интерлейкинов. Для ИЛ-6 такой ловушкой является растворимый гликопротеин sgp130. Контролирующим фактором ИЛ-18 является ИЛ-18-связывающий белок (ИЛ-18СБ). Высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 наблюдались при COVID-19 и ассоциировались с неблагоприятными исходами заболевания. Целью настоящего исследования был сравнительный анализ уровней sgp130 и ИЛ-18СБ у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19.

В ретроспективное исследование включили 74 пациента с COVID-19 в возрасте 63 ± 14 лет, среди которых 40 мужчин и 34 женщины. Пациенты были разделены на группы в соответствии со степенью поражения лёгких по данным компьютерной томографии. В первую группу входили пациенты без поражения легких; во **вторую группу – пациенты с умеренной формой пневмонии**, с поражением лёгких до 50%; в третью группу – пациенты с тяжёлой формой пневмонии, с поражением лёгких $\geq 50\%$. Уровни цитокинов и их ловушек определяли в плазме крови количественным иммуноферментным методом.

Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-18 в крови пациентов возрастали при увеличении тяжести COVID-19. Уровни их ловушек менялись неоднозначно. Уровни sgp130 в группе пациентов с умеренной формой пневмонии были ниже, чем у пациентов без поражения лёгких. А у пациентов с тяжёлой формой пневмонии уровни sgp130 оказались выше, чем у пациентов с умеренной формой и были схожи с уровнями в группе без поражения лёгких. В отличие от sgp130, уровни ИЛ-18СБ снижались по мере увеличения тяжести COVID-19.

Таким образом, увеличение уровней ИЛ-6 и ИЛ-18 при возрастании тяжести COVID-19 сопровождается неоднозначными изменениями уровней их ловушек. Соотношение между концентрациями ИЛ-6 и ИЛ-18 и их ловушек отражает степень тяжести COVID-19.

Ключевые слова: ИЛ-6; ИЛ-18; растворимый рецептор ИЛ-6; sgp130; ИЛ-18- связывающий белок, COVID-19.

Abstract

Cytokines are mediators of immunity that regulate inflammation. Intensity of inflammatory process is strongly dependent on the cytokine type and duration of its effect. Interleukin 6 (IL-6) and interleukin 18 (IL-18) play an important role in the initiation and progression of inflammation. Cytokines regulate the inflammatory process in different ways by inducing or inhibiting inflammatory reactions. Functional activity of cytokines is limited by trap molecules whose levels determine initiation of protective or pathological effects of interleukins. Soluble glycoprotein sgp130 functions as a trap for IL-6, while IL-18 is controlled by IL-18 binding protein (IL-18BP). High IL-6 and IL-18 levels were recorded in COVID-19 patients, being associated with unfavorable outcome of the disease.

Our objective was to compare sgp130 and IL-18BP levels in patients with different degrees of COVID-19.

Retrospective study included 74 COVID-19 patients (40 men and 34 women) aged 63 ± 14 years. The patients were assigned to groups according to severity of lung damage. Group 1 included patients without lung damage; group 2, patients with moderate pneumonia (<50% lung damage); group 3, patients with severe pneumonia (>50% lung damage). Plasma levels of cytokines and their trap molecules were determined by quantitative immunoenzyme assay.

IL-6 and IL-18 plasma concentrations increased with COVID-19 severity. Ambiguous changes were recorded for their traps. Plasma levels of sgp130 were lower in patients with moderate pneumonia than in patients without lung damage. In patients with severe pneumonia sgp130 plasma concentrations were higher than those in patients with mild pneumonia, being similar to those in patients without lung damage. In contrast to sgp130, IL-18BP levels decreased with COVID-19 severity.

Thus, an increase in IL-6 and IL-18 levels parallel to COVID-19 severity is accompanied by ambiguous changes in the levels of their trap molecules. The ratio between the levels of IL-6 and IL-18 and their traps reflects the degree of COVID-19 severity.

Keywords: IL-6; IL-18; soluble IL-6 receptor; sgp130; IL-18 binding protein; COVID-19.

1 Введение

Цитокины – это уникальные иммунорегуляторные молекулы. Обеспечивая межклеточное взаимодействие, они регулируют силу и продолжительность иммунного ответа и воспалительного процесса [1]. Цитокины взаимодействуют между собой, образуя единую рабочую сеть. Сбалансированность провоспалительных и противовоспалительных цитокиновых реакций способствует успешному разрешению воспалительного процесса. Однако изменение уровней цитокинов может нарушать данный баланс и приводить к развитию патологических процессов. В частности, увеличение уровней различных цитокинов ассоциировано с прогрессированием инфекции COVID-19, вызываемой [коронавирусом SARS-CoV-2](#). Особое внимание в данном аспекте отводится интерлейкину 6 (ИЛ-6) и интерлейкину 18 (ИЛ-18). Уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 были высокими у пациентов, умерших в результате COVID-19, и коррелировали между собой [3,10]. Также выявлена корреляционная связь между повышенными уровнями ИЛ-6 и длительным COVID-19, который ассоциируется с долгосрочными последствиями инфекции и различными осложнениями, включая необратимое повреждение органов [12].

В организме человека существуют механизмы, ограничивающие функциональную активность ИЛ-6 и ИЛ-18. Для ИЛ-6 характерно наличие двух сигнальных путей: классического и транс-сигнального. При классической передаче сигнала ИЛ-6 образует комплекс со своим рецептором ИЛ-6Р на мембране клеток, а при транс-сигнализации – с растворимой формой рецептора рИЛ-6Р. Циркулирующий в крови растворимый гликопротеин sgp130 является ловушкой и ингибирует активность ИЛ-6, реализуемую транс-сигнальным путём, не влияя на классическую сигнализацию [4]. Считается, что эффекты ИЛ-6, способствующие патологическим процессам, опосредуются преимущественно транс-сигнальным путём, в то время как противовоспалительная активность ИЛ-6 реализуется классической передачей сигнала [8]. Для ИЛ-18 контролирующим фактором является ИЛ-18-связывающий белок (ИЛ-18СБ), который, обладая высоким сродством к ИЛ-18, подавляет ИЛ-18-зависимые эффекты [2]. Уровни цитокиновых ловушек являются определяющими факторами для инициации либо защитных, либо патологических эффектов интерлейкинов.

В настоящем исследовании оценивали уровни ловушек ИЛ-6 и ИЛ-18 у пациентов с разными формами COVID-19

2 Материалы и методы

В исследование включили 74 пациента с COVID-19, из них 40 мужчин (54%) и 34 женщины (46%). Средний возраст пациентов составил 63±14 лет. Все пациенты, включённые в исследование, подписывали информированное согласие по забору биологических образцов для банкирования, одобренное

Этическим комитетом НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И.Чазова (протокол № 249 от 30.09.2019 г.).

Пациенты были разделены на группы в соответствии со степенью поражения лёгких по данным компьютерной томографии. В первую группу входили пациенты без поражения легких; во **вторую группу – пациенты с умеренной формой пневмонии**, с поражением лёгких до 50%; в третью группу – пациенты с тяжёлой формой пневмонии, с поражением лёгких $\geq 50\%$.

Образцы крови отбирали на 2-4 день госпитализации и хранили при температуре -80°C до проведения исследования.

Уровни ИЛ-6, sgp130, pИЛ-6Р, ИЛ-18 и ИЛ-18СБ определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы R&D Systems, фирмы eBioscience, Cloud-Clone Corp.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS STATISTICS 23. Результаты представлены в виде медианы с указанием интерквартильного интервала (25-й процентиль; 75-й процентиль) для параметров, имеющих распределение, отличное от нормального. При сравнении групп по количественному признаку использовали непараметрические критерии Манна-Уитни для независимых выборок. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p < 0.05$.

3 Результаты и обсуждение

Концентрации ИЛ-6, pИЛ-6Р и ИЛ-18 в крови пациентов возрастали по мере увеличения тяжести COVID-19 (рис.1), в то время как уровни ловушек цитокинов менялись неоднозначно.

Уровни sgp130 в группе пациентов с умеренной формой пневмонии были ниже, чем у пациентов без поражения лёгких. А у пациентов с тяжёлой формой пневмонии уровни sgp130 оказались выше, чем у пациентов с умеренной формой и были схожи с уровнями в группе без поражения лёгких (рис.2А).

Sgp130 и pИЛ-6Р конститутивно присутствуют в крови и являются компонентами буферной системы, которая регулирует период полураспада ИЛ-6 [8]. У здоровых людей концентрации sgp130 и pИЛ-6Р находятся в молярном избытке, предполагая, что свободный ИЛ-6 быстро захватывается и нейтрализуется [9]. Наблюдаемое в настоящем исследовании снижение уровней sgp130 у пациентов с умеренной формой пневмонии свидетельствует об интенсивном расходовании этого гликопротеина на данной стадии COVID-19. Выявленное повышение уровней sgp130 на тяжёлой стадии COVID-19 может быть связано с увеличением его продукции. Другие исследователи

также показали, что уровни sgp130 повышаются при тяжёлой стадии COVID-19 по сравнению с умеренной [7].

Нами установлено, что изменения уровней ловушки ИЛ-18 в зависимости от стадии COVID-19 отличались от изменений ловушки ИЛ-6. В отличие от sgp130, уровни ИЛ-18СБ снижались при увеличении тяжести COVID-19 (рис.2Б). Наиболее высокие уровни ИЛ-18СБ наблюдались у пациентов без поражения лёгких. При этом уровни ИЛ-18 в этой группе пациентов были ниже, чем в остальных исследуемых группах (рис.1). Возможно, на данной стадии COVID-19 ловушка интенсивно связывается с ИЛ-18, тем самым активно ингибируя провоспалительные эффекты цитокина. На более тяжёлых стадиях COVID-19 происходит нарушение баланса между продукцией ИЛ-18 и его ловушки. Низкие уровни ИЛ-18СБ при повышенных уровнях ИЛ-18 недостаточны для эффективной нейтрализации ИЛ-18. Выявленное в настоящем исследовании нарушение баланса между концентрациями ИЛ-18 и ИЛ-18СБ может приводить к увеличению концентрации свободного биологически активного ИЛ-18, который вносит свой вклад в патогенез заболевания.

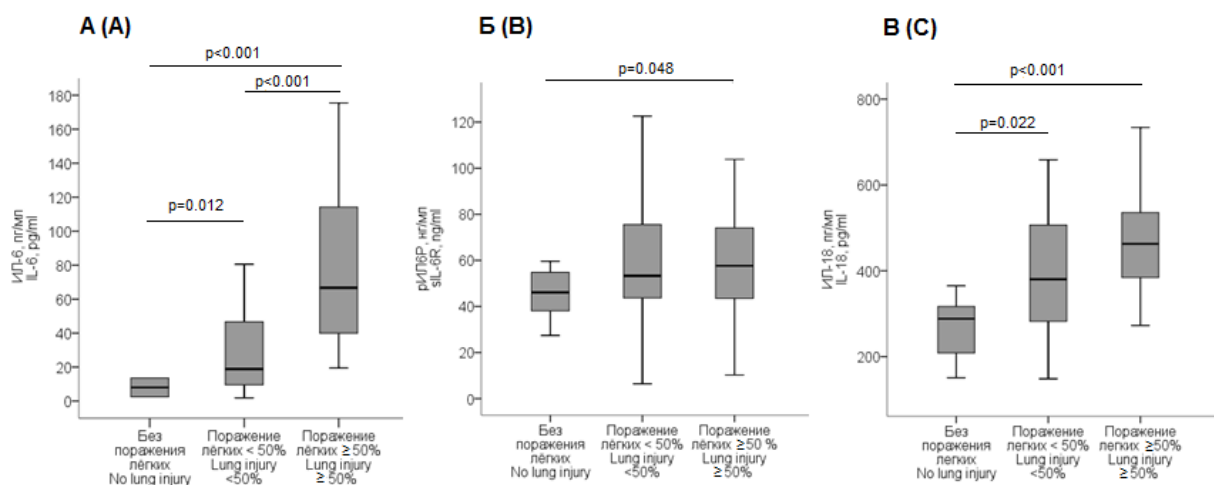
Дисбаланс в продукции ИЛ-18 и его ловушки описан при многих хронических воспалительных заболеваниях. Дисбаланс может выражаться в увеличении продукции ИЛ-18 при снижении, отсутствии увеличения или недостаточном увеличении продукции ИЛ-18СБ. В частности, при системной красной волчанке отмечено значительное повышение уровней ИЛ-18 и ИЛ-18СБ [6]. У больных волчаночным нефритом также наблюдалось повышение плазменных уровней ИЛ-18 и ИЛ-18СБ, в то время как при первичном нефротическом синдроме повышался только ИЛ-18СБ [5]. При ревматоидном артрите уровни ИЛ-18 повышались, а уровни ИЛ-18СБ понижались как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости [11].

Таким образом, увеличение уровней ИЛ-6 и ИЛ-18 по мере возрастания тяжести COVID-19 не сопровождается однозначными изменениями уровней их ловушек, что приводит к неконтролируемому увеличению активных форм цитокинов и прогрессированию заболевания. Соотношение между концентрациями ИЛ-6 и ИЛ-18 и их ловушек отражает степень тяжести COVID-19.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Уровни ИЛ-6, РИЛ-6Р и sgp130 в зависимости от тяжести COVID-19.

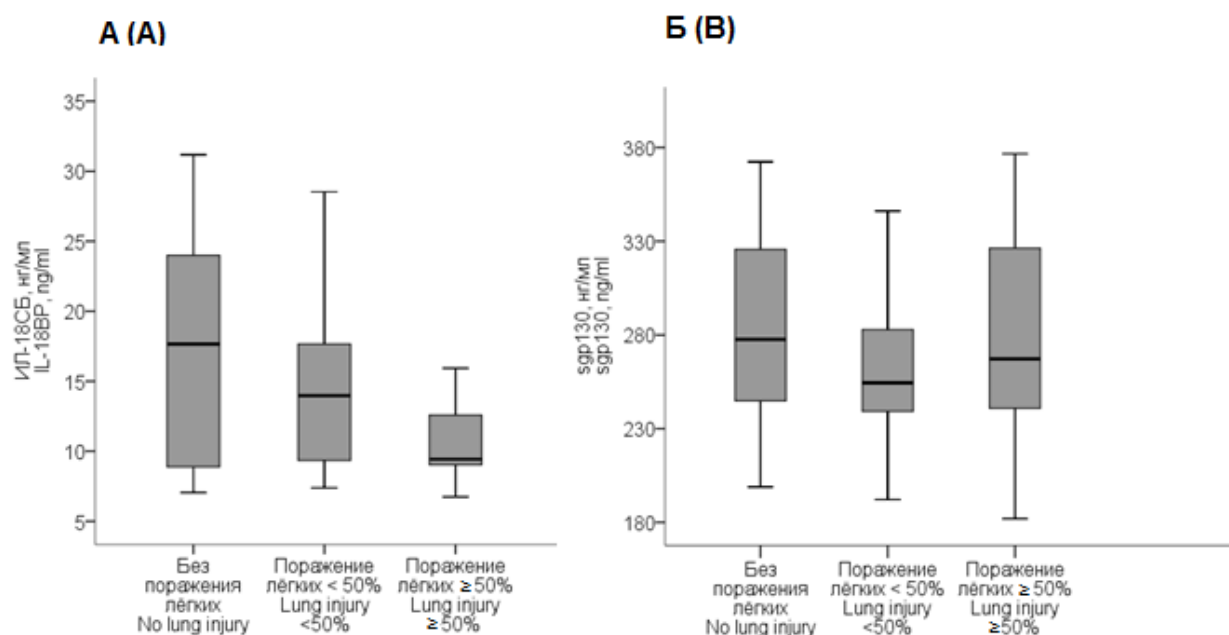
Figure 1. IL-6, sIL-6R and sgp130 levels depending on the severity of COVID-19.



Примечание: Результаты представлены в виде бокс-плотов, где показаны медианы, интерквартильный размах (Q1; Q3), максимальные и минимальные значения; p - значение приведено для критерия Манна-Уитни.

Note: Box plots show medians (middle lines) with first and third quartiles (boxes), and whiskers show maximum and minimum values. Mann-Whitney test results are expressed as p-values

Рисунок 2. Уровни ИЛ-18 и ИЛ-18СБ в зависимости от тяжести COVID-19.
Figure 2. IL-18 and IL-18BP levels depending on the severity of COVID-19.



Примечание: Результаты представлены в виде бокс-плотов, где показаны медианы, интерквартильный размах (Q1; Q3), максимальные и минимальные значения; p - значение приведено для критерия Манна-Уитни.

Note: Box plots show medians (middle lines) with first and third quartiles (boxes), and whiskers show maximum and minimum values. Mann-Whitney test results are expressed as p-values.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Самойлова Елена Виленовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник;

адрес: Академика Чазова ул., 15а, г. Москва, Россия, 121552;

телефон: 8(495)414-67-14;

e-mail: erihter@mail.ru

Samoilova Elena V. – PhD, Leading researcher;

address: Academician Chazov str., 15a, Moscow, Russia, 121552;

telephone: 8(495)414-67-14;

e-mail: erihter@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Коротаева А. А. – доктор биологических наук, главный научный сотрудник;

Korotaeva A. A. – Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher;

Чепурнова Д. А. – младший научный сотрудник;

Chernnova D. A. – Junior researcher;

Погосова Н. В. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе и профилактической кардиологии;

Pogosova N. V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy General Director for Scientific and Analytical Work and Preventive Cardiology

Кучиев Д. Т. – аспирант;

Kuchiev D. T. – post-graduate student;

Палеев Ф. Н. – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН,

Первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по научной работе;

Paleev F. N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, corresponding member RAS, First Deputy General Director, Deputy General Director for Research.

Блок 3. Метаданные статьи

МОЛЕКУЛЫ-ЛОВУШКИ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА 18 ПРИ
COVID-19

IL-6 AND IL-18 CYTOKINE TRAPS IN COVID-19

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЦИТОКИНОВЫЕ ЛОВУШКИ ПРИ COVID-19

CYTOKINE TRAPS IN COVID-19

Ключевые слова: ИЛ-6; ИЛ-18; растворимый рецептор ИЛ-6; sgp130; ИЛ-18-связывающий белок, COVID-19.

Keywords: IL-6; IL-18; soluble IL-6 receptor; sgp130; IL-18 binding protein; COVID-19.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

26.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. Медицинская иммунология // - 2001. - Т.3, №3, - С. 361- 368.	Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Immunology of inflammation: the role of cytokines. Med.Immunol., 2001, Vol.3, no. 3, pp. 361-368. (in.Russ.)	https://iip.uran.ru/uploads/files/gusev-1.pdf
2	Dinarello C. A. , Novick D. , Kim S. , Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. Front Immunol. , 2013, no. 4, pp. 289.		[doi: 10.3389/fimmu.2013.00289]
3	Jamoussi A., Messaoud L., Jarraya F., Rachdi E., Ben Mrad N., Yaalaoui S., Besbes M., Ayed S., Ben Khelil J. Interleukin 6 prediction of mortality in critically ill COVID19 patients: A prospective observational cohort study. PLoS One, 2023, Vol.18, no.3, pp. e0279935.		[doi: 10.1371/journal.pone.0279935]

4	Jostock T. , Mullberg J. , Ozbek S. , Atreya R. , Blinn G. , Voltz N. , Fischer M. , Neurath M.F. , Rose-John S. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. Eur J Biochem. , 2001, Vol. 268, no.1, pp. 160-167.		[doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.01867]
5	Liang D., Ma W., Yao C., Liu H., Chen X. Imbalance of interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in patients with lupus nephritis. <i>Cell. Mol. Immunol.</i> , 2006, Vol.3, no. 4, pp. 303-306.		PMID: 16978540 https://www.cmi.ustc.edu.cn/3/4/303.pdf
6	Novick D., Elbirt D., Miller G., Dinarello C.A., Rubinstein M., Sthoeger Z.M. High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence of elevated levels of interleukin-18 binding protein. <i>J. Autoimmun.</i> , 2010, Vol.34, no.2, pp. 121-126.		[doi:10.1016/j.jaut.2009.08.002]
7	Rodriguez-Hernandez M.A., Carneros D., Nunez-Nunez M., Coca R., Baena R., Lopez-Ruiz G.M., Cano-Serrano M.E., Martinez-Telleria A., Fuentes-Lopez A.,		[doi: 10.3389/fimmu.891456]

	Praena-Fernandez J.M., Garbers Ch, Hernandez-Quero J, Garcia F , Rose-John S, Bustos M. Identification of IL-6 signalling components as predictors of severity and outcome in COVID-19. Front Immunol., 2022, Vol. 13., pp. 891456.		
8	Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. Int J Biol Sci., 2012, Vol.8, no. 9, pp. 1237-1247.		[doi: 10.7150/ijbs.4989]
9	Rose-John S. The Soluble Interleukin 6 Receptor: advanced therapeutic options in inflammation. Clin. Pharmacol. Ther., 2017, Vol.102, no. 4, pp.591–598.		[doi: 10.1002/cpt.782]
10	Satış H., Ozger H.S., Aysert Yıldız P., Hızıl K., Gulbahar Ö., Erbaş G., et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. Cytokine, 2021, no.137, pp. 155302.		[doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302]

11	Shao XT., Feng L., Gu LJ., Wu LJ., Feng TT., Yang YM., Wu NP., Yao HP. Expression of interleukin-18, IL-18BP, and IL-18R in serum, synovial fluid, and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Med., 2009, Vol. 9, no. 3, pp. 215-221.		[doi:10.1007/s10238-009-0036-2]
12	Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, Chen JH, K. Kassegne. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis . Infect Dis Poverty, 2023, Vol.12, no. 1, pp. 43.		[doi: 10.1186/s40249-023-01086-z]