

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ C-589T IL4  
И G-1082A IL10 У ДЕТЕЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИЕЙ**

Агеева Е.С.,  
Аблаева Р. Н.,  
Рымаренко Н.В.,  
Белоглазов В.А.,  
Яцков И.А.,  
Жукова А. А.

ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного  
Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь,  
Россия

**FREQUENCY OF POLYMORPHISM OF THE C-589T IL4 AND G-1082A  
IL10 GENES IN CHILDREN WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION**

Ageeva E.S.,  
Ablaeva R.N.,  
Rymarenko N.V.,  
Beloglazov V.A.,  
Yatskov I.A.,  
Zhukova A.A.

Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I.  
Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

**Резюме.** Иммунные реакции участвуют в инициации и развитии COVID-19. По сравнению с легкими случаями COVID-19 уровни интерлейкинов в сыворотке крови значительно повышались у тяжелых и критических пациентов с COVID-19. Повышение IL-4 и IL-10 связано с тяжестью заболевания. Полиморфизм C-589T гена IL-4 ассоциирован с повышенной промоторной активностью гена. Аллельные варианты GA и GG -1082 гена IL-10 обладают большей активностью по сравнению с генотипом AA -1082 гена IL-10.

Целью исследования было изучение частоты встречаемости полиморфных вариантов генов C-589T IL4 и G-1082A IL10 у детей с новой коронавирусной инфекцией в популяции Республики Крым.

Методы. Обследованы: 68 пациентов в возрасте от 0 до 14 лет с диагнозом НКИ средней и тяжелой степени тяжести, 100 взрослых пациентов, (45,6±6,14 лет). Анализировали частоту встречаемости полиморфизма генов C-589T IL4, G-1082A IL10.

Результаты. Варианты CC и CT полиморфизма C-589T гена IL4 в группе детей с НКИ встречались чаще, чем TT C-589T IL4. Статически значимые различия по частоте встречаемости мутантного генотипа CC полиморфизма C-589T гена IL4 были показаны между группой детей и взрослых. При проведении статического анализа не было выявлено каких-либо различий генотипов с заболеванием НКИ ни у детей, ни у взрослых. Анализ распространенности генотипов G-1082A IL10 показал, что у детей наиболее частым является – GA, такая же тенденция характерна и для взрослых, и для группы контроля.

**Выводы.** не ассоциированы с риском развития НКИ у взрослых или детей Анализ отношения шансов показал, что патогенетического значения между полиморфизмом генов C-589T IL4 и G-1082A IL10и риском развития новой коронавирусной инфекции в исследованных группах выявлено не было.

**Ключевые слова:** полиморфизм, новая коронавирусная инфекция, C-589T IL4, G-1082A IL10, дети, Covid-19.

**Abstract.** Immune responses are involved in the initiation and development of COVID-19. Compared with mild COVID-19 cases, serum interleukins levels were significantly increased in severe and critical COVID-19 patients. Increases in IL-4 and IL-10 are associated with disease severity. The C-589T polymorphism of IL-4 gene is associated with increased promoter activity of gene. Allelic variants GA and GG -1082 of IL-10 gene have greater activity compared to the AA -1082 IL-10.

The purpose was to study the frequency of occurrence of polymorphic variants of the C-589T IL4 and G-1082A IL10 genes in children with a new coronavirus infection in the population of the Crimea.

**Methods.** Examined: 68 patients aged 0 to 14 years with a diagnosis of moderate and severe NCI, 100 adult patients (45.6±6.14 years). The frequency of occurrence of polymorphisms of the C-589T IL4 and G-1082A IL10 genes was analyzed.

**Results.** The CC and CT variants of the C-589T IL4 in the group of children were more common than the TT C-589T IL4 variants. Statistically significant differences in the frequency of occurrence of the mutant CC genotype of the C-589T IL4 were shown between groups of children and adults. Statistic analysis did not reveal any genotype differences with disease in either children or adults. Analysis of the prevalence of G-1082A IL10 genotypes showed that in children the most common is GA, the same trend is typical for adults and control group.

**Conclusions.** Analysis of the odds ratio showed that there was no pathogenetic significance between the polymorphism of the C-589T IL4 and G-1082A IL10 genes and the risk of developing a new coronavirus infection in the studied groups.

**Keywords:** polymorphism, new coronavirus infection, C-589T IL4, G-1082A IL10, children, Covid-19.

1 **Введение.** Иммунные реакции участвуют в инициации и развитии  
2 COVID-19, а цитокиновый шторм является признаком плохого прогноза у  
3 пациентов с COVID-19 [7, 8, 9]. важную роль в прогрессировании COVID-19  
4 играют интерлейкины (IL) [10]. По сравнению с легкими случаями COVID-19  
5 уровни интерлейкинов в сыворотке крови значительно повышались у тяжелых  
6 и критических пациентов [7] и отличались у выживших и не выживших  
7 пациентов с COVID-19 [3]. Данные, представленные в литературе  
8 свидетельствуют о том, что повышение IL-4 и IL-10 связано с тяжестью  
9 заболевания COVID-19 [2, 4]. Высокая концентрация IL-10 в сыворотке крови  
10 у пациентов с инфекцией COVID-19 может быть как противовоспалительным  
11 механизмом, так и иммуносупрессивным биомаркером [5].

12 При COVID-19-инфекции одним из путей воспаления в организме  
13 является индукция сигнального пути JAK-STAT6 за счет увеличения клеток  
14 Th2 и IL-4 [11]. IL-4 подавляет высвобождение цитокинов воспаления.  
15 Является активатором JAK-STAT пути, стимулирует синтез IL-4, IL-5 и IL-6.  
16 Повышение продукции IL-4 свидетельствует о смещении баланса в сторону  
17 доминирования Th<sub>2</sub>-пути.

18 Сигнальный каскад в клетках, отвечающих на IL-10, опосредуется путем  
19 Jak1/тирозинкиназа 2 (Tyk2)/преобразователь сигнала и активатор  
20 транскрипции 3 (STAT3). STAT3 подавляет активацию STAT6 и,  
21 следовательно, ингибирует экспрессию генов, чувствительных к IL-4/IL-13, в  
22 моноцитах и дендритных клетках (DC) [1].

23 Таким образом, специфический иммунный профиль инфекции SARS-  
24 CoV-2 может привести к вторичным инфекциям и дисфункции различных  
25 органов организма. В связи с чем, понимание роли различных цитокинов в  
26 индукции инфекции и воспаления у пациентов с COVID-19 может выявить  
27 эффективные стратегии лечения.

28 Функционально значимым полиморфным вариантом гена IL-4 является  
29 полиморфизм C-590T, который представляет собой замену C на T в 590-м  
30 положении. Полиморфизм C-589T гена IL-4 ассоциирован с повышенной  
Russian Journal of Immunology (Russia)

31 промоторной активностью гена. Расположен в 1-ой хромосоме в области 1q31-  
32 q32, состоит из 5-ти экзонов. Аллельные варианты GA и GG -1082 гена IL-10  
33 обладают большей активностью по сравнению с генотипом AA -1082 гена IL-  
34 10.

35 Целью нашего исследования было изучение частоты встречаемости  
36 полиморфных вариантов генов C-589T IL4 и G-1082A IL10 у детей с новой  
37 коронавирусной инфекцией в популяции Республики Крым.

38 **Материалы и методы.** Для молекулярно-генетической характеристики  
39 пациентов с инфекцией COVID-19 были обследованы: 68 пациентов (в  
40 возрасте от 0 до 14 лет) с диагнозом НКИ средней и тяжелой степени тяжести,  
41 поступившие в отделение ГБУЗ РК «Республиканская детская инфекционная  
42 клиническая больница» (г. Симферополь). В группу взрослых было включено  
43 100 пациентов, средний возраст  $45,6 \pm 6,14$  лет, перенесших НКИ,  
44 проходивших реабилитацию в постковидном периоде в пульмонологическом  
45 отделении ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова».

46 Контрольную группу составили 85 относительно здоровых  
47 респондентов, не перенесших НКИ в анамнезе, 46 женщин (54%) и 39 мужчин  
48 (45%), средний возраст которых составил  $42,2 \pm 4,32$  года.

49 Критериями включения в исследование были: перенесенная новая  
50 коронавирусная инфекция. Подписанное информированное согласие на  
51 включение в исследование. Критериями исключения явились: наличие  
52 осложненных форм перенесенных вирусных пневмоний при наличии  
53 выраженных функциональных легочных и внелегочных нарушениях.

54 Исследование одобрено на заседании «Комитета по этике» ФГАОУ ВО  
55 «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол №8 от 06. 09.2022 г.).

56 Верификация диагноза новая коронавирусная инфекция была основана  
57 на подтверждении вируса SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР и наличия  
58 клинически идентифицируемых симптомов или признаков инфекции верхних  
59 дыхательных путей, а именно заложенность глотки, боль в горле и лихорадка,

60 и при рентгенологическом исследовании. Все пациенты подписывали  
61 информационное согласие на проведение исследования.

62 Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов с новой  
63 коронавирусной инфекцией и здоровых добровольцев с помощью набора  
64 "ДНК-экспресс кровь" ("Литех", Россия) согласно инструкции производителя.  
65 Для анализа полиморфизма генов C-589T IL4, G-1082A IL10, кровь забирали  
66 из периферической вены. Постановка аллель-специфических ПЦР  
67 осуществлялась с помощью наборов фирмы «Литех» (Россия) согласно  
68 инструкции производителя. Детекция продуктов амплификации  
69 осуществлялась методом горизонтального электрофореза в 3-х % агарозном  
70 геле.

71 Исследование проводилось в центре коллективного пользования  
72 научного оборудования "Молекулярная биология" ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.  
73 Вернадского».

74 Статистический анализ полученных данных производился с  
75 использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Ожидаемую частоту  
76 аллелей рассчитывали на основе закона Харди-Вайнберга. Для сравнения  
77 частот сочетаний аллелей использовали тест  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на  
78 непрерывность. Ассоциация полиморфизмов с новой коронавирусной  
79 инфекцией анализировалась путем определения отношения шансов (ОШ) и  
80 95% доверительного интервала (95% ДИ),  $p < 0,05$ .

81 **Результаты и обсуждение.** Распределение генотипов полиморфизма  
82 генов C-589T IL4 и G-1082A IL10 соответствовало равновесию Харди-  
83 Вайнберга ( $p > 0,05$ ). В группе детей с НКИ варианты СС и СТ полиморфизма  
84 C-589T гена IL4 встречались чаще, чем ТТ C-589T IL4. Такая же тенденция  
85 распределения генотипов сохранялась и в группе взрослых пациентов,  
86 переболевших COVID-19. Статически значимые различия по частоте  
87 встречаемости мутантного генотипа СС полиморфизма C-589T гена IL4 были  
88 показаны между группой детей и взрослых ( $p < 0,05$ , табл. 1).

89

90 **Таблица 1.** Частоты аллелей генотипа полиморфизма C-589T IL4 и G-  
91 1082A IL10 у переболевших COVID-19 и контрольной группы. ( $\chi^2$ , df=1)

92

93 При проведении статического анализа не было выявлено каких-либо  
94 различий генотипов с заболеванием НКИ ни у детей, ни у взрослых (табл. 2).

95

96 **Таблица 2.** Значение критерия отношения шансов риска развития новой  
97 коронавирусной инфекции с полиморфизмом C-589T гена IL4

98

99 Анализ распространенности генотипов G-1082A IL10 показал, что у  
100 детей наиболее частым является – GA, такая же тенденция характерна и для  
101 взрослых, и для группы контроля (табл. 1). При проведении статического  
102 анализа не было выявлено каких-либо различий или ассоциированности  
103 генотипов с заболеванием новой коронавирусной инфекции ни у детей, ни у  
104 взрослых.

105 Анализ отношения шансов показал, что патогенетического значения  
106 между полиморфизмом генов и риском развития новой коронавирусной  
107 инфекции в исследованных группах выявлено не было (табл. 3).

108

109 **Таблица 3.** Значение критерия отношения шансов риска развития новой  
110 коронавирусной инфекции с полиморфизмом G-1082A гена IL10

111

112 В литературе описано, что генотип GG полиморфизма -1082 гена IL-10  
113 ассоциирован с восприимчивостью и длительной персистенцией вирусной  
114 инфекции. Критическим является устойчивый эффект повышения уровня IL-  
115 10 в сыворотке крови и ингибирующее воздействие на иммунные клетки [6].  
116 Полученные нами результаты демонстрируют что частоты аллелей A и G IL-  
117 10-1082 составляли 0,6 и 0,4 соответственно, и сопоставимы с результатами  
118 исследований, представленными в других популяциях пациентов. Однако не  
119 демонстрируют взаимосвязи между полиморфизмом IL-10 и риском развития

120 НКИ ни у детей, ни у взрослых. При анализе частоты встречаемости  
121 аллельных комбинаций C-589T гена IL-4 установлено, частота аллелей C у  
122 детей не отличалась от контроля, но была ниже чем у взрослых пациентов (0,7  
123 и 0,8 соответственно). Однако данные различия также не были ассоциированы  
124 с риском развития НКИ.

125 **Выводы.**

126 1) C-589T IL4 и G-1082A IL10 не ассоциированы с риском развития НКИ  
127 у взрослых или детей.

128 2) Распределения встречаемости полиморфных вариантов генов IL-4 и  
129 IL-10 в группах пациентов не отличались от частоты встречаемости генотипов  
130 в группе контроля ( $p>0,05$ ).

131

132 **Финансирование и спонсорская поддержка.** Публикация размещена  
133 при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

134 Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №  
135 23-15-20021, <https://rscf.ru/project/23-15-20021/>.

136 **Financing and sponsorship.**

137 This work was supported by the Russian Science Foundation under grant no.  
138 23-15-20021, <https://rscf.ru/project/23-15-20021/>.

139 **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта  
140 интересов.

141 **Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to dec

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Частоты аллелей генотипа полиморфизма C-589T IL4 и G-1082A IL10 у переболевших COVID-19 и контрольной группы. ( $\chi^2$ , df=1)

**Table 1.** Allele frequencies of the C-589T IL4 and G-1082A IL10 polymorphism genotype in COVID-19 survivors and the control group. ( $\chi^2$ , df=1)

Генотип Genotype	Дети Children n (%)	Взрослые Adult n (%)	Контроль Controls n (%)
C-589T IL4			
CC	32 (47,1)	64 (64,0%) <sup>1</sup>	48 (56,5)
CT	29 (42,6)	34 (34,0%)	30 (35,3)
TT	7 (10,3)	2 (2,0)	7 (8,2)
G-1082A IL10			
GG	10 (14,7)	17 (17,0)	22 (25,9)
GA	33 (48,5)	53 (53,0)	38 (48,2)
AA	25 (36,8)	30 (30,0)	22 (25,9)

Примечание. <sup>1</sup> – статистическая значимость при сравнении взрослых и детей  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Значение критерия отношения шансов риска развития новой коронавирусной инфекции с полиморфизмом C-589T гена IL4

**Table 2.** Value of odds ratio criteria for the risk of new development polymorphism of coronavirus infection C-589T IL4 gene

Генотип Genotype	Критерий сопряженности ( $\chi^2$ ) Conjugacy criterion ( $\chi^2$ )	Критерий отношения шансов (OR) Odds ratio (OR) test	95 % доверительный интервал (CI) 95% confidence interval (CI)		Уровень значимости, p Significance level, p
			Нижний предел Lower limit	Верхний предел Upper limit	
<i>У детей с инфекцией COVID-19</i> <i>In children with COVID-19 infection</i>					
CC	1,623	0,669	0,383	1,168	0,203
CT	1,030	1,401	0,792	2,479	0,311
TT	0,061	1,278	0,482	3,384	0,805
<i>У взрослых с инфекцией COVID-19</i> <i>In adults with COVID-19 infection</i>					
CC	0,753	1,341	0,759	2,369	0,386
CT	0	0,957	0,534	1,714	1,0
TT	2,632	0,233	0,049	1,134	0,105

**Таблица 3.** Значение критерия отношения шансов риска развития новой коронавирусной инфекции с полиморфизмом G-1082A гена IL10

**Table 3.** Value of odds ratio criteria for the risk of new development polymorphism of coronavirus infection G-1082A IL10gene

Генотип Genotype	Критерий сопряженности ( $\chi^2$ ) Conjugacy criterion ( $\chi^2$ )	Критерий отношения шансов (OR) Odds ratio (OR) test	95 % доверительный интервал (CI) 95% confidence interval (CI)		Уровень значимости, p Significance level, p
			Нижний предел Lower limit	Верхний предел Upper limit	
<i>У детей с инфекцией COVID-19</i> <i>In children with COVID-19 infection</i>					
GG	1,068	0,502	0,247	1,019	0,080
GA	0,020	1,0	0,574	1,741	0,888
AA	2,317	1,672	0,914	3,057	0,128
<i>У взрослых с инфекцией COVID-19</i> <i>In adults with COVID-19 infection</i>					
GG	1,896	0,583	0,293	1,159	0,169
GA	0,180	1,174	0,674	2,044	0,672
AA	0,223	1,220	0,657	2,264	0,637

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

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

Агеева Елизавета Сергеевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии медицинской ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского

Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, 295051

+79785065501, ageevaeliz@rambler.ru

Ageeva Elizaveta Sergeevna - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd. 5/7, 295051

+79785065501, ageevaeliz@rambler.ru

### **Блок 2. Информация об авторах**

Аблаева Р.Н. – ассистент кафедры биологии медицинской «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Ablaeva R.N. – Assistant professor, Department of Medical Biology V.I. Vernadsky Crimean Federal University Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Рымаренко Н.В. - д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии с курсом инфекционных болезней ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Rymarenko N. V. - Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pediatrics with a course in childhood infectious diseases of V.I. Vernadsky Crimean Federal University Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Яцков И.А. – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №2 ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Yatskov I.A. - PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, V.I. Vernadsky Crimean Federal University Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Белоглазов В.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Beloglazov V.A. - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of V.I. Vernadsky Crimean Federal University Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Жукова А.А. – к.б.н, доцент кафедры биологии медицинской, «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ C-589T IL4 И G-1082A IL10 ПРИ COVID-19  
C-589T IL4 AND G-1082A IL10 GENES POLYMORPHISM IN COVID-19 10.46235/1028-7221-16742-FOP  
Zhukova A.A. - PhD, Associate Professor, Department of Medical Biology, V.I.  
Vernadsky Crimean Federal University Order of Labor Red Banner Medical  
Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

### **Блок 3. Метаданные статьи**

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ C-589T IL4 И  
G-1082A IL10 У ДЕТЕЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ  
FREQUENCY OF POLYMORPHISM OF THE C-589T IL4 AND G-1082A IL10  
GENES IN CHILDREN WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION

#### **Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ C-589T IL4 И G-1082A IL10 ПРИ COVID-19  
C-589T IL4 AND G-1082A IL10 GENES POLYMORPHISM IN COVID-19

Ключевые слова: полиморфизм, новая коронавирусная инфекция, C-589T IL4,  
G-1082A IL10, дети, Covid-19.

Keywords: polymorphism, new coronavirus infection, C-589T IL4, G-1082A IL10,  
children, Covid-19.

Раздел Объединенный иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 5

Количество таблиц – 3

Количество рисунков – 0

Дата поступления: 29.03.2024

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

<b>Порядковый номер ссылки</b>	<b>Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные</b>	<b>ФИО, название публикации и источника на английском</b>	<b>Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.</b>
1	Carlini V., Noonan D.M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., Albini A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. <i>Front Immunol.</i> , 2023, 14:1161067.		<a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067">https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067.</a>
2	Chang Y., Bai M., You Q. Associations between Serum Interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-10) and Disease Severity of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Biomed Res Int.</i> , 2022, 2022:2755246.		<a href="https://doi.org/10.1155/2022/2755246">https://doi.org/10.1155/2022/2755246.</a>
3	Chen R., Sang L., Jiang M., Yang Z., Jia N., Fu W., Xie J., Guan W., Liang W., Ni Z., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C., Peng Y., Wei L.,		<a href="https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003">https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003.</a>

	Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zheng J., Zhang N., Li Y., He J., Li J., Li S., Zhong N. Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> , 2020, 146(1):89-100.		
4	Dhar S.K., KV., Damodar S., Gujar S., Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. <i>Heliyon</i> . 2021,7(2):e06155.		<a href="https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155">https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155.</a>
5	Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Feng Z., Zhang Y., Wu Y., Chen Y. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <i>Front Immunol.</i> , 2020,11:827.		<a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827">https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827.</a>
6	Helminen M.E., Kilpinen S., Virta M., Hurme M. Susceptibility to primary Epstein-Barr virus infection is associated with interleukin-		<a href="https://doi.org/10.1086/322987">https://doi.org/10.1086/322987.</a>

	10 gene promoter polymorphism. <i>J. Infect Dis.</i> , 2001, 184(6):777-80.		
7	Hojyo S., Uchida M., Tanaka K., Hasebe R., Tanaka Y., Murakami M., Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. <i>Inflamm Regen.</i> , 2020, 40:37.		<a href="https://doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3">https://doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3</a> .
8	Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., Farrokhi S., Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. <i>Cytokine</i> , 2020, 133:155151.		<a href="https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151">https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151</a> .
9	Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. <i>Lancet</i> , 2020, 395(10229):1033-1034.		<a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0</a> .
10	Qian G., Zhang Y., Xu Y., Hu W., Hall I.P., Yue J., Lu H., Ruan L., Ye M., Mei J. Reduced inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection in children presenting to hospital		<a href="https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100831">https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100831</a> .

	with COVID-19 in China. EClinicalMedicine, 2021, Vol. 34, 100831.		
11	Renu K., Prasanna P.L., Valsala G.A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. Life Sci., 2020,15;255:117839.		<a href="https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117839">https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117839.</a>