

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ COVID-19 И ИХ
ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕНОВАРИАНТОМ ВИРУСА**

Коробова З. Р. ^{1,2},
Любимова Н. Е. ¹,
Арсентьева Н. А. ¹,
Жебелева М. С. ²,
Черных Е. И. ³,
Давлетшина В. В. ³,
Кащенко В. А. ^{3,4},
Тотолян А. А. ^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова.

³ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России.

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет.

**LABORATORY BLOOD MARKERS IN COVID-19 AND THEIR
CONNECTION TO VIRAL VARIANT**

Korobova Z. R. ^{a, b},
Liubimova N. E. ^a,
Arsentieva N. A. ^a,
Zhebeleva M. S. ^b,
Chernykh E. I. ^c,
Davletshina V. V. ^c,
Kashchenko V. A. ^{c, d},
Totolian A. A. ^{a, b}

^a Saint Petersburg Pasteur Institute.

^b Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg.

^c The Federal State Budgetary Institution ‘North-Western District Scientific and Clinical Center Named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency’.

^d Saint Petersburg State University.

Резюме

Фактором, влияющим на показатель летальности, является своевременная диагностика COVID-19, а исследование связи биохимических маркеров и тяжести течения инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, имеет важное значение.

Первая волна COVID-19, связанная с распространением оригинального штамма SARS-CoV-2, сопровождалась высокой летальностью и тяжелым течением инфекции. Именно при первой волне COVID-19 наиболее часто наблюдался цитокиновый шторм. По мере сменяемости геноварианта наблюдалось изменение клинической картины в сторону менее выраженной воспалительной реакции. Эти изменения касались и участников воспаления, цитокинов. Однако цитокины – не единственные маркеры воспалительной реакции. Целью данной работы стало определить значимость лабораторных маркеров воспалительной реакции: абсолютного числа лимфоцитов, С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, D-димера. В исследование вошло 227 пациентов с острым COVID-19, проходивших лечение в СЗОНКЦ им. Соколова в 5-7 сутки от начала заболевания. Исследование проводилось с января 2021 года по март 2022 года. При сравнении с референсными значениями было отмечено, что для всех групп характерны сниженные абсолютные значения лимфоцитов. Корреляционный анализ между абсолютным значением лимфоцитов и концентрациями цитокинов в плазме крови также выявил статистически достоверные сильные взаимосвязи с уровнем хемокина CCL22/MDC. С учетом того, что CCL22/MDC является важным компонентом лимфопоэза, его низкие концентрации могут свидетельствовать о нарушении регуляции этого процесса при COVID-19. Также была отмечена положительная взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и IL-6 в периферической крови. IL-6 является провоспалительным цитокином, его повышенные уровни связывают с развитием тяжелого COVID-19; одной из его функций является индукция С-реактивного белка, и эта тенденция сохраняется вне зависимости от того, каким геновариантом вызван COVID-19. Также нами были отмечены положительные корреляции между концентрациями фибриногена и IL-18, ферритина и IL-6, IL-18. Оба этих белка являются участниками воспаления наравне с цитокинами; в литературе представлены данные о значимости этих маркеров для определения тяжести COVID-19; существуют данные о синергичном действии ферритина и IL-18 против вирусных возбудителей. Интерес представляла отрицательная корреляция между уровнем D-димера в плазме и IFN α ; при этом в литературе все чаще возникают данные о роли последнего в процессах тромбообразования.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, С-реактивный белок, ферритин, D-димер, фибриноген, лимфопения.

Abstract

Mortality rates in COVID-19 are dependent on timely diagnosis, therefore, studying the relationship between laboratory markers and the severity of disease is important.

The first wave of COVID-19 associated with the spread of the original strain of SARS-CoV-2, showed higher mortality rates caused by cytokine storm. As the viral variant changed, a change in the disease course towards a less pronounced inflammatory reaction was observed. These changes affected major players of inflammation, cytokines. However, cytokines are not the only markers in the inflammatory response. The purpose of this work was to determine the significance of laboratory markers in the inflammation: WBC, C-reactive protein, ferritin, fibrinogen, D-dimer. The study included 227 patients with acute COVID-19 in the first 5-7 days from the onset of the disease from January 2021 to March 2022. When compared with reference, all groups were characterized by reduced absolute values of lymphocytes. Correlation analysis between the absolute value of lymphocytes and plasma cytokine concentrations also revealed statistically significant strong relationships with the level of the chemokine CCL22/MDC. Given that CCL22/MDC is an important component of lymphopoiesis, its low concentrations may indicate dysregulation of this process in COVID-19.

In addition, we noted a positive correlation between the level of C-reactive protein and IL-6 in peripheral blood. IL-6 is a pro-inflammatory cytokine and its elevated levels have been associated with the development of severe COVID-19; one of its functions is the induction of C-reactive protein, and this trend persists regardless of which variant causes COVID-19. We also noted positive correlations between the concentrations of fibrinogen and IL-18, ferritin and IL-6, IL-18. Both of these proteins are involved in inflammation along with cytokines; the literature provides data on the significance of these markers for determining the severity of COVID-19; There is evidence of a synergistic effect of ferritin and IL-18 against viral pathogens. Of interest was the negative correlation between plasma D-dimer levels and IFN α ; At the same time, data on the role of the latter in thrombus formation processes are increasingly appearing in the literature.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, CRP, ferritin, D-dimer, fibrinogen, lymphopenia.

1 **1 Введение**

2 С начала пандемии новая коронавирусная инфекция стала причиной более 60
3 тысяч случаев смерти в России [4]. Фактором, влияющим на показатель
4 летальности, является своевременная диагностика COVID-19, а исследование
5 связи биохимических маркеров и тяжести течения инфекции, вызываемой
6 SARS-CoV-2, имеет важное значение.

7 Первая волна COVID-19, связанная с распространением оригинального
8 штамма SARS-CoV-2, сопровождалась высокой летальностью и тяжелым
9 течением инфекции. Именно при первой волне COVID-19 наиболее часто
10 наблюдался цитокиновый шторм. Цитокины являются ключевыми маркерами
11 протективных свойств иммунитета и активности воспаления [13]. Цитокины
12 необходимы для осуществления межклеточных взаимодействий, активации
13 клеток, их пролиферации [18], их сдвиг может привести к гипервоспалению.

14 По мере сменяемости геноварианта наблюдалось изменение клинической
15 картины в сторону менее выраженной воспалительной реакции [20]. Ранее
16 нами было показано, что цитокиновый профиль при COVID-19 меняется
17 между геновариантами [25, 26]. При этом изменения цитокинового профиля
18 пациентов с геновариантами Альфа, Дельта и Омикрон, становились менее
19 выраженными по мере изменчивости вируса. При изучении COVID-19 важно
20 исследовать пациентов, инфицированных разными геновариантами.

21 Цитокины – не единственные маркеры воспаления при COVID-19. В
22 настоящее время в литературе описана корреляционная связь между
23 повышением уровня биохимических маркеров и тяжестью клинического
24 течения. COVID-19 – это не локализованная респираторная инфекция, а
25 системное заболевание, включающее взаимодействие иммунологических,
26 воспалительных и коагуляционных каскадов [31].

27 Letelier и соавт. указывают на связь уровня IL-6 и высокой смертности от
28 COVID-19, а повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) связывают с
29 тяжелым течением [28]. Повышение уровня IL-6 и СРБ наблюдалось при
30 респираторной дисфункции [12]. СРБ, как маркер неспецифического
31 воспаления указывает на тяжесть клинического течения. Если у пациентов со
32 среднетяжелым течением заболевания уровень этого реактанта острой фазы
33 воспаления возрастал в 7,5 раз по сравнению с контрольной группой, то у
34 пациентов с тяжелым течением и летальным исходом увеличение составило
35 20,8 и 28,3 раза соответственно [1]. Данных о зависимости общелабораторных
36 маркеров воспаления от геноварианта SARS-CoV-2 не представлено в
37 литературе.

38 Таким образом, целью работы стало определить значимость лабораторных
39 маркеров воспалительной реакции: абсолютного числа лимфоцитов, С-
40 реактивного белка, ферритина, фибриногена, D-димера, и
41 цитокинов/хемокинов, в ассоциации с геновариантом SARS-CoV-2.

42 **2 Материалы и методы**

43 В исследование вошло 227 пациентов с острым COVID-19, проходивших
44 лечение в СЗОНКЦ им. Соколова в 5-7 сутки от начала заболевания.
45 Исследование проводилось с января 2021 года по март 2022 года.

46 Критериями исключения из исследования стали: предшествующие COVID-19
47 и вакцинация от этой инфекции, наличие сопутствующих заболеваний в
48 стадии обострения, беременность. Все участники исследования подписывали
49 информированное добровольное согласие, исследование проводилось в
50 соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным
51 этическим комитетом научно-исследовательского института эпидемиологии и
52 микробиологии им. Пастера (заключение №67 от 28.04.2021).

53 Средний возраст составил 56 ± 8 лет, процент мужчин в выборке - 55% (n=127),
54 женщин - 45% (n=100).

55 На этапе поступления в приемный покой у пациентов отбиралась цельная
56 кровь с К₂ЭДТА, до назначения комбинированной терапии. В то же время в
57 назофарингеальных мазках коллективом лаборатории молекулярно-
58 генетического мониторинга ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им.
59 Пастера проводилось определение геновариантов SARS-CoV-2 [17].

60 Были получены следующие группы:

61 Геновариант Альфа (B.1.1.7) - 94 человека, вариант Дельта (B.1.617.2) - 77
62 человек, вариант Омикрон (B.1.1.529) - 56 человек.

63 В стационаре была проведена оценка тяжести течения COVID-19. В
64 соответствии с этим пациенты были разделены на группы (табл. 1)

65 Нами проводилась оценка гематологических показателей (абсолютных и
66 относительных значений лимфоцитов) с использованием гематологического
67 анализатора Pentra 60 (HORIBA ABX, Франция). В исследование был включен
68 анализ биохимических показателей крови: СРБ, D-димера, фибриногена,
69 ферритина, которые измерялись с использованием анализатора Furuno SA-270
70 (Furuno Electric Co., Япония).

71 Также в плазме крови определялись концентрации цитокинов с
72 использованием тест-систем «Milliplex MAP» (Millipore, США), основанных
73 на технологии Luminex xMAP (Luminex, США).

74 Для обработки и анализа данных использовался пакет программ GraphPad
75 Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Для сравнений использовался критерий
76 Краскелла-Уоллеса с поправкой на множественные сравнения. Для
77 определения взаимосвязей применялся критерий Спирмана R, сила
78 взаимосвязей определялась по шкале Чэддока. Статистическая значимость
79 определялась при $p < 0,05$.

80 **3 Результаты и обсуждение**81 **Лимфоциты**

82 Первым этапом стало сравнение показателей лимфоцитов в разных группах.
83 При сравнении с референсными значениями было отмечено, что для всех
84 групп характерны сниженные абсолютные значения лимфоцитов. При этом
85 для геноварианта Омикрон лимфопения была менее характерна, чем для
86 других вариантов ($p < 0,0001$), но отмечалась при тяжелом течении. Данные о
87 сравнении групп представлены на рисунке 1.

88 Лимфопения при COVID-19 отмечается целым рядом исследователей. Так, в
89 исследовании М. Samprathi и соавт. [33] отмечено, что лимфопения – это
90 признак COVID-19, а через 7-14 дней после появления симптомов развитие
91 значительной лимфопении совпадает с ухудшением клинического состояния,
92 повышением уровня медиаторов воспаления и цитокиновым штормом. В мета-
93 анализе Huang и Pranata была установлена связь между лимфопенией и
94 тяжестью развития заболевания при COVID-19: чем тяжелее протекало
95 заболевание, тем ниже был уровень лимфоцитов [21].

96 Корреляционный анализ между абсолютным значением лимфоцитов и
97 концентрациями цитокинов в плазме крови также выявил статистически
98 достоверные взаимосвязи. Так, при варианте Альфа отмечались слабые
99 отрицательные корреляции с $IFN\gamma$ ($R = -0,422$, $p = 0,031$) и $IL-1RA$ ($R = -0,493$,
100 $p = 0,012$). Для варианта Дельта была характерна отрицательная слабая
101 взаимосвязь с $IL-3$ ($R = -0,471$, $p = 0,022$), а для варианта Омикрон - слабая
102 положительная корреляция с $IL-1\beta$ ($R = 0,415$, $p = 0,040$) и отрицательная
103 корреляция средней силы - с $TNF\alpha$ ($R = -0,565$, $p = 0,001$). При всех
104 геновариантах наблюдалась средняя корреляция между абсолютными
105 значениями лимфоцитов и хемокином $CCL22/MDC$ ($R = 0,651$, $p = 0,002$;
106 $R = 0,562$, $p = 0,020$ и $R = 0,501$, $p = 0,045$ для вариантов Альфа, Дельта и Омикрон,
107 соответственно). Отмеченная нами тенденция повышения концентраций
108 провоспалительных цитокинов при снижении абсолютных значений
109 лимфоцитов подтверждается и другими литературными данными [13, 23].

110 Наибольшее внимание привлек хемокин $CCL22/MDC$ и его связь с
111 содержанием лимфоцитов. Ранее нами было отмечено, что при COVID-19,
112 вызванном основными геновариантами вируса, наблюдаются сниженные
113 концентрации этого хемокина [25]. С учетом того, что $CCL22/MDC$ является
114 важным компонентом лимфопоэза, его низкие концентрации могут
115 свидетельствовать о нарушении регуляции этого процесса при COVID-19 [28].

116 **С-реактивный белок**

117 СРБ – это альфа-глобулин острой фазы, который рассматривается как
118 лабораторный показатель острого воспалительного процесса, повреждения
119 тканей [11].

120 Для всех групп было характерно статистически значимое повышение СРБ,
121 причем концентрации этого маркера воспаления превышали референсные
122 значения в 2-30 раз. Данные о сравнении С-реактивного белка с референсными
123 значениями представлены на рисунке 1.

124 При анализе концентраций СРБ и цитокинов отмечались положительные
125 корреляции с уровнями ИЛ-6 в плазме. При геноварианте Альфа отмечались
126 слабые корреляции только при тяжелом течении заболевания ($R=0,297$,
127 $p=0,015$), но для других геновариантов актуальность этой связи значительно
128 возросла ($R=0,487$, $p=0,001$ для варианта Дельта, $R=0,580$, $p=0,20$ для варианта
129 Омикрон). Данные о взаимосвязи этих молекул представлены в литературе - в
130 исследованиях Picod и соавт. [30], Vakín и соавт. [12] подчеркивается
131 взаимосвязь СРБ рядом воспалительных маркеров, в т.ч. ИЛ-6, который
132 является индуктором синтеза СРБ. Высокие концентрации ИЛ-6 ведут к
133 системным воспалительным эффектам, реализуемым, в т.ч., через СРБ [34].

134 Однако ИЛ-6 и СРБ служат не только маркерами воспалительной реакции; их
135 ассоциируют с развитием изменений сосудов [14]. Эти молекулы
136 рассматриваются как часть регуляторных механизмов, лежащих в основе
137 поддержания гомеостаза крови в условиях инфекции [16].

138 **Д-димер**

139 Другим важным маркером воспалительной реакции при COVID-19 с учетом
140 формирующихся тромботических осложнений является D-димер.

141 D-димер – это продукт распада фибрина, его обнаружение в крови
142 свидетельствует о распаде фибриновых нитей, и запуске системы свертывания
143 крови [7].

144 Концентрации D-димера в крови продемонстрировали повышение в
145 сравнении с референсными значениями (рис. 1).

146 При этом корреляционный анализ продемонстрировал отрицательную
147 взаимосвязь между концентрациями D-димера и IFN α . В случае инфекции
148 вариантом Альфа показатель R составил $-0,5358$, $p=0,0084$; для варианта
149 Дельта $R=-0,37$, $p=0,0064$; для варианта Омикрон - $R=-0,5343$, $p=0,0291$.

150 Интерфероны I типа в плазме крови представлены в литературе как участники
151 коагуляционного каскада, так же, как D-димер [32]. При этом формирующиеся
152 во время COVID-19 аутоантитела к IFN α играют роль в развитии более
153 тяжелых форм COVID-19 и неблагоприятного исхода [5]. При COVID-19
154 отмечается дисрегуляция выработки интерферонов I типа [8,9], что, в
155 совокупности с активацией факторов коагуляции, может быть причиной
156 развития тромботических осложнений, сопровождающих течение COVID-19.

157 **Фибриноген**

158 Помимо D-димера, еще одним участником коагуляционного процесса
159 является белок фибриноген. Фибриноген – это первый белок-фактор
160 свертывания крови, растворимый белок плазмы крови, который под действием
161 фермента тромбина превращается в нерастворимый полимерный фибрин,
162 составляющий основу сгустка крови, а также острофазный белок,
163 характеризующий наличие повреждения тканей или воспаление в организме
164 [15]. При сравнении с референтными значениями, показатели фибриногена
165 были повышенными во всех группах, вне зависимости от геноварианта и
166 степени тяжести течения инфекции (рис. 1).

167 При этом корреляционный анализ показал слабые положительные корреляции
168 с IL-18 для всех геновариантов ($R=0,267$, $p=0,033$ для варианта Альфа,
169 $R=0,514$, $p=0,0101$ для варианта Дельта и $R=0,3784$, $p=0,010$ для варианта
170 Омикрон). Так же нами были отмечены корреляции между фибриногеном и
171 уровнями IL-6 ($R=0,285$, $p=0,0235$ для варианта Альфа и $R=0,686$, $p<0,0001$ для
172 варианта Омикрон), IL-15 ($R=0,272$, $p=0,030$ для варианта Альфа, $R=0,511$,
173 $p<0,0001$ для варианта Омикрон). Фибриноген является активатором
174 воспалительных иммунных реакций; в экспериментальных моделях он
175 стимулирует выработку цитокинов, в т.ч. IL-6 [22]. Наравне с D-димером,
176 высокие концентрации фибриногена являются прогностическими маркерами
177 неблагоприятного исхода, вызванного нарушениями коагуляции при COVID-
178 19 [24].

179 Ферритин

180 Один из биомаркеров, вызывающих интерес, является ферритин, уровень
181 которого в крови значительно повышается при тяжелом течении COVID-19.
182 Ферритин выполняет специфические физиологические функции, такие как
183 аккумуляция железа, и рассматривается как острофазовый белок в сочетании
184 с C-реактивным белком (СРБ) [6]. Уровень ферритина может возрасти в
185 результате деструкции тканей [24].

186 Мы отмечали повышенные концентрации ферритина в крови вне зависимости
187 от геноварианта вируса (рис. 1). При тяжелом течении отмечались
188 повышенные концентрации этого биохимического показателя ($p<0,001$).

189 Вне зависимости от геноварианта отмечалась положительная корреляция
190 между ферритином и IL-18, причем чем тяжелее течение заболевания - тем
191 сильнее взаимосвязь. При варианте Альфа при среднем течении заболевания
192 $R=0,2845$, $p=0,017$, а при тяжелом - $R=0,5735$, $p=0,020$. При варианте Дельта
193 при средней тяжести заболевания $R=0,302$, $p=0,015$; при тяжелом течении
194 $R=0,8329$, $p<0,0001$. При варианте Омикрон при среднем течении заболевания
195 $R=0,362$, $p=0,023$, при тяжелом - $R=0,634$, $p=0,006$. Сила корреляций между IL-
196 6 и уровнем ферритина не зависела от тяжести течения. При варианте Альфа
197 показатель R составил 0,2899, $p=0,017$, при варианте Дельта $R=0,344$, $p=0,013$.
198 При варианте Омикрон - $R=0,480$, $p=0,002$.

199 Являясь воспалительным маркером, ферритин часто ставится в один ряд с IL-
200 6 и IL-18 [18]. При этом известно, что и IL-6, и IL-18 являются важными
201 маркерами тяжести COVID-19 [2]. Предположительно, ферритин работает в
202 синергии с IL-18, причем Slaats и соавторы предлагают свою модель
203 иммунного ответа, в которой комплекс IL-1 β /IL-6/C-реактивный белок
204 является медиатором иммунного ответа, направленного на бактерии, в то
205 время как комплекс IL-18/ферритин осуществляет иммунный ответ против
206 вирусов [34]. При этом IL-18 в таком случае продуцируется не макрофагами,
207 а поврежденным эндотелием.

208 4 Заключение

209 Несмотря на изменчивость вируса, некоторые паттерны воспаления
210 сохраняют свою значимость от геноварианта к геноварианту и носят так
211 называемый «константный» характер (см. рис. 6). В частности, важна
212 взаимосвязь между сниженным уровнем хемокина CCL22/MDC в плазме
213 крови и абсолютной лимфопенией. CCL22/MDC является важным
214 регулятором воспаления и лимфопоэза, что может служить одной из причин
215 для формирования лимфопении при COVID-19.

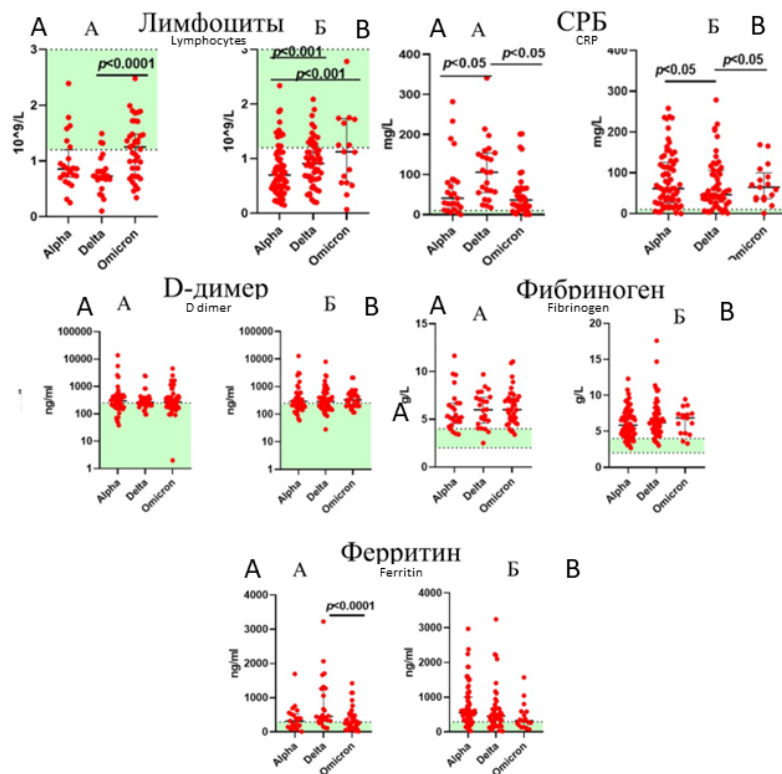
216 Помимо этого, нами была отмечена положительная взаимосвязь между
217 уровнем С-реактивного белка и IL-6 в периферической крови. IL-6 является
218 провоспалительным цитокином, его повышенные уровни связывают с
219 развитием тяжелого COVID-19; одной из его функций является индукция С-
220 реактивного белка, и эта тенденция сохраняется вне зависимости от того,
221 каким геновариантом вызван COVID-19. Также нами были отмечены
222 положительные корреляции между концентрациями фибриногена и IL-18,
223 ферритина и IL-6, IL-18. Оба этих белка являются участниками воспаления
224 наравне с цитокинами; в литературе представлены данные о значимости этих
225 маркеров для определения тяжести COVID-19; существуют данные о
226 синергичном действии ферритина и IL-18 против вирусных возбудителей.
227 Интерес представила отрицательная корреляция между уровнем D-димера в
228 плазме и IFN α ; при этом в литературе все чаще возникают данные о роли
229 последнего в процессах тромбообразования.

230 Изменчивость SARS-CoV-2 является значимым фактором, влияющим на силу
231 инфекционного воспаления. Ранее нами было показано характерное
232 «сужение» воспалительного профиля в зависимости от геноварианта вируса,
233 причем как для цитокинов, так и хемокинов [25-26]. Изучение других
234 лабораторных показателей, связанных с процессом воспаления при COVID-19,
235 а также вовлеченных в иммунопатогенез заболевания, необходимо проводить,
236 учитывая геновариант вируса.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Абсолютные значения лимфоцитов ($\text{кл} \cdot 10^9/\text{л}$), концентрации С-реактивного белка (мг/л), D-димера (нг/мл), фибриногена (г/л), ферритина (нг/мл) в зависимости от геноварианта вируса у пациентов со средним (А) и тяжелым (Б) течением заболевания.

Figure 1. Absolute lymphocyte count ($\text{cells} \cdot 10^9/\text{l}$), CRP, D-dimer, fibrinogen and ferritin concentrations based on viral variant in patients with moderate (A) and severe (B) disease.

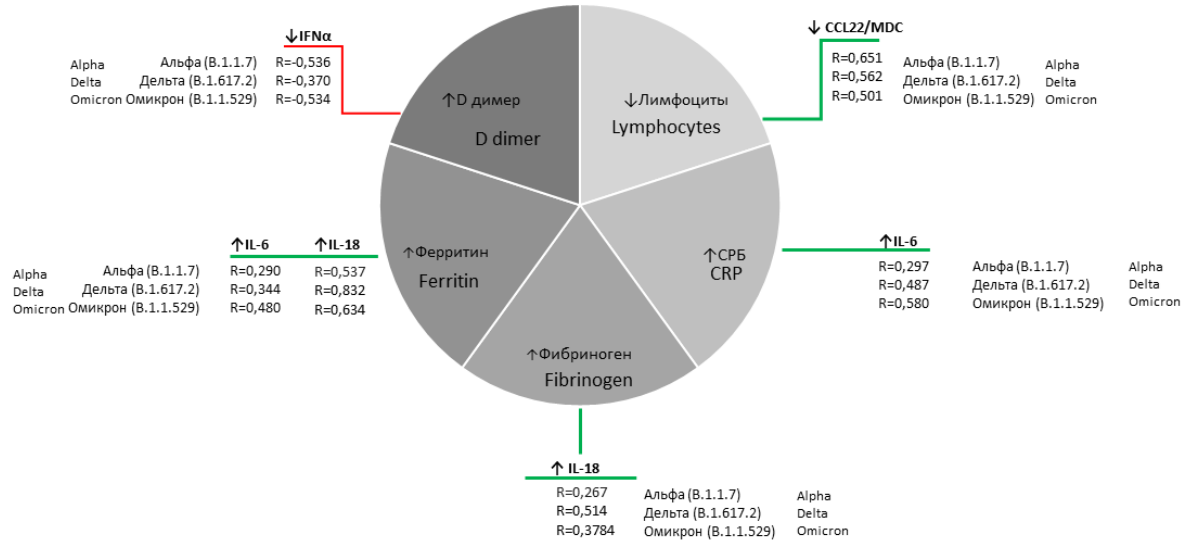


Примечание: Зеленая полоса обозначает референсные значения для данного показателя. Красный цвет означает те группы, которые показывают статистически достоверные различия при сравнении с референсными значениями.

Note: Green stripe represents reference numbers for each parameter. Red dots represent statistically significant differences between groups and references.

Рисунок 2. Наблюдаемые при COVID-19 константные изменения со стороны показателей крови и их значимая взаимосвязь с цитокинами/хемокинами.

Figure 2. COVID-associated changes in blood parameters and their connection to cytokines/chemokines.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Коробова Зоя Романовна – Младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии;

адрес: ул. Мира, 14, Санкт-Петербург, Россия, 197101;

телефон: 8(921)400-26-83;

e-mail: zoia-korobova@yandex.ru

Zoia R. Korobova – Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology

address: Ulitsa Mira, 14, Saint Petersburg, Russia, 197101;

telephone: 8(921)400-26-83;

e-mail: zoia-korobova@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Любимова Наталья Евгеньевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии;

Natalia E. Liubimova – PhD, research associate Laboratory of Molecular Immunology;

Арсентьева Наталья Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии;

Natalia A. Arsentiteva – PhD, senior research associate Laboratory of Molecular Immunology;

Жебелева Мария Сергеевна – Студент 4-го курса лечебного факультета;
Mariya S. Zhebeleva – 4th year student;

Черных Екатерина Ивановна – Врач-терапевт приемного отделения;

Ekaterina. I. Chernykh – Emergency room physician;

Давлетшина Виктория Викторовна – Младший научный сотрудник;

Victoria V. Davletshina – Junior Research Associate;

Кащенко Виктор Анатольевич – заместитель генерального директора по научно-образовательной работе, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВПО СПбГУ, д-р мед. наук, профессор;

Victor A. Kaschenko – MD, PhD, professor, Head of Faculty surgery, Vice Director on scientific and educational work;

Тотолян Арег Артемович – Директор, академик РАН, д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии;

Areg A. Totolian – MD, PhD, professor, Academician of Russian Academy of Science, Head of Saint Petersburg Pasteur Institute, Chair of Department of Immunology.

Блок 3. Метаданные статьи

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ COVID-19 И ИХ
ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕНОВАРИАНТОМ ВИРУСА

LABORATORY BLOOD MARKERS IN COVID-19 AND THEIR
CONNECTION TO VIRAL VARIANT

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

МАРКЕРЫ КРОВИ И COVID-19

BLOOD MARKERS AND COVID-19

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, С-реактивный белок, ферритин, D-димер, фибриноген, лимфопения.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, CRP, ferritin, D-dimer, fibrinogen, lymphopenia.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 2.

30.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый 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	Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 51-55	Kontorshchikov AS, Mikhaleva LM, Sharafetdinova MA, Vasyukova OA, Kozlov IS, Vandysheva RA, Kakturskiy LV. Clinical and laboratory parameters and pathomorphological features of the lungs in patients who have had COVID-19 viral pneumonia. Russian Journal of Archive of Patology. 2024;86(1):27 35. (In Russ.)	https://doi.org/10.17116/patol20248601127
2	Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Лиознов	Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Stanevich O.V., Lebedeva A.A.,	https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2312

	Д.А., Шарапова М.А., Певцов Д.Э., Тотолян А.А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления. Медицинская иммунология. 2021;23(2):311-326.	Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Lioznov D.A., Sharapova M.A., Pevtcov D.E., Totolian A.A. Plasma cytokines in patients with COVID-19 during acute phase of the disease and following complete recovery. <i>Medical Immunology (Russia)</i> . 2021;23(2):311-326. (In Russ.)	
3	Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Кузнецова Р.Н., Рубинштейн А.А., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Гаврилова Е.Г., Певцов Д.Э., Полушин Ю.С., Шлык И.В., Тотолян А.А. Прогнозная значимость специфических цитокинов в отношении летального исхода COVID-19 // Инфекция и	Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyev E.A., Vorobieva S.V., Kulikov A.N., Gavrilova E.G., Pevtcov D.E., Polushin Y.S., Shlyk I.V., Totolian A.A. Predictive value of specific	Doi: 10.15789/2220-7619-PVO-2043

	иммунитет. - 2022. - Т. 12. - №5. - С. 859-868.	cytokines for lethal COVID-19 outcome // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2022. - Vol. 12. - N. 5. - P. 859-868.	
4	Веб-сервис Коронавирус Монитор URL: https://coronavirus-monitor.info (дата обращения: 12.03.2024).	Coronavirus monitor URL: https://coronavirus-monitor.info (addressed 12.03.2024)	https://coronavirus-monitor.info
5	Петриков С.С., Боровкова Н.В., Попугаев К.А., Сторожева М.В., Квасников А.М., Годков М.А. Аутоантитела к интерферону альфа и их значение при COVID-19 // Инфекция и иммунитет	Petrikov S.S., Borovkova N.V., Popugaev K.A., Storozheva M.V., Kvasnikov A.M., Godkov M.A. Anti-interferon alpha autoantibodies and their significance in COVID-19 // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2022. - Vol. 12. - N. 2. - P. 279-287.	<u>10.15789/2220-7619-AAA-1789</u>

6	Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(4):20-28.	Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V., Ginzburg A.M. The Role of Ferritin in Assessing COVID-19 Severity. <i>Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION</i> . 2021;18(4):20-28. (In Russ.)	https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
7	Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Сабирова А.И. Прогностическое значение D-димера в развитии тромбоемболических осложнений при новой коронавирусной инфекции (Covid-19) // The Scientific Heritage. 2021. №60-2.	Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Sabirova A.I. Prognostic value of D-dimer in the development of thromboembolic complications in new coronavirus infection (Covid-19) // The Scientific Heritage. 2021. No. 60-2.	https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-d-dimera-v-razvitii-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-pri-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19
8	Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. - 2020. - Т. 10. -	Smirnov V.S., Totolyan A.A. Innate immunity in coronavirus infection // Russian Journal of Infection	https://iimmun.ru/iimm/article/view/1440

	№2. - С. 259-268. doi: 10.15789/2220-7619-III-1440	and Immunity. - 2020. - Vol. 10. - N. 2. - P. 259-268.	
9	Acharya, D., Liu, G. & Gack, M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. Nat Rev Immunol 20, 397–398 (2020).	-	https://doi.org/10.1038/s41577-020-0346-x
10	Akbari, H., Tabrizi, R., Lankarani, K. B., Aria, H., Vakili, S., Asadian, F., Noroozi, S., Keshavarz, P., & Faramarz, S. (2020). The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Life sciences, 258, 118167.	-	https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118167
11	Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. Immunol Res. 2013;56(1):131-142.	-	doi:10.1007/s12026-013-8384-0

12	Bakin EA, Stanevich OV, Chmelevsky MP, et al. A Novel Approach for COVID-19 Patient Condition Tracking: From Instant Prediction to Regular Monitoring. Front Med (Lausanne).	-	doi:10.3389/fmed.2021.744652
13	Bartee E, McFadden G. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity. Cytokine. 2013;63(3):237–240.	-	10.1016/j.cyto.2013.04.036
14	Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(10):1668-1673	-	10.1161/01.atv.0000029781.31325.66
15	Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. Semin Immunopathol. 2012;34(1):43-62	-	doi:10.1007/s00281-011-0290-8

16	Del Giudice, M., & Gangestad, S. W. (2018). Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. <i>Brain, Behavior, and Immunity</i> , 70, 61–75		https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.013
17	Gladkikh, A., Dolgova, A., Dedkov, V., Sbarzaglia, V., Kanaeva, O., Popova, A., & Totolian, A. (2021). Characterization of a Novel SARS-CoV-2 Genetic Variant with Distinct Spike Protein Mutations. <i>Viruses</i> , 13(6), 1029		https://doi.org/10.3390/v13061029
18	Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. <i>Annu Rev Immunol.</i> 2021;39:51-76.		doi:10.1146/annurev-immunol-061020-053702
19	Gómez-Pastora, J., Weigand, M., Kim, J., Wu, X., Strayer, J., Palmer, A. F., Zborowski, M., Yazer, M., & Chalmers, J. J. (2020). Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator?.		https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033

	Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 509, 249–251.		
20	Gupta P, Gupta V, Singh CM, Singhal L. Emergence of COVID-19 Variants: An Update. Cureus. 2023;15(7):e41295.		doi:10.7759/cureus.41295
21	Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. J Intensive Care. 2020;8:36. Published 2020 May 24.		doi:10.1186/s40560-020-00453-4
22	Jensen T, Kierulf P, Sandset PM, et al. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. Thromb Haemost. 2007;97(5):822-829.		doi:10.1160/th07-01-0039

23	Jiang, N., Li, Z., Yang, B., Jin, M., Sun, Y., He, Y., Liu, Y., Wang, Y., Si, D., Ma, P., Zhang, J., Liu, T., & Yu, Q. (2021). Peripheral Inflammatory Cytokines and Lymphocyte Subset Features of Deceased COVID-19 Patients. <i>BioMed research international</i> , 2021, 9101082.	-	https://doi.org/10.1155/2021/9101082
24	Kangro, K., Wolberg, A. S., & Flick, M. J. (2022). Fibrinogen, Fibrin, and Fibrin Degradation Products in COVID-19. <i>Current drug targets</i> , 23(17), 1593–1602		https://doi.org/10.2174/1389450123666220826162900
25	Kernan, K. F., & Carcillo, J. A. (2017). Hyperferritinemia and inflammation. <i>International immunology</i> , 29(9), 401–409		https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031
26	. Korobova ZR, Arsentieva NA, Liubimova NE, et al. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants. <i>Int J Mol Sci</i> . 2022;23(16):9058.		doi:10.3390/ijms23169058

27	. Korobova ZR, Arsentieva NA, Liubimova NE, et al. Cytokine Profiling in Different SARS-CoV-2 Genetic Variants. Int J Mol Sci. 2022;23(22):14146.		doi:10.3390/ijms232214146
28	Korobova ZR, Arsentieva NA, Totolian AA. Macrophage-Derived Chemokine MDC/CCL22: An Ambiguous Finding in COVID-19. Int J Mol Sci. 2023;24(17):13083.		doi:10.3390/ijms241713083
29	Letelier P, Encina N, Morales P, et al. Role of biochemical markers in the monitoring of COVID-19 patients. J Med Biochem. 2021;40(2):115-128.		doi:10.5937/jomb0-29341
30	Locati M, Otero K, Schioppa T, et al. The chemokine system: tuning and shaping by regulation of receptor expression and coupling in polarized responses. Allergy. 2002;57(11):972-982.		doi:10.1034/j.1398-9995.2002.02166.x

31	Picod A, Morisson L, de Roquetaillade C, et al. Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results From the FROG-ICU Study. <i>Front Immunol.</i> 2022;13:868348		doi:10.3389/fimmu.2022.868348
32	Ryan, T.A.J.; O'Neill, L.A.J. An Emerging Role for Type I Interferons as Critical Regulators of Blood Coagulation. <i>Cells</i> 2023, 12, 778		https://doi.org/10.3390/cells12050778
33	Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. <i>Front Pediatr.</i> 2021;8:607647. Published 2021 Mar 30.		doi:10.3389/fped.2020.607647
34	Slaats, J., Ten Oever, J., van de Veerdonk, F. L., & Netea, M. G. (2016). IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory		https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005973

	Programs in Infections. PLoS pathogens, 12(12), e1005973.		
35	. Zeng, G., Chen, D., Zhou, R., Zhao, X., Ye, C., Tao, H., Sheng, W., & Wu, Y. (2022). Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis. Journal of clinical laboratory analysis, 36(7), e24505		https://doi.org/10.1002/jcla.24505