

ЭКСПРЕССИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (*IL18*, *IL33*) НА УРОВНЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВХОДНЫХ ВОРОТ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19

Рассказова Н.Д.¹,

Абрамова Н.Д.¹,

Сощенко Т.Д.^{1,3},

Калюжная Н.О.¹,

Меремьянина Е.А.^{1,2},

Шатохин М.Н.²,

Зайцева Т.А.³

¹. Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-Исследовательский Институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»

². ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

³. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

EXPRESSION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES (IL18, IL33) AT THE LEVEL OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ENTRANCE PORTAL OF INFECTION IN PERSONS WHO HAVE EXPERIENCED COVID-19 DISEASE

Nadezhda D. R.^a

Abramova N. D.^a

Soshchenko T. D.^{a,c}

Kalyuzhnaya N. O.^a

Meremyanina E. A.^{a, b}

Shatokhin M. N.^b

Zaitseva T. A.^c

^a. FGBNU "Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" Ministry of Education and Science of Russia

^b. FGBOU DPO "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education"

^c. FGAOU VO "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

Резюме

Введение. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей является входными воротами для большого количества инфекций, в том числе и для вируса SARS-CoV 2. Именно поэтому главной задачей иммунной системы слизистых оболочек входных ворот инфекции является поддержание респираторной функции. Однако при длительном воздействии вируса SARS-CoV 2 действие защитных механизмов становится чрезмерным, способствуя нарушению баланса и развитию гипервоспалительной реакции. Высокая продукция провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в развитии тяжелого течения инфекции COVID-19, приводит к пагубным последствиям для всех систем организма. Их длительное влияние, способно не только усугублять хронические патологии, но и значительно увеличивать период восстановления, приводя к снижению качества жизни пациентов. Исследование экспрессионного профиля молекул провоспалительных цитокинов на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции позволит лучше понять патогенез заболевания COVID-19. **Цель.** Целью данной работы является изучение экспрессии генов *IL-18* и *IL-33* на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. **Материалы и методы.** В настоящем исследовании принимали участие пациенты, переболевшие COVID-19 в среднетяжелой или тяжелой форме. Контрольную группу составили условно здоровые лица. Уровни экспрессии *IL-18* и *IL-33* выявляли с помощью ОТ ПЦР-РВ. **Результаты.** В течение всего периода реабилитации после перенесенного заболевания COVID-19 у пациентов наблюдалась тенденция к увеличению уровня экспрессии *IL-18* на уровне слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки. Уровень продукции *IL-33* также повышался, однако варьировался в зависимости от локализации и периода сбора образца. Так на уровне слизистой оболочки ротоглотки увеличение наблюдалось на 6 и 8 месяц. На слизистой оболочке носоглотки повышение уровня экспрессии *IL-33* происходило с различной интенсивностью на 4, 6 и 8 месяц. **Выводы.** Такое повышение

уровня IL-18 в период реабилитации пациентов после COVID-19 может объясняться тем, что вирус посредством активации глии через нейроны обонятельных рецепторов запускает мощный иммунный ответ и способствует выработке большого количества провоспалительных цитокинов. Напротив, гиперэкспрессия IL-33 на поздних этапах реабилитации вероятнее всего связана с его способностью восстанавливать барьерные ткани слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Таким образом, можно сделать вывод, что вирус способствует чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов, чье количество максимально увеличивается на 6 месяц реабилитации после перенесенного заболевания COVID-19.

Ключевые слова: IL-18, IL-33, экспрессия, заболевание COVID-19, цитокиновый шторм, мукозальный иммунитет, провоспалительные цитокины.

Abstract. Introduction. The mucous membrane of the upper respiratory tract is the entrance gate for a large number of infections, including the SARS-CoV 2 virus. That is why the main task of the immune system of the mucous membranes of the entrance gate of infection is to maintain respiratory function. High production of proinflammatory cytokines, which play a key role in the development of severe COVID-19 infection, leads to detrimental consequences for all body systems. Their long-term influence can not only aggravate chronic pathologies, but also significantly increase the recovery period, leading to a decrease in the quality of life of patients. **Purpose.** Therefore, the purpose of this work is to study the expression of IL-18 and IL-33 genes at the level of the mucous membranes of the upper respiratory tract in patients who have had COVID-19 disease. **Materials and methods.** The present study involved patients who had moderate or severe COVID-19. The control group consisted of relatively healthy individuals. The expression levels of IL-18 and IL-33 were detected using RT-PCR. **Results.** During the entire period of rehabilitation after suffering from COVID-19, patients showed a tendency to increase the level of IL-18 expression at the level of the mucous membranes of

the nasopharynx and oropharynx. The level of IL-33 production was also increased, but varied depending on the location and period of sample collection. **Conclusions.** This increase in the level of IL-18 during the rehabilitation period of patients after COVID-19 may be explained by the fact that the virus, by activating glia through olfactory receptor neurons, triggers a powerful immune response and promotes the production of a large number of pro-inflammatory cytokines. On the contrary, overexpression of IL-33 in the late stages of rehabilitation is most likely associated with its ability to restore barrier tissues of the mucous membranes of the upper respiratory tract. Thus, we can conclude that the virus promotes excessive production of pro-inflammatory cytokines, the amount of which increases maximally at the 6th month of rehabilitation after suffering from COVID-19.

Key words: IL-18, IL-33, interleukins, expression, COVID-19 disease, cytokine storm, mucosal immune, proinflammatory cytokines.

Введение.

Заболевание COVID-19, вызываемая вирусом SARS CoV 2, представляет собой системное полиорганное заболевание, которое характеризуется широким спектром тяжести от бессимптомного течения до летального исхода, особенно в группах риска. Высокое базовое репродуктивное число (R_0) инфекции, вызванной вирусом SARS CoV 2, распространилась повсеместно. За 3 года пандемии были зарегистрированы более чем 5 штаммов вируса SARS CoV 2, что связано со способностью вирусных частиц быстро эволюционировать. Такой стремительный мутационный процесс вируса SARS CoV 2 свидетельствует о возможности появления новых штаммов вируса, которые могут нести очередную угрозу общественному здравоохранению. На сегодняшний день известно, что протекание заболевания COVID-19 зависит не только от штамма вируса, но и от других факторов. Вовлеченность иммунной системы в патофизиологический процесс заболевания COVID-19 в значительной степени влияет как на тяжесть течения заболевания, так и на процесс выздоровления. Известно так же о том, что у пациентов, перенесших COVID-19 сохраняется нарушение равновесия между врожденной и адаптивной иммунной системы, что свидетельствует о том, что инфекция, вызванная SARS CoV 2, является иммуноопосредованным заболеванием. Пациенты, перенесшие COVID-19, сохраняют стойкие симптомы нарушения здоровья в течении длительного времени, после перенесённого заболевания.

На сегодняшний день доказана ключевая роль цитокинов в развитии тяжелого течения данного заболевания[1, 2]. Цитокиновые маркеры представляют собой группу полипептидных сигнальных молекул, которые могут индуцировать и регулировать многие клеточные биологические процессы путем стимуляции клеточных рецепторов на поверхности[5]. Исследования показали, что инфекция SARS-CoV-2 способна вызывать специфические воспалительные реакции в организме. Семейство IL-1, которое включает IL-1(α , β) IL-18 и IL-33 и др. цитокины, играет важную и центральную роль в регуляции воспалительных реакций, включая

инфекционные воспаления в организме[4]. Интерлейкин-18 обладает важной способностью организма противостоять инфекциям. Помимо мощной индукции IFN- γ , IL-18 активизирует Т клетки киллеры, которые играют центральную роль в клиренсе вируса, что указывает на роль протективную роль IL-18 в вирусной инфекции[9,11]. Другой член семейства интерлейкина 1, IL-33 играет важную роль в гомеостазе легких благодаря своему действию на процессы заживления ран, фиброза и ремоделирования[7]. Однако, заражение вирусом SARS-CoV-2 вызывает мощную гипervоспалительную реакцию, которая не только приводит к тяжелому течению самого заболевания, но и способна длительное время после перенесённого заболевания в значительной степени влиять на организм. Такое длительное влияние на организм, способно усугублять хронические патологии, увеличивать период восстановления после тяжелого течения заболевания COVID-19 и снижать качество жизни у лиц, перенесших данное заболевание. Исследования экспрессионного профиля молекул провоспалительных цитокинов на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции позволит лучше понять патогенез самого заболевания COVID-19. Поэтому цель данной работы изучение экспрессии генов IL-18, IL-33 на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции у пациентов, перенесших заболевание COVID-19.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены пациенты (n=25) перенесшие заболевание COVID-19. Контрольную группу составили (n=30) условно здоровые пациенты, контактировавших с инфекцией SARS CoV-2, но без подтверждённого анализа на SARS CoV-2. В работе использовали биоматериал в виде соскобов слизистых оболочек ротоглотки и носоглотки. Забор материала производился цитощеточкой типа А (Юнона, РФ) и транспортировался в лабораторию в пробирке на 1,5 мл в физиологическом растворе (Панеко, РФ) в закрытом пакете. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов.

Из полученного биоматериала выделяли РНК методом сорбции на силикагеле с использованием коммерческого набора «РИБО-сорб» (Amplisense, Россия) в соответствии с протоколом проведения для данного набора. Проверка качества выделенной РНК для исследования экспрессии генов осуществлялась с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000® (Thermo Scientific, США). Реакцию обратной транскрипции и последующую ПЦР-РВ анализ проводили с помощью коммерческих наборов «Набор для обратной транскрипции ОТ-1» «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя SYBR Green I» (Синтол, РФ). Последовательность праймеров для генов IL-18, IL-33 подбирали с помощью программы Vector NTI, анализируя последовательность интересующих генов, полученную из GenBank.

Стандартизация результатов ПЦР-РВ проводилась по уровню экспрессии гена «домашнего хозяйства» β -актина. Обхват экспрессии гена был посчитан методом относительного анализа экспрессии гена с использованием метода $\Delta\Delta C_t$.

Результаты и обсуждение

Слизистая оболочка носоглотки и ротоглотки постоянно подвергаются вдыхаемым аллергенам, канцерогенам и патогенам, таким как респираторные вирусы. Полости носоглотки и ротоглотки являются местом как проникновения вируса, так и места начальной репликации SARS CoV-2. Иммунный ответ на вирусные инфекции инициируется врожденной иммунной системой, которая распознает патогены и индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов. Активация распознающих структур врожденного иммунитета и последующая выработка провоспалительных цитокинов способна эффективно элиминировать вирусные частицы, однако при длительном воздействии вируса SARS CoV-2 может вызывать затяжной воспалительный процесс, который приводит как к тяжелому течению заболевания, так и к летальному исходу COVID-19. Для поддержания респираторной функции, иммунная система слизистой оболочки входных ворот инфекции должна соблюдать тщательный баланс между

минимизацией повреждения тканей, вызванного воспалением, и адекватным действием на такие угрозы, как инфекция SARS-CoV-2. Длительная гипервоспалительная реакция с высокой продукцией провоспалительных цитокинов в дальнейшем может приводить повреждению тканей и к системному воспалению. Хотя было множество работ по профилированию динамики иммунного ответа у пациентов с COVID-19, включая передовые методы анализа отдельных клеток, практически все эти исследования были сосредоточены на системном уровне[4, 10]. Поэтому оценка уровня экспрессии эффекторных молекул врожденного иммунитета, таких как IL-18, IL-33 в период реабилитационного процесса у лиц, перенесших COVID-19, поможет раскрыть молекулярные процессы, происходящие в иммунной системе на уровне слизистых оболочек. В работе получены следующие результаты (Рисунок 1).

Нами было выявлена тенденция к увеличению экспрессии гена IL18 на уровне слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки у лиц, перенесших заболевание COVID-19, в течении всего периода реабилитации (4ый, 6, 8 месяцы после перенесенного заболевания), однако достоверных отличий не было выявлено. Повышенный уровень экспрессии провоспалительного цитокина IL18 может объясняться тем, что вирус действуя на слизистый эпителий входных ворот инфекции запускает мощный провоспалительный процесс на уровне слизистых оболочек и в дальнейшем, как только вирус попадает в нейроны обонятельных рецепторов, инфекция распространяется через синаптические связи. В случае оси «нейроны обонятельных рецепторов-митральные клетки» происходит активация глии, которая, в свою очередь, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 α , IL-1 β , IL-18, и др[3, 11, 8]. Такая гипервоспалительная реакция может вызвать, как легкие симптомы ансмии, которые продолжаются после заболевания COVID-19, так серьезные длительные повреждение центральной нервной системы.

Заражение вирусом SARS-CoV-2 приводит к высвобождению IL-33, а повышенные уровни IL-33 связывают с тяжестью и неблагоприятными исходами при COVID-19. Роль IL-33 при COVID-19 может быть связана с регуляцией интерферона (IFNs)[6]. Известно, что вирусные инфекции приводят к повышенному высвобождению IFNs, а также уровням IL-33, а IFN γ ингибирует активацию и пролиферацию врожденных лимфоидных клеток типа II через IL-33-зависимый путь и способствует иммунному ответу Th1. IL-33, являясь основным участником цитокинового шторма, играет ключевую роль в патологических изменениях после заболевания COVID-19[6]. Нами было выявлено(Рисунок 2) достоверное увеличение в 13,1раз уровня экспрессии IL-33 на уровне слизистой оболочки ротоглотки на 6 месяц после перенесенного заболевания COVID-19. Так же нами была выявлена тенденция к увеличению ($p=0,068$) в 4,6 раз на 8 месяц реабилитации после перенесенного заболевания COVID-19 на уровне слизистой оболочки ротоглотки. На уровне слизистой оболочки носоглотки наблюдалось достоверное увеличение уровня экспрессии IL-33 в 79,8, в 1447,3 раз и в 1371 раз на 4тый месяц, 6той месяц, 8 месяц после перенесенного заболевание соответственно относительно контрольной группы. Такая гиперэкспрессия IL-33 у лиц перенесших заболевание COVID-19 может быть связана с тем что на поздних стадиях заболевания COVID-19 IL-33 индуцирует гиперактивацию ILC2, дифференцировку поочередно активированных макрофагов M2 и секрецию TGF- β и IL-13 из тучных клеток, что может приводить к трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки и в дальнейшем приводить к легочному фиброзу[12]. Полученные данные позволяют предположить, что IL-33 является ключевым медиатором не только в острой фазе инфекции SARS-CoV-2, но также в процессах заживления ран и восстановления барьерных тканей слизистых оболочек входных ворот инфекции. Несмотря на открытия относительно патофизиологии инфекции, сложность механизмов, участвующих в развитии COVID-19, все еще остается множество вопросов как относительно самого заболевания, так и

патологических состояний после перенесенного COVID-19. Более того, участие многих медиаторов, включая воспалительные цитокины, вовлеченность слизистых оболочек, делает исследования еще более сложными. Таким образом, изучение экспрессии эффекторных молекул врожденного иммунитета, приводящих как к развитию тяжелого течения заболевания COVID-19, так и длительным изменениям в иммунной системе в течение времени после выздоровления, позволяет лучше понять молекулярные механизмы, связанные COVID-19.

Благодарности

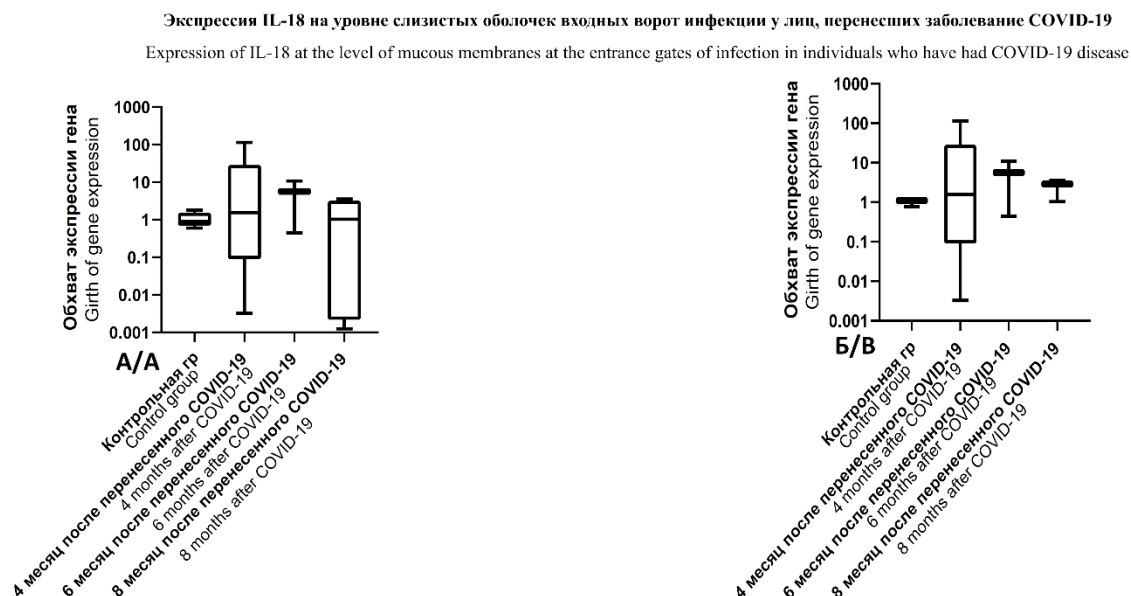
Авторы выражают благодарность д.м.н. профессору член-кор. РАН Свитич О.А. а также д.м.н. профессору член-кор. РАН Костинову М.П. за всестороннюю помощь в разработке концепции исследования, а также за предоставление материала исследования.

Авторы благодарят сотрудников кафедры госпитальной терапии ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова : Академика РАН д.м.н., профессора, заведующего кафедрой, госпитальной терапии ПФ Чучалина А.Г. а так же профессора кафедры госпитальной терапии ПФ Барановой И.А.

РИСУНКИ

Рисунок_1. Экспрессия IL-18 на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19

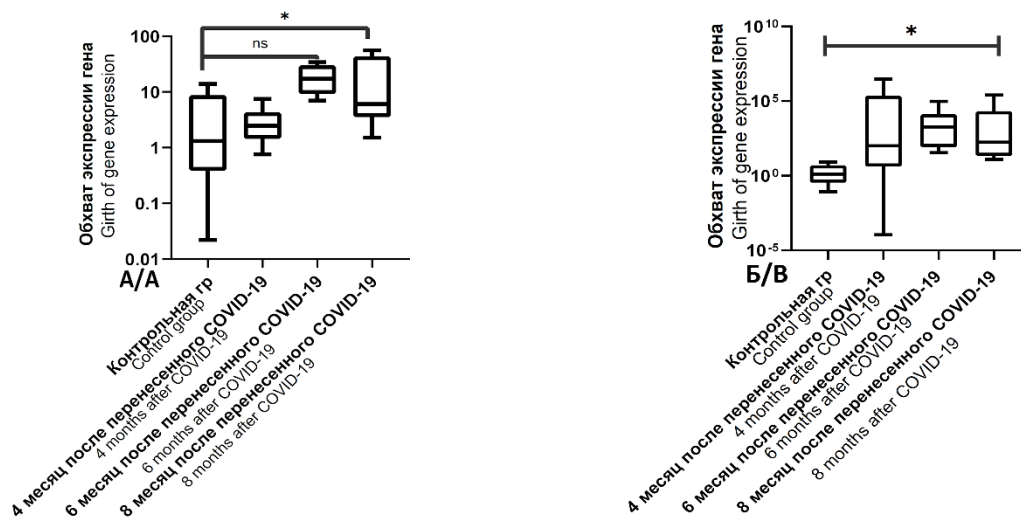
Figure 1. Expression of IL-18 at the level of mucous membranes at the entrance gates of infection in individuals who have had COVID-19 disease



Рисунок_2. Экспрессия IL-33 на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19

Figure 2. Expression of IL-33 at the mucosal level at the entry gates of infection in individuals who have had COVID-19 disease

Экспрессия IL-33 на уровне слизистой входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19
Expression of IL-33 at the mucosal level at the entry gates of infection in individuals who have had COVID-19 disease



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Рассказова Надежда Дмитриевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИ ВС им. И.И.Мечникова

Москва, 105064 Малый Казенный пер., 5А, лаборатория молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова»
+7 903 560-09-52

e-mail:neonovita@mail.ru

Nadezhda Dmitrievna Rasskazova – junior researcher at the Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera Laboratory of Molecular Immunology, 105064 Maly Kazenny per., 5A, Moscow

+7 903 560-09-52

e-mail: neonovita@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Абрамова Наталья Дмитриевна¹ -младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Abramova Natalya Dmitrievna^a - Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Сощенко Тала Денисовна^{1,3} – лаборант исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Soshchenko Tala Denisovna^{a,c} – laboratory assistant Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Калюжная Наталия Олеговна¹ – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Kalyuzhnaya Natalia Olegovna^a – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Меремьянина Екатерина Андреевна^{1, 2} – к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Meremyanina Ekaterina Andreevna^{a, b} – Ph.D. Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Senior Lecturer, Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Шатохин Максим Николаевич² – д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Shatokhin Maksim Nikolaevich^b – MD, PhD, Professor, Department of endoscopic urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

Зайцева Татьяна Александровна³ –к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. А. А. Воробьева института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России

Zaitseva Tatyana Alexandrovna^c –Ph.D, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after Academician A.A. Vorobyov, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of Russia

Блок 3. Метаданные статьи

ЭКСПРЕССИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (IL18, IL33) НА УРОВНЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВХОДНЫХ ВОРОТ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19

EXPRESSION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES (IL18, IL33) AT THE LEVEL OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ENTRANCE PORTAL OF INFECTION IN PERSONS WHO HAVE EXPERIENCED COVID-19 DISEASE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Экспрессия цитокинов после COVID-19

Cytokine expression after COVID-19

Ключевые слова: IL-18, IL-33, экспрессия, заболевание COVID-19, цитокиновый шторм, мукозальный иммунитет, провоспалительные цитокины.

Key words: IL-18, IL-33, interleukins, expression, COVID-19 disease, cytokine storm, mucosal immune, proinflammatory cytokines.

Раздел Объединенный иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 6

Количество таблиц – 0

Количество рисунков – 2

Дата поступления: 01.04.2024

Russian Journal of Immunology (Russia)

ISSN 1028-7221 (Print)

ISSN 2782-7291 (Online)

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	Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В., Ганковская Л.В, Зверев В.В./Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования, <i>Медицинская иммунология</i> , 2018, Т.20 №2 С.151-162. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-151-162	Svitich O.A., Filina A.B., Davydova N.V., Gankovskaya L.V, Zverev V.V. The role of innate immune factors in the process of tumor formation , <i>Medical immunology</i> 2018, Vol.20 no2 pp. 151-162. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-151-162	DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-151-162
2	Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А., Отдельнова О.Б., Хлынова С.А., Фотодинамическая терапия - противовирусная терапия? История вопроса. Перспективы применения, Фотодинамическая терапия - противовирусная терапия? <i>Лазерная медицина</i> , 2012, Т.16 №2 С. 63-67.	Hashukoeva A.Z., Svitch O.A., Markova E.A., Otdel'nova O.B., Hlynova S.A., Photodynamic therapy - antiviral therapy? History of the issue. Prospects for use, Photodynamic therapy - antiviral therapy? <i>Laser medicine</i> ,2012, Vol.16 no2 pp. 63-67.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17836960
3	Alboni S., Cervia D., Sugama S., Conti B. Interleukin 18 in	-	DOI: 10.1186/1742-2094-7-9

	the CNS, <i>Journal of Neuroinflammation</i> , 2010, Vol. 7, pp. 9.		
4	Bartee E., McFadden G. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity, <i>Cytokine</i> , 2013, Vol. 63, no 3, pp. 237-240.	-	DOI: 10.1016/j.cyto.2013.04.036.
5	Fathi F., Sami R., Mozafarpour S., Hafezi H., Motedayyen H., Arefnezhad R., Eskandari N. Immune system changes during COVID-19 recovery play key role in determining disease severity, <i>International Journal of Immunopathology and Pharmacology</i> , 2020, Vol. 34, pp. 2058738420966497.	-	DOI: 10.1177/2058738420966497
6	Gao Y., Cai L., Li L., Zhang Y., Li J., Luo C., Wang Y., Tao L. Emerging Effects of IL-33 on COVID-19, <i>International Journal of</i>	-	DOI: 10.3390/ijms232113656

	<i>Molecular Sciences</i> , 2022, Vol. 23, no 21, pp. 13656.		
7	Gaurav R., Poole J.A. Interleukin (IL)-33 Immunobiology in Asthma and Airway Inflammatory Diseases, <i>The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma</i> , 2022, Vol. 59, no 12, pp. 2530-2538.	-	DOI: 10.1080/02770903.2021.2020815
8	Gea-Mallorquí E. IL-18-dependent MAIT cell activation in COVID-19, <i>Nature Reviews. Immunology</i> , 2020, Vol. 20, no 12, pp. 719.	-	DOI:10.1038/s41577-020-00467-x
9	Schooling C.M., Li M., Au Yeung S.L. Interleukin-18 and COVID-19, <i>Epidemiology and Infection</i> , 2021, T. 150, pp. e14.	-	DOI: 10.1017/S0950268821002636

10	Schultheiß C., Willscher E., Paschold L., Gottschick C., Klee B., Bosurgi L., Dutzmann J., Sedding D., Frese T., Girndt M., Höll J.I., Gekle M., Mikolajczyk R., Binder M. Liquid biomarkers of macrophage dysregulation and circulating spike protein illustrate the biological heterogeneity in patients with post-acute sequelae of COVID-19, <i>Journal of Medical Virology</i> , 2023, Vol. 95, no 1, pp. e28364	-	DOI: 10.1002/jmv.28364
11	Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2019, Vol. 20, no 3, pp. 649	-	DOI: 10.3390/ijms20030649
12	Zizzo G., Cohen P.L. Imperfect storm: is interleukin-33 the Achilles heel of COVID-19? <i>The Lancet Rheumatology</i> , 2020, Vol. 2, no12, pp. e779-e790.	-	DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30340-4

	<i>DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30340-4</i>		
--	---	--	--