



## ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКТИВНОСТИ ИММУНИТЕТА НА ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19: ПОВЕДЕНИЕ ОСНОВНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Арипова Т.У.\*  
Махмудова.З.Т\*  
Холбоева.Г.Б

Институт иммунологии и геномики человека Академии Наук  
Республики Узбекистан, Ташкент \* Зангиота-2  
<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8016055>

### ARTICLE INFO

Received: 30<sup>th</sup> May 2023  
Accepted: 07<sup>th</sup> June 2023  
Online: 08<sup>th</sup> June 2023

### KEY WORDS

Цитокиновая регуляция  
иммунитета, цитокины,  
интерлейкины,  
иммунокомпетентные  
клетки, COVID-19,  
коронавирусная инфекция,  
тяжесть течения  
коронавирусной инфекции.

### ABSTRACT

*В данной статье рассмотрено характеристика реактивности иммунитета на тяжелое течение COVID-19: поведение основных медиаторов воспаления иммунитета.*

### РЕЗЮМЕ

Целью работы явилась характеристика реактивности иммунитета на тяжелое течение COVID-19 с описанием поведения основных медиаторов воспаления иммунитета. Выявлено повышение основных цитокинов, как сывороточная, так и спонтанная их продукция при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Причем, в группе пациентов тяжелым течением наблюдается значительное повышение спонтанной продукции основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 бетта и ИЛ-6. Известно, что избыточное содержание провоспалительных цитокинов способствует поддержанию воспалительного процесса в организме и может способствовать усилению фиброгенеза пораженного органа. Отмечено, что спонтанная продукция основных провоспалительных цитокинов служит маркером прогнозирования заболевания и повышенного потенциала воспалительного характера. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что в настоящее время не вызывает сомнений, что цитокины служат важнейшими факторами системного воспаления. Оценка содержания цитокинов и изучение их продукции клетками дает неоценимую помощь для характеристики состояния иммунной системы организма при выраженных воспалительных процессах. Таким образом, полученные нами результаты имеют как научное, так и важное практическое значение в иммунологической диагностике и клинической практике.



**Актуальность.** Доказано, что цитокиновый шторм после сепсиса является важным механизмом запуска острого респираторного дистресс-синдрома, который представляет собой фатальное неконтролируемое системное воспаление, характеризующееся высокими концентрациями провоспалительных цитокинов и хемокинов, секретируемых иммунными эффекторными клетками [1,2,5,7,9,12]. Цитокиновый шторм также возникает при недавно появившемся новом коронавирусном заболевании (COVID-19). Следовательно, цитокины, которые обычно помогают иммунной системе бороться с инфекциями, потенциально опасны при инфекциях, вызывающих COVID-19. Таким образом, предотвращение или смягчение цитокинового шторма может быть ключевым методом лечения тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) [2,3,4,5,10,12].

Сегодня наступил период осознания неоспоримой важности в клинике основных заболеваний человека проблемы цитокинов. Необходимо четко себе представить, что такие клинические киты, как диагностика, патогенез и терапия инфекционных, онкологических, аутоиммунных и аллергических заболеваний, не могут развиваться без знания роли в каждом из них отдельно взятого цитокина и/или комплекса цитокинов. На сегодняшний день цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной системами регуляции и связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей [7,15,17,20,21].

Так, тяжелый острый респираторный синдром коронавирус-2 (SARS-CoV-2), вызывающий новую коронавирусную болезнь (COVID-19), был зарегистрирован в конце 2019 года в Китае. Этот вирус, имеющий сходную филогенетическую классификацию с SARS-CoV, вызывает цитокиновый шторм в легочной ткани, высвобождая различные провоспалительные медиаторы, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, гранулоцитарную колонию, стимулирующий фактор (GCSF), человеческий интерферон-индуцируемый белок 10 (IP-10 или CXCL10), хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1/CCL2), макрофагальный воспалительный белок 1 альфа (MIP-1 $\alpha$ ), фактор некроза опухоли - альфа (TNF $\alpha$ ) и многие другие цитокины [1,7,9,11]. Этот цитокиновый шторм потенциально может привести к тяжелым клиническим фенотипам, таким как тканевая гипоксия, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и даже к смерти пострадавших пациентов. Цитокины, которые обычно помогают иммунной системе бороться с инфекциями, потенциально опасны при борьбе с COVID-19 [11,17,19,21]. Вообще говоря, Т-хелперные (Th) клетки являются ключевыми участниками адаптивного иммунного ответа, запускаемого после вирусных инфекций. После распознавания вируса антигенпрезентирующими клетками (APC), такими как дендритные клетки (ДК), или другими типами, эти клетки секретируют цитокины и создают микроокружение, которое направляет ответы Т-клеток. В то время как клетки Th1 в основном регулируют адаптивный иммунный ответ за счет продукции цитокинов, роль цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), также известных как CD8 + Т-клетки, заключается в специфическом уничтожении инфицированных вирусом клеток. Провоспалительные цитокины, продуцируемые Th-



клетками, регулируются через сигнальный путь NF-κB [5,14,16]. ИЛ-17, продуцируемый клетками Th17, играет критическую роль в привлечении и быстром притоке моноцитов и нейтрофилов к очагу инфекции. ИЛ-17 может также усугублять воспаление за счет активации других нижестоящих цитокиновых и хемокиновых каскадов, например, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-21, TNF-α и MCP-1 [2,5,9,12,21]. При вирусных инфекциях Th-клетки и ЦТЛ могут уравнивать друг друга между борьбой с патогенами и подавлением развития аутоиммунитета или чрезмерного воспаления. Кроме того, продукция вирусспецифических антител опосредована CD4+ Т-клетками, которые активируют зависимые от Т-клеток В-клетки [9,12]. Согласно имеющимся данным, у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдались серьезные изменения в содержании некоторых сывороточных цитокинов [7,9,17,20].

Исследовано, что у пациентов с COVID-19 истощение CD8+ Т-клеток не влияет на репликацию вируса. Однако, при изучении CD4+ показано, что истощение Т-клеток связано со снижением рекрутирования лимфоцитов в легкие и снижением продукции цитокинов и антител. Эти процессы приводят к тяжелому пневмониту, опосредованному иммунной системой, и замедленному клиренсу SARS-CoV из легких [6,13,15,22]. Следовательно, синдром высвобождения цитокинов играет решающую роль у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [6,13,15,22]. Несколько исследований рекомендовали выявление и лечение гипервоспаления, чтобы снизить смертность и ускорить выздоровление. Некоторые существующие и одобренные методы лечения с доказанной эффективностью и профилями безопасности могут быть использованы для лечения этого состояния. Текущие стратегии ведения пациентов с COVID-19, как правило, представляют собой поддерживающие подходы. Так, у пациентов с тяжелой инфекцией MERS-CoV наблюдались более высокие уровни в сыворотке ИЛ-6, ИФН-гамма, CCL5, CXCL8, CXCL-10 по сравнению с пациентами с легкой и средней степенью тяжести заболевания [6,13,15,22]. Подобно инфекциям SARS-CoV и MERS-CoV, цитокиновый шторм при инфекции SARS-CoV-2 вызывает сильную атаку на организм, вызванную чрезмерной активацией иммунной системы, что приводит к ОРДС и полиорганной недостаточности, и наконец, вызывает летальный исход у тяжело пораженных лиц [9,18,22]. Так, целью нашего исследования явилось изучение основных цитокинов иммунной системы для характеристики состояния иммунореактивности пациентов с тяжелой формой течения коронавирусной инфекции. Мы уверены, что эти результаты подчеркнут важность подходов к скринингу цитокинов для измерения гипервоспаления у всех пациентов с тяжелой формой COVID-19, имея важное практическое значение. Так, клиницисты могут улучшить результаты лечения и снизить уровень смертности, прогнозируя исход заболевания. В этих случаях также могут быть эффективны блокады ИЛ-6, ИЛ-1 и других важных провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что синдром высвобождения цитокинов возникает у большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19, что и является причиной смерти. ИЛ-6 и ИЛ-1 бета являются ключевыми молекулами, участвующими в синдроме высвобождения цитокинов, и антагонисты этих молекул могут рассматриваться как эффективные лекарства для спасения жизни пациентов.



**Материал и методы исследования.** Обследованы 60 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 (34 мужчин и 26 женщин), которые были госпитализированы в больницу Зангиота – 1 и 25 практически здоровых аналогичного пола и возраста для сравнения результатов иммунофенотипирования. Диагноз COVID-19 был основан на действующих протоколах Министерства Здравоохранения РУз с использованием комбинации клинических симптомов, оценки тяжести течения заболевания, компьютерной томографии (КТ) и лабораторных данных. У всех пациентов был лабораторно подтвержден положительный результат на SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) образцов мазка из зева.

Критерием исключения для здоровой контрольной группы была активная респираторная инфекция, инфицирование другими инфекционными агентами (ВИЧ, сифилис, туберкулез, грипп, аденовирусная инфекция и другие респираторные вирусные инфекции), тяжелые системные заболевания, злокачественные новообразования и другие хронические заболевания, включая гематологические нарушения, кахексию, активное кровотечение, недостаточность питания, сердечно-сосудистые, почечные, нарушение функции легких и печени. Письменные согласия были получены от всех здоровых лиц. В исследовании включили 30 пациентов со среднетяжелой и 30 пациентов с тяжелой формами течения заболевания, что было основано на клинических протоколах диагностики и терапии коронавирусной инфекции, опубликованных Министерством Здравоохранения РУз.

Тяжелые пациенты были определены в соответствии со следующими критериями: частота дыхания  $\geq 24$  раз/мин; пульсоксиметр насыщения кислородом (SpO<sub>2</sub>)  $\leq 85\%$  в покое; парциальное давление кислорода (PaO<sub>2</sub>)  $< 60$  мм рт.ст..

Иммунологические исследования проведены в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз на основании научного договора между Институтом и клиникой Зангиота-1. Исследования включали изучение содержания основных цитокинов иммунной системы для оценки иммунореактивности пациентов при тяжелых формах заболевания. Были изучены сывороточные и спонтанная продукция основных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 бета в сыворотке периферической крови больных и в культуре спонтанной продукции цитокинов. Для исследования были использованы наборы Вектор-Бест, Новосибирск для ИФА исследований.

Весь статистический анализ и подготовка графиков были выполнены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 8.0 (GraphPad Software Inc.). Категориальные переменные были представлены как частоты или проценты, а непрерывные переменные были показаны как средние значения  $\pm$  стандартное отклонение или медианы с межквартильными диапазонами (IQR). Параметрический двусторонний t -критерий Стьюдента и непараметрический U -критерий Манна-Уитни надлежащим образом использовались для расчета средней разницы между группами. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера. P значения менее 0,05 считались значимыми.



**Полученные результаты и их обсуждение.** В данном разделе представлены клинические и иммунологические данные пациентов с COVID-19, находящихся на стационарном лечении в Зангиота – 1. Всего в исследование был включен 60 пациентов со средним возрастом 56 лет. Все пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, были подтверждены ОТ-ПЦР с образцом мазка из зева. Большинство пациентов имели следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет, артериальная гипертензия и хронические сердечно-сосудистые заболевания. Пациенты были разделены на среднетяжелую и тяжелую стадии тяжести течения заболевания на основании нескольких критериев, включая частоту дыхания, SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>. Хотя средний возраст пациентов с тяжелой клинической стадией был больше, чем с среднетяжелой стадией, разница не была статистически значимой ( $p=0,1$ ). По сравнению со среднетяжелыми случаями доля некоторых сопутствующих заболеваний была выше в тяжелых случаях, но разница не была статистически значимой. Клинические признаки и симптомы не отличались в среднетяжелых и тяжелых случаях, за исключением лихорадки, которая была более заметной у тяжелых пациентов. Как и ожидалось, КТ грудной клетки показала, что у пациентов с тяжелой клинической стадией вовлечение легких в большей степени, чем у пациентов со среднетяжелой формой ( $p = 0,04$ ).

Значительные различия наблюдались в лабораторных данных пациентов с COVID-19, инфицированных на среднетяжелой и тяжелой стадиях, включая количество тромбоцитов ( $p<0,0001$ ), общий процент лимфоцитов ( $p<0,0001$ ), процент нейтрофилов ( $p<0,0001$ ), процент моноцитов ( $p=0,0003$ ), протромбиновое время ( $p=0,0004$ ), альбумин ( $p=0,0008$ ), общий билирубин ( $p<0,0001$ ), лактатдегидрогеназа ( $p=0,006$ ), мочевины крови ( $p=0,03$ ), аланинаминотрансфераза ( $p=0,01$ ), аспаратаминотрансфераза ( $p=0,05$ ), С-реактивный белок ( $p<0,0001$ ) и скорости оседания эритроцитов ( $p=0,02$ ).

В данной работе нами изучены основные провоспалительные цитокины, имеющие важное значение в развитии воспаления и цитокинового шторма при коронавирусной инфекции. Так, цитокины рассматривают как низкомолекулярные белки, которые продуцируются клетками различных типов и являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. Цитокины, будучи тесно взаимосвязанными, между собой, образуют единую и цельную систему – цитокиновую сеть, в рамках которой проявления биологического действия отдельных цитокинов существенно модифицируются. Известно, что провоспалительные цитокины продуцируясь и секретируясь, начинают действовать через свои рецепторы на иммунокомпетентные клетки на ранней стадии воспалительного ответа, участвуя в запуске специфического иммунного ответа и в эффекторной его фазе. В эту группу включают: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, IFN, MIF и др. [8,19]. Нами изучены сывороточные и спонтанные концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами Ковид-19.

Так, сравнительный анализ сывороточных и спонтанных продукций провоспалительных цитокинов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами коронавирусной инфекции показал, что в группе лиц со среднетяжелым течением выявлено достоверное повышение сывороточных и спонтанной продукции ИЛ-1 бета



и ИЛ-6, как показано в таблице 1. Только спонтанная продукция ИЛ-6 в данной группе пациентов была достоверно неотличимой с данными контрольной группы. А вот изучаемые значения в тяжелой группе пациентов показали, что наблюдается достоверное повышение от контрольных данных всех сывороточных и спонтанных данных по ИЛ-1 бетта и ИЛ-6. Показано в таблице 1. Если обратить внимание на значения между исследуемыми группами, то можно увидеть, что по выработке ИЛ-1 бетта наблюдается достоверная разница между группами, причем, в группе с тяжелым течением заболевания наблюдается достоверное повышение ИЛ-1 бетта в 1,6 раза. По спонтанной продукции ИЛ-1 бетта видно, что содержание данного цитокина также было повышено значительно в группе пациентов с тяжелой формой течения в 2,3 раза. Что касается выработки ИЛ-6, то видно, что также наблюдается достоверная разница по сывороточной продукции и спонтанной продукции в обеих группах пациентов. Так, в группе пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается почти двухкратное повышение ИЛ-6 в сыворотки периферической крови, и повышение спонтанной продукции ИЛ-6 в 1,3 раза при тяжелом течении заболевания. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

### Сравнительная характеристика провоспалительных цитокинов при тяжелом течении Ковид-19, M±m

Группы пациентов	Сывороточная продукция ИЛ-1β	Спонтанная продукция ИЛ-1β	Сывороточная продукция ИЛ-6	Спонтанная продукция ИЛ-6
Среднетяжелые пациенты	20,4±1,74*^	98,22±2,54^	16,57±1,40*^	66,22±1,62*^
Тяжелые пациенты	33,48±2,16*	222,37±14,74*	28,55±1,62*	84,23±2,54*
Контроль	6,53±1,80	96,16±2,64	4,82±1,33	62,51±1,33

**Примечание:** \* - различия с контрольными значениями, ^ - различия между сравниваемыми группами.

Следовательно, нами выявлено достоверное повышение основных сывороточных и спонтанной продукции цитокинов при среднетяжелой и тяжелой формах течения заболевания. Причем, в группе пациентов тяжелым течением коронавирусной инфекции наблюдается значительное повышение спонтанной продукции основных провоспалительных цитокинов. Из литературных данных известно, что избыточное содержание провоспалительных цитокинов способствует поддержанию воспалительного процесса в организме и может способствовать усилению фиброгенеза пораженного органа. Так, ИЛ-1 бетта относится к ключевым провоспалительным цитокинам, представляющим собой полипептид с молекулярной массой 15 кД. В основном продуцируется макрофагами и фагоцитами, а также лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками. Известно, что ИЛ-1β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активизирует нейтрофилы, Т - и В - лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов, молекул адгезии, простагландинов. Повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость



сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект [2,9,12,17,20]. Именно для ИЛ-1 $\beta$  характерен запуск реакции воспалительно-регуляторного каскада, а также для ИЛ-1 $\beta$  характерна стимуляция макрофагов и синтез ИЛ-6. В свою очередь, ИЛ-6 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 21-28 кД и является плейотропным цитокином с широким диапазоном биологической активности, который продуцируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками организма. Установлено, что ИЛ-6 регулирует иммунный и острофазный ответ, воспаление, онкогенез и гемопоэз [8,11,15,19,21]. Одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антителпродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов. ИЛ-6 участвует в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез многих острофазных белков: фибриногена, гаптоглобина, С-реактивного белка и др. [12,14]. Таким образом, нами обнаружено повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови пациентов и спонтанной продукции. Известно, что важным иницирующим воспалению цитокином является ИЛ-1 $\beta$ . В этом случае не всегда ИЛ-1 $\beta$  играет положительную роль в течение заболевания. Нарушение цитокинового баланса в сторону гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$  сопровождается избыточными симптомами воспаления, а порой является центральным звеном патогенеза поражений легких и на системном уровне.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что в настоящее время не вызывает сомнений, что цитокины служат важнейшими факторами иммунопатогенеза широкого круга заболеваний человека.

Цитокины являются антигеннеспецифическими факторами. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня одного из цитокинов затруднена, а комплексный анализ цитокинов в виде цитокинового спектра позволит намного облегчить дифференциальную диагностику, и поможет понять патогенез иммунодефицитных состояний. Также, оценка содержания цитокинов в биологических жидкостях и изучение их продукции клетками дает неоценимую помощь для характеристики состояния иммунной системы организма при различных вариантах заболевания.

Изучение уровней цитокинов позволит получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что очень важно при диагностике иммунопатологических процессов.

Таким образом, полученные нами результаты имеют как научное, так и важное практическое значение в иммунологической диагностике и клинической практике. Совершенно очевидно, что более углубленные исследования в этом направлении необходимы для более детального изучения этого вопроса.



## References:

1. Hanaei S, Rezaei N. COVID-19: developing from an outbreak to a pandemic. *Archives of Medical Research*. 2020. doi:10.1016/j.arcmed.2020.04.021.
2. Saghadzadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus—a perspective. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020;16:465–70. doi:10.1080/1744666X.2020.1750954.
3. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta*. 2020;508:254–66. doi:10.1016/j.cca.2020.05.044.
4. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: friend or foe? *Life Sciences*. 2020;256:117900. doi:10.1016/j.lfs.2020.117900.
5. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, Gao GF. T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Research*. 2017;137:82–92. doi:10.1016/j.antiviral.2016.11.006.
6. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12:1–5. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
7. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology*. 2020. doi:10.1002/rmv.2107.
8. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): what we know? *Journal of Medical Virology*. 2020;92:719–25. doi:10.1002/jmv.25766.
9. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, Subbarao K. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *Journal of Virology*. 2010;84:1289–301. doi:10.1128/JVI.01281-09.
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–22. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
11. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;1–3.
12. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2014;306:L217–L30. doi:10.1152/ajplung.00311.2013.
13. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Research*. 2008;133:13–19. doi:10.1016/j.virusres.2007.02.014.
14. Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, Shin HM, Choi J-Y, Inn K-S, Kim J-H. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Scientific Reports*. 2016;6:1–12. doi:10.1038/srep25359.



15. Golshani M, Saghazadeh A, Rezaei N. SARS-CoV-2—a tough opponent for the immune system. *Archives of Medical Research*. 2020.
16. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, Opal SM. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: re-analysis of a prior Phase III trial. *Critical Care Medicine*. 2016;44:275. doi:10.1097/CCM.0000000000001402.
17. Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. *International Immunopharmacology*. 2020;84:1–6. doi:10.1016/j.intimp.2020.106560.
18. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020.
19. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet*. 2020;395:e30–e1. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
20. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66:2613–20. doi:10.1002/art.38690.
21. Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nature Immunology*. 2014;15:1009. doi:10.1038/ni.3002.