

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.9-036.8-053.5

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-118-130

3.1.21. Педиатрия

(медицинские науки)

**ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА  
В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФОРМЫ ТЯЖЕСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

\***Валентина Николаевна Перегоедова, Ирина Кимовна Богомолова**

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Российская Федерация

**Введение.** Коронавирусная инфекция у детей протекает легче по сравнению со взрослыми, однако истинная причина патогенеза до сих пор остается неясной. Растет интерес к возможной взаимосвязи между тяжестью заболевания и биомаркерами, включая хемокины. **Цель исследования:** на основании определения уровня хемокинов сыворотки крови оценить возможности нейросетевого анализа в ранней диагностике формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста. **Материалы и методы.** Количественно определена концентрация 10 хемокинов с использованием мультиплексного анализа на проточном цитометре в 98 образцах сыворотки крови детей с коронавирусной инфекцией в возрасте 7–17 лет (медиана 13 [10; 14] лет), составившие основную исследуемую группу, и 93 здоровых детей (13 [10; 15] лет), которые набраны до пандемии COVID-19. Среди пациентов с COVID-19 выделены подгруппы наблюдения с бессимптомным течением (первая подгруппа, n = 16), легкой (вторая подгруппа, n = 54) и среднетяжелой формами болезни (третья подгруппа, n = 28). **Результаты.** Статистически значимые различия сывороточной концентрации между школьниками с COVID-19 и группой контроля показали девять хемокинов CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ ). В результате исследования разработана нейронная сеть, основанная на комплексной оценке их уровней в сыворотке крови и позволяющая определять форму тяжести COVID-19 у детей школьного возраста на момент поступления в стационар. Не наблюдалось статистически значимых различий в уровне CXCL9 (MIG) между исследуемыми группами. В результате исследования разработана нейронная сеть, основанная на комплексной оценке уровней хемокинов сыворотки крови, позволяющая определять форму тяжести COVID-19 у детей школьного возраста на момент поступления в стационар. **Заключение.** Измерение уровней комплекса хемокинов CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ ) в сыворотке крови может быть полезным в диагностике формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста и дальнейшего определения стратегии лечения.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, тяжесть, хемокины, дети, школьный возраст

**Для цитирования:** Перегоедова В. Н., Богомолова И. К., Возможности нейросетевого анализа в определении формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 118–130. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-118-130.

**POSSIBILITIES OF NEURAL NETWORK ANALYSIS  
IN DETERMINING THE SEVERITY FORM OF NEW CORONAVIRUS INFECTION  
IN SCHOOL-AGE CHILDREN**

**Valentina N. Peregoedova, Irina K. Bogomolova**  
Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

**Abstract.** Coronavirus infection in children is milder than in adults, nevertheless the true reason of pathogenesis is still uncertain. There has been an increasing interest to possible connection between the severity of the disease and biomarkers including chemokines. **Study objective.** To study the possibilities of neural network analysis in early diagnostics of severity form of new coronavirus infection in school-age children depending on the plasma level of chemokines. **Materials and methods.** The concentration of 10 chemokines was quantified using multiplex analysis on a flow cytometer in 98 blood serum samples (main group) of school-age children (13 [10; 14] years old) divided into subgroups: first – 16 children with asymptomatic form of COVID-19, second – 54 children with mild form and third – 28 patients with moderate form of the disease. There was a group of 93 healthy children (13 [10; 15] years old) who were taken before COVID-19 pandemic. **Results.** Nine chemokines have shown statistically significant differences in serum concentration between school-age children with COVID-19 and the control group: CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ ). There was no statistically significant difference in CXCL9 (MIG) levels between study groups. As a result of the study, a neural network was created based on a comprehensive assessment of the plasma levels CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ ) that allowed to determine the severity form of COVID-19 in school-age children at the time of admission to the hospital. **Conclusion.** Plasma levels measurement of CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ ) can be useful in diagnostics of severity form of new coronavirus infection in school-age children and further determining the treatment strategy.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, new coronavirus infection, chemokines, children, school age

**For citation:** Peregoedova V. N., Bogomolova I. K. Possibilities of neural network analysis in determining the severity form of new coronavirus infection in school-age children. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 118–130. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-118-130. (In Russ.).

**Введение.** SARS-CoV-2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2, является этиологическим агентом коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Новая коронавирусная инфекция – одна из прогрессирующих вирусных пандемий, возникшая в Восточной Азии. По данным медицинских обследований, SARS-CoV-2 вызывает различные состояния, начиная от бессимптомного течения, легкой инфекции верхних дыхательных путей, до тяжелой вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью и, в некоторых случаях, со смертельным исходом [1]. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали наличие многочисленных лигандов хемокинов параллельно с их рецепторами в пораженных SARS-CoV-2 органах [2]. Хемокины, интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли и колониестимулирующие факторы составляют цитокиновую сеть, представляющую собой сложный и чрезмерный иммунный ответ, запускаемый различными внешними стимулами, такими как тяжелая вирусная инфекция. Хемокины, наряду с другими биомаркерами, вносят решающий вклад в патогенез COVID-19 [2]. Хемокины или хемотаксические цитокины представляют собой подгруппу сигнальных белков, секретируемых клетками, которые вызывают направленное движение лейкоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток в ткани при различных воспалительных состояниях [3]. Хемокины подразделяются на четыре подгруппы в соответствии с положением цистеиновых остатков в структуре: СХС (называемые  $\alpha$ -хемокинами), СС ( $\beta$ -хемокины), С, содержащие только два цистеина ( $\gamma$ -хемокины), и СХ3С, содержащие три аминокислоты между двумя

цистеинами (d-хемокины). Отклоняющаяся от нормы продукция цитокинов и хемокинов определяет заболеваемость и смертность при некоторых вирусных инфекциях [3].

Вирусная инфекция запускает клеточные иммунные пути для экспрессии большого количества воспалительных хемокинов, включая CXCL-8, CXCL-9/10, и MIP-1/2 в дыхательных путях и альвеолярных пространствах [4]. При этом в пораженную вирусами легочную ткань хемокины мобилизуют НК-клетки, дендритные клетки, гранулоциты и макрофаги, являющиеся клетками врожденного иммунитета, с целью возникновения противовирусного иммунного ответа [5]. В то же время антиген-презентирующие клетки проникают в лимфоузлы легких и активируют Т-клетки и В-клетки, которые перемещаются в легочную ткань, проявляя там свои противовирусные гуморальные и клеточные иммунные эффекты, тем самым элиминируя вирусную инфекцию [5]. Как врожденный, так и приобретенный легочный противовирусный иммунитет играет существенную роль в устранении вирусов из организма и регулировании воспалительных процессов в легких, при сбое отрегулированной работы этой системы могут возникнуть различные осложнения, в том числе пневмония [6].

Показано, что хемокины IL-8, CCL2, CCL3, CCL7, CCL8, CXCL2, CXCL16 и CX3CL1 являются сигналами инфильтрации опосредованного привлечения мононуклеарных фагоцитов в легкие [7], а также непосредственного участия в патогенезе тяжелых клинических последствий COVID-19 [8].

Опубликованы данные о том, что CCL3, CXCL10, CCL5 и CCL20 активировались у пациентов с COVID-19 относительно больных без инфекции SARS-CoV-2, а концентрация хемокинов, высвобождаемых воспалительными моноцитами, такими как CCL19, CCL20 и CCL5 оставалась стабильной с течением времени [9, 10]. Интересно, что CXCL10 ниже при бактериальном остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) по сравнению с вирусным ОРДС, не связанным с COVID-19, что указывает на возможность использования этого хемокина в качестве вирусного биомаркера [10]. Первоначальный врожденный иммунный ответ, вызванный SARS-CoV-2, объясняется активацией CXCL17, ответственного за привлечение дендритных клеток и моноцитов к инфицированным легким, что считается специфичным для инфекции COVID-19, поскольку отсутствует при развитии внебольничной пневмонии [11]. Полученные результаты демонстрируют, что численность клеток иммунной системы в пораженных органах пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 относительно больных с ОРДС бактериальной природы отличается, и, соответственно, механизмы, определяющие течение COVID-19 и его последующие осложнения, могут быть разными. Кроме того, это подтверждает, что профиль хемокинов является важным диагностическим инструментом для вмешательства и лечения инфекции SARS-CoV-2.

Интересны исследования, где продемонстрированы повышенные уровни IP-10, MCP-1 и MIP-1 $\alpha$  в плазме при тяжелых случаях COVID-19 по сравнению с легкими формами, что указывает на решающую роль высвобождения воспалительных хемокинов при COVID-19 [12].

Хемокиновый профиль пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, способен изменяться с учетом степени тяжести: от бессимптомного до тяжело инфицированного или выздоравливающего. Однако, несмотря на степень тяжести заболевания, существует общий профиль хемокинов, характерный для всех пациентов с COVID-19. Независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции в острый период и при выздоровлении, содержание хемокинов CCL3, CCL4 и CCL5 в сыворотке крови оказалось одинаковым [13].

Пациенты с легкой и среднетяжелой формами COVID-19 показали более высокие уровни CXCL10, CCL2 и CXCL9 по сравнению с выздоравливающими. Стоит отметить, что CXCL10 отсутствует у здоровых, одновременно с этим возрастает пропорционально тяжести коронавирусной инфекции, что позволяет использовать данный хемокин CXCL10 как ранний диагностический и прогностический маркер исхода заболевания [13]. Кроме того, CXCL10 может помочь в борьбе с новыми вспышками, поскольку является важным маркером обнаружения бессимптомных пациентов. Все вышперечисленные изменения изучены у взрослой когорты, инфицированных SARS-CoV-2, тем не менее роль биомаркеров, ответственных за тяжесть и прогрессирование расстройств в детском возрасте требует дальнейшего уточнения.

**Цель:** на основании определения уровня хемокинов сыворотки крови оценить возможности нейросетевого анализа в ранней диагностике формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста.

**Материалы и методы исследования.** С 01 апреля 2020 г. по 31 июля 2020 г. в одномоментное исследование последовательно набраны дети в возрасте 7–17 лет с официальным подтвержденным диагнозом COVID-19 (основная группа) из ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита. В этот период вакцинация против COVID-19 детям или подросткам не проводилась. В качестве группы контроля выступили образцы сыворотки крови детей I–II групп здоровья, набранные

в допандемийный период COVID-19. Отбор детей в группу контроля осуществлен в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы. Распределение по полу и возрасту было однородным между исследуемыми группами.

Настоящее исследование проводилось в соответствии с требованиями и с одобрения локального комитета по этике биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 101 от 15.04.2020). Информированное письменное добровольное согласие на участие в научном исследовании получено от законных представителей детей в возрасте младше 15 лет или согласие участников исследования старше 15 лет.

Диагноз «коронавирусная инфекция» выставлен согласно критериям, представленным во временных методических рекомендациях «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 1 от 24.04.2020), а также основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 в респираторных выделениях (мазки из носа и глотки) с помощью полимеразной цепной реакции.

С учетом действующих на момент выполнения исследования временных методических рекомендаций, дети с COVID-19 из основной группы дополнительно классифицированы на подгруппы бессимптомной, легкой и среднетяжелой форм тяжести заболевания. Бессимптомная форма коронавирусной инфекции зарегистрирована у 16 (16 %, первая подгруппа), легкая – 54 (55 %, вторая подгруппа), среднетяжелая – у 28 (29 %, третья подгруппа) детей. Чтобы контролировать распространение COVID-19, государственными органами приняты превентивные меры и даны рекомендации о госпитализации всех детей с COVID-19, включая бессимптомные формы, для соблюдения социальной дистанции между людьми и предотвращения распространения вируса SARS-CoV-2.

Критерии включения в основную группу: возраст старше 7, но моложе 17 лет, положительный результат на SARS-CoV-2, наличие согласия родителей / детей на участие в исследовании.

Критерии исключения в основную группу: случаи < 7 и > 17 лет, отрицательный результат теста на выявление SARS-CoV-2, отказ родителей или законных представителей или детей на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля: отрицательный тест на COVID-19, дети 7–17 лет с I–II группами здоровья, отсутствие инфекций дыхательных путей за последние три месяца, наличие согласия родителей / детей на участие в исследовании.

В основную группу вошли 98 детей в возрасте 13,0 [11,7; 12,4] лет с диагнозом COVID-19, из которых 54 % (53 / 98) – мальчики и 46 % (45 / 98) – девочки. Группа контроля представлена 93 детьми I–II групп здоровья с аналогичным распределением по полу (47 % (44 / 93) мальчиков, 53 % (49 / 93) девочек) и возрасту (13,0 [11,8; 12,5] лет), обратившихся в Центр здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы в связи с плановыми контрольными осмотрами (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп детей  
Table 1. Characteristics of the studied groups of children

Показатели	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)	Тестовая статистика
Мужской пол	47 % (44 / 93)	54 % (53 / 98)	$\chi^2 = 0,875$ , p = 0,350
Женский пол	53 % (49 / 93)	46 % (45 / 98)	$\chi^2 = 0,875$ , p = 0,350
Возраст, годы	13,0 (11,8; 12,5)	13,0 (11,7; 12,4)	U = 4436,0, p = 0,750

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий;  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат Пирсона.

Note: n – number of observations; p – statistical significance of differences;  $\chi^2$  – Pearson's chi-squared test.

Дизайн исследования включал два этапа: анализ сывороточной концентрации хемокинов у детей с COVID-19 и группы контроля и сравнение хемокинового профиля пациентов с разной формой тяжести коронавирусной инфекции.

В первые 48 ч от момента госпитализации получены образцы сыворотки крови и протестированы в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. В панель “The LEGENDplex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel 1” включены 10 хемокинов: CCL11 (Eotaxin) – хемотаксический белок эозинофилов; CCL5 (RANTES) – хемотаксический цитокин для моноцитов, дендритных клеток, гранулоцитов; CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) – хемокин, который участвует в остром воспалительном состоянии в рекрутировании и активации полиморфно-ядерных лейкоцитов; CCL4 (MIP-1 $\beta$ ) – макрофагальный воспалительный белок; CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ) – белок-хемокин, участвующий в иммунных и воспалительных реакциях; CXCL9 (MIG) – ключевой медиатор в ответе

иммунной системы на воспаление, привлекает клетки к месту воспаления и участвует в инактивации и ликвидации патогенов; CCL17 (TARC) – хемокин макрофагального происхождения, регулируемый тимусом; CXCL11 (I-TAC) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант; CXCL5 (ENA-78) – хемокин, который производится в активированных макрофагах и эпителии легких; CXCL1 (GRO $\alpha$ ) – хемоаттрактант для иммунных клеток, в частности нейтрофилов. Концентрация хемокинов в сыворотке крови определена количественно (в пг/мл) с использованием мультиплексного анализа на точном цитометре “CytoFLEX” (“Beckman Coulter”, США).

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием программного обеспечения “IBM SPSS Statistics Version 25.0” (“International Business Machines Corporation”, США). Нормальность распределения признаков анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, исходя из количества исследуемых групп. Поскольку распределение признаков отличалось от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные описаны через значения медианы и межквартильного диапазона: Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). Категориальные переменные представлены как абсолютные значения и проценты (%), показатели категориальных параметров в двух разных группах сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. По результатам теста нормальности оценку вариаций уровней изучаемых маркеров в сыворотке крови между двумя независимыми группами проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Результаты со значением  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Межгрупповые различия по одному количественному признаку для сравнения четырех независимых групп проанализированы с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису (H), в случае статистически значимых различий для множественного тестирования применялась поправка Бонферрони ( $p < 0,008$ ) [14]. Статистически значимые переменные, выявленные в результате проводимого исследования, включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона. Для оценки прогностической ценности разработанной технологии использовали ROC-анализ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ сывороточных уровней воспалительных хемокинов детей школьного возраста с COVID-19 (табл. 2) показал статистически значимые различия в содержании CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ ) относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). Статистически значимой разницы в концентрации CXCL9 (MIG) между детьми основной и контрольной групп не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2. Содержание хемокинов сыворотки крови у детей школьного возраста в исследуемых группах  
Table 2. Serum chemokine content in school-age children in the study groups

Исследуемый хемокин (пг/мл)	Группа контроля (n=93)	Основная группа (n=98)	Тестовая статистика
CCL11 (Eotaxin)	43,5 [43,2; 63,7]	80,6 [80,6; 134,7]	U = 2582,0 p < 0,001
CCL5 (RANTES)	1402,8 [1402,8; 2185,9]	61949,4 [44213,9; 61950,0]	U = 115,0 p < 0,001
CCL3 (MIP-1 $\alpha$ )	29,1 [29,1; 33,1]	40,8 [40,8; 46,5]	U = 812,0 p < 0,001
CCL4 (MIP-1 $\beta$ )	19,0 [19,0; 19,8]	27,9 [27,9; 29,0]	U = 124,0 p < 0,001
CCL20 (MIP-3 $\alpha$ )	18,8 [18,8; 44,9]	84,0 [84,0; 121,3]	U = 1814,0 p < 0,001
CXCL9 (MIG)	12,1 [12,1; 14,7]	13,4 [13,4; 16,9]	U = 4292,5 p = 0,489
CCL17 (TARC)	137,5 [137,5; 272,2]	485,7 [484,4; 577,6]	U = 2199,5 p < 0,001
CXCL11 (I-TAC)	7,6 [7,6; 15,2]	11,6 [11,6; 54,5]	U = 3166,5 p < 0,001
CXCL5(ENA-78)	102,6 [102,6; 173,8]	808,4 [808,4; 1171,2]	U = 726,0 p < 0,001
CXCL1 (GRO $\alpha$ )	29,0 [29,0; 51,1]	99,8 [99,8; 144,9]	U = 1329,0 p < 0,001

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий; U – критерий Манна – Уитни.

Note: n – number of observations; p – statistical significance of differences; U – criterion Manna – Whitney

Иммунологические характеристики школьников с коронавирусной инфекцией различной степени тяжести и группы контроля представлены в таблице 3. Статистически значимых различий в сыровоточных уровнях CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CXCL9 (MIG), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ ) у детей школьного возраста в зависимости от разной формы тяжести инфекции SARS-CoV-2 не установлено ( $p > 0,008$ ).

Дети с бессимптомной формой коронавирусной инфекции имели в 2,2 раза более высокие концентрации хемокина CXCL11 (I-TAC) относительно детей со средней степенью тяжести COVID-19 ( $p = 0,008$ ). Уровень CCL17 (TARC) в бессимптомных случаях в 2,4 раза, при легкой форме – в 1,9 раза статистически значимо выше по сравнению с концентрацией при среднетяжелой форме COVID-19 ( $p = 0,003$  и  $p = 0,003$  соответственно). Опубликовано, что уровни CCL17 (TARC) снижены у взрослых пациентов с COVID-19 при сопоставлении с контрольной группой, при этом не наблюдалась обратная связь между уровнями CCL17 (TARC) и тяжестью COVID-19 [15]. CCL17 (TARC), регулируемый активацией тимуса, представляет собой хемокин, индуцирующий развитие Т-клеток в тимусе. Sugiyama M. et al. [16] сообщают о низких сыровоточных уровнях CCL17 (TARC) и высоких значениях CXCL9 (MIG) у пациентов в тяжелом и критическом состоянии относительно пациентов с легкой и среднетяжелой формами COVID-19. Этими же авторами установлена высоконадежная статистическая связь CCL17 (TARC) с развитием пневмонии, обусловленной SARS-CoV-2, подтверждает использование этого хемокина в качестве маркера прогнозирования тяжелой формы COVID-19 у взрослых пациентов [17]. Интересно, что исходные уровни CCL17 (TARC) у детей выше, чем у взрослых, эта особенность может объяснить, почему дети с COVID-19 имеют легкие симптомы гораздо чаще, чем взрослые пациенты.

Следует отметить, что уровень CXCL9 (MIG) в нашем исследовании не показал статистически значимых различий между детьми контрольной группы и пациентами с COVID-19 с разной формой заболевания, возможно, полученные данные свидетельствуют о более легком течении коронавирусной инфекции у детей, а также об отсутствии тяжелых случаев на момент выполнения исследования. Напротив, в работе Yang Y. у взрослых значительное повышение концентрации CXCL9 (MIG) наблюдалось как у тяжелых, так и у критически тяжелых больных, что указывало на явное развитие «цитокинового шторма» у данной категории пациентов [18]. Кроме того, у пациентов с тяжелым исходом COVID-19 уровень хемокинов CXCL9 / MIG в плазме выше, чем у больных с легким течением заболевания, при этом дети с благоприятным исходом инфекции SARS-CoV-2, имеют низкие уровни активации Т-клеток и провоспалительных цитокинов. У детей с коронавирусной инфекцией повышено содержание CCL11 (Eotaxin) и CCL5 (RANTES) по сравнению с бессимптомной формой заболевания и здоровыми; а дети без симптомов инфекции SARS-CoV-2 имели высокие показатели CCL5 (RANTES) относительно группы контроля [19].

Таблица 3. Содержание хемокинов сыворотки крови у детей школьного возраста с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Table 3. Serum chemokine content in school-age children with COVID-19 depending on severity

Параметры исследования (пг/мл)	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)			Краскела – Уоллиса, df = 3	Тестовая статистика	
		1 под-группа (n = 16)	2 под-группа (n = 54)	3 под-группа (n = 28)		Манна – Уитни	
						Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых подгрупп
CCL11 (Eotaxin)	43,5 [43,2; 63,7]	69,8 [66,1; 161,7]	90,2 [90,2; 163,4]	76,5 [70,1; 95,6]	<b>H = 31,86,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	$U_{k-1} = 528,0,$ $p_{k-1} = 0,064;$ <b><math>U_{k-2} = 1140,0,</math></b> <b><math>p_{k-2} &lt; 0,001;</math></b> $U_{k-3} = 914,0,$ $p_{k-3} = 0,017$	$U_{1-2} = 302,0,$ $p_{1-2} = 0,069;$ $U_{1-3} = 214,0,$ $p_{1-3} = 0,807;$ $U_{2-3} = 554,5,$ $p_{2-3} = 0,049$
CCL5 (RANTES)	1402,8 [1402,8; 2185,9]	61693,5 [42580,5; 63423,7]	62949,1 [45365,0; 62950,0]	35318,9 [34540,4; 46231,2]	<b>H = 135,96,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b><math>U_{k-1} = 13,0,</math></b> <b><math>p_{k-1} &lt; 0,001;</math></b> <b><math>U_{k-2} = 62,0,</math></b> <b><math>p_{k-2} &lt; 0,001;</math></b> <b><math>U_{k-3} = 40,0,</math></b> <b><math>p_{k-3} &lt; 0,001</math></b>	$U_{1-2} = 416,0,$ $p_{1-2} = 0,823;$ $U_{1-3} = 177,0,$ $p_{1-3} = 0,252;$ $U_{2-3} = 614,0,$ $p_{2-3} = 0,165$
CCL3 (MIP-1 $\alpha$ )	29,1 [29,1; 33,1]	41,0 [40,9; 60,8]	40,7 [40,8; 44,36]	40,8 [40,8; 45,8]	<b>H = 96,58,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b><math>U_{k-1} = 116,0,</math></b> <b><math>p_{k-1} &lt; 0,001;</math></b> <b><math>U_{k-2} = 444,0,</math></b> <b><math>p_{k-2} &lt; 0,001;</math></b> <b><math>U_{k-3} = 252,0,</math></b> <b><math>p_{k-3} &lt; 0,001</math></b>	$U_{1-2} = 376,0,$ $p_{1-2} = 0,433;$ $U_{1-3} = 183,0,$ $p_{1-3} = 0,317;$ $U_{2-3} = 708,5,$ $p_{2-3} = 0,642$

Продолжение табл. 3

Параметры исследования (пг/мл)	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)			Краскела – Уоллиса, df = 3	Тестовая статистика	
		1 под-группа (n = 16)	2 под-группа (n = 54)	3 под-группа (n = 28)		Манна – Уитни	
						Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых подгрупп
CCL4 (MIP-1 $\beta$ )	19,0 [19,0; 19,8]	28,3 [28,3; 29,7]	28,3 [28,3; 29,4]	27,4 [27,4; 28,6]	<b>H = 135,47,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>U<sub>K-1</sub> = 18,0,</b> <b>p<sub>K-1</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-2</sub> = 66,0,</b> <b>p<sub>K-2</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-3</sub> = 40,0,</b> <b>p<sub>K-3</sub> &lt; 0,001</b>	U <sub>1-2</sub> = 416,0, p <sub>1-2</sub> = 0,823; U <sub>1-3</sub> = 163,5, p <sub>1-3</sub> = 0,140; U <sub>2-3</sub> = 619,0, p <sub>2-3</sub> = 0,180
CCL20 (MIP-3 $\alpha$ )	18,8 [18,8; 44,9]	36,1 [36,1; 120,2]	76,9 [76,4; 127,4]	102,5 [96,8; 137,6]	<b>H = 52,29,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>U<sub>K-1</sub> = 353,0,</b> <b>p<sub>K-1</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-2</sub> = 1008,0,</b> <b>p<sub>K-2</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-3</sub> = 453,0,</b> <b>p<sub>K-3</sub> &lt; 0,001</b>	U <sub>1-2</sub> = 379,0, p <sub>1-2</sub> = 0,459; U <sub>1-3</sub> = 188,0, p <sub>1-3</sub> = 0,380; U <sub>2-3</sub> = 710,5, p <sub>2-3</sub> = 0,656
CXCL9 (MIG)	12,1 [12,1; 14,7]	19,2 [17,0; 23,7]	12,6 [12,5; 17,5]	13,4 [11,9; 14,0]	H = 4,12, p = 0,248	U <sub>K-1</sub> = 517,0, p <sub>K-1</sub> = 0,052; U <sub>K-2</sub> = 2463,0, p <sub>K-2</sub> = 0,847; U <sub>K-3</sub> = 1291,5, p <sub>K-3</sub> = 0,949	U <sub>1-2</sub> = 318,0, p <sub>1-2</sub> = 0,111; U <sub>1-3</sub> = 141,0, p <sub>1-3</sub> = 0,043; U <sub>2-3</sub> = 720,5, p <sub>2-3</sub> = 0,728
CCL17 (TARC)	137,5 [137,5; 272,2]	645,7 [579,9; 836,6]	516,0 [502,8; 623,8]	272,6 [272,5; 448,3]	<b>H = 47,85,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>U<sub>K-1</sub> = 225,0,</b> <b>p<sub>K-1</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-2</sub> = 1042,0,</b> <b>p<sub>K-2</sub> &lt; 0,001;</b> U <sub>K-3</sub> = 932,5, p <sub>K-3</sub> = 0,023	U <sub>1-2</sub> = 325,0, p <sub>1-2</sub> = 0,135; U <sub>1-3</sub> = 103,0, p <sub>1-3</sub> = 0,003; U <sub>2-3</sub> = 451,0, p <sub>2-3</sub> = 0,003
CXCL11 (I-TAC)	7,6 [7,6; 15,2]	20,5 [20,5; 119,0]	10,2 [10,2; 61,7]	9,3 [9,3; 24,7]	<b>H = 19,14,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>U<sub>K-1</sub> = 307,0,</b> <b>p<sub>K-1</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-2</sub> = 1821,0,</b> <b>p<sub>K-2</sub> = 0,006;</b> U <sub>K-3</sub> = 1038,5, p <sub>K-3</sub> = 0,105	U <sub>1-2</sub> = 276,5, p <sub>1-2</sub> = 0,030; U <sub>1-3</sub> = 114,5, p <sub>1-3</sub> = 0,008; U <sub>2-3</sub> = 693,0, p <sub>2-3</sub> = 0,538
CXCL5 (ENA-78)	102,6 [102,6; 173,8]	824,8 [824,2; 1495,5]	799,6 [779,2; 1124,6]	820,9 [820,5; 1362,7]	<b>H = 101,0,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>U<sub>K-1</sub> = 116,0,</b> <b>p<sub>K-1</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-2</sub> = 324,0,</b> <b>p<sub>K-2</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-3</sub> = 286,0,</b> <b>p<sub>K-3</sub> &lt; 0,001</b>	U <sub>1-2</sub> = 414,0, p <sub>1-2</sub> = 0,801; U <sub>1-3</sub> = 198,0, p <sub>1-3</sub> = 0,526; U <sub>2-3</sub> = 715,0, p <sub>2-3</sub> = 0,688
CXCL1 (GRO $\alpha$ )	29,0 [29,0; 51,1]	114,3 [114,3; 181,4]	104,3 [104,3; 131,7]	96,7 [96,6; 183,4]	<b>H = 71,90,</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>U<sub>K-1</sub> = 193,0,</b> <b>p<sub>K-1</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-2</sub> = 679,0,</b> <b>p<sub>K-2</sub> &lt; 0,001;</b> <b>U<sub>K-3</sub> = 457,0,</b> <b>p<sub>K-3</sub> &lt; 0,001</b>	U <sub>1-2</sub> = 389,0, p <sub>1-2</sub> = 0,548; U <sub>1-3</sub> = 197,5, p <sub>1-3</sub> = 0,518; U <sub>2-3</sub> = 715,0, p <sub>2-3</sub> = 0,688

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий; U – критерий Манна – Уитни; H – критерий Краскела – Уоллиса.

Note: n – number of observations; p – statistical significance of differences; U – criterion Manna – Whitney; H – Kruskal – Wallis test.

CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ) и CCL5 (RANTES) являются провоспалительными цитокинами, которые участвуют в активации моноцитов и макрофагов при врожденном иммунном ответе. Повышенные уровни этих цитокинов установлены в острой фазе вирусного острого респираторного дистресс-синдрома [20].

Хемотаксический белок эозинофилов – CCL11 (Eotaxin) принимает участие во врожденном иммунитете и может избирательно приводить к привлечению эозинофилов в очаги воспаления.

При коронавирусной инфекции увеличение концентрации CCL11 (Eotaxin) связано с тяжестью заболевания [21], в нашем исследовании такой корреляции не получено. Имеются сведения об использовании CCL11 (Eotaxin) для раннего прогнозирования тяжести, диагностики и последующего наблюдения за критическими пациентами с COVID-19 в ходе заболевания [21].

Концентрации CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) повышены у взрослых COVID-19 относительно группы контроля, независимо от тяжести, напротив, содержание CCL4 (MIP-1 $\beta$ ) избирательно повышено у пациентов с летальным исходом COVID-19, в отличие от легких форм заболевания [15].

Хемокины MIP-1 $\alpha$  и MIP-3 $\beta$  у детей с инфекцией SARS-CoV-2 статистически значимо выше при сопоставлении со взрослыми пациентами с COVID-19 ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,045$ ). При сравнении здоровых детей и детей с коронавирусной инфекцией установлено высокое содержание MIP-3 $\beta$  и низкая сывороточная концентрация MIP-1 $\beta$  последних ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,006$ ). Уровни MIP-3 $\beta$  выше у пациентов с умеренным течением заболевания относительно контроля ( $p = 0,001$ ) [22].

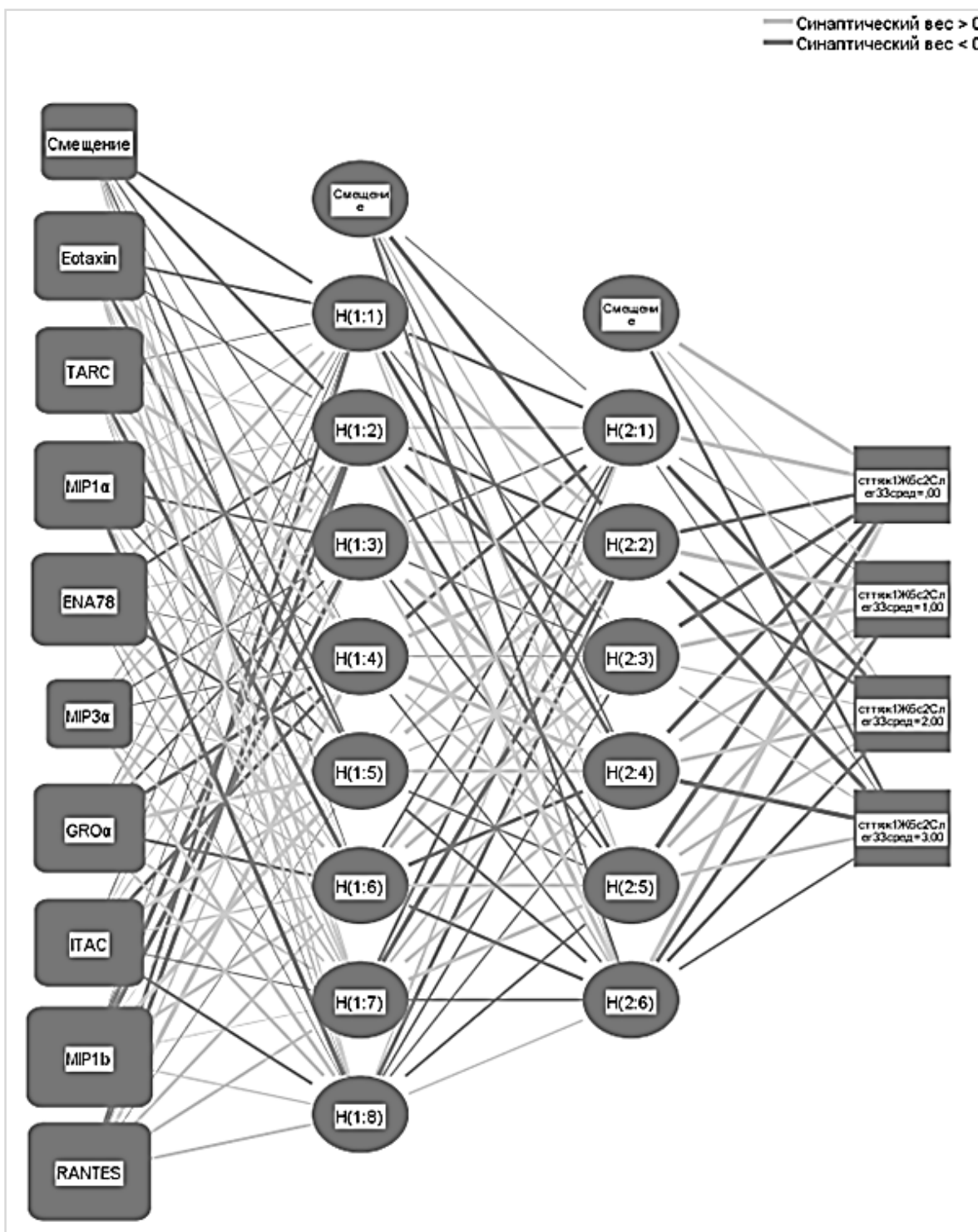


Рис. 1. Конфигурация многослойного перцептрона  
 Fig. 1. Multilayer perceptron configuration

CXCL1 (GRO $\alpha$ ) продуцируется макрофагами, эпителиальными клетками специализируется на привлечении нейтрофилов к месту инфекции или поврежденной ткани. При сравнении вариантов в образцах от больных с тяжелым течением инфекции наблюдалось повышение его концентрации [23]. Однако мы не обнаружили различий в содержании CXCL1 (GRO $\alpha$ ) среди подгрупп тяжести коронавирусной инфекции.

Методика диагностики степени тяжести COVID-19 разработана на основании многослойной модели, в процессе обучения которой число неверных предсказаний составило 5,8 %. Структура нейронной сети показана на рисунке 1. Всего во входной слой сети включено девять переменных (CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ )). Скрытый слой размещен после входного слоя и содержал 8 и 6 единиц, 2 слоя. Выходной слой включал в себя четыре нейрона. Комбинация гиперболического тангенса в скрытом слое и Softmax в выходном слое показала наилучшую производительность в качестве функции активации. Исходя из оценки значений предсказанной псевдовероятности следует, что созданная нейронная сеть практически не испытывает трудности в дифференцировке тяжести течения коронавирусной инфекции, что подтверждается высокими показателями чувствительности и специфичности созданной модели ранней диагностике течения COVID-19 у детей 7–17 лет (табл. 4).

Таблица 4. Информативность разработанной технологии в прогнозировании течения COVID-19 у детей школьного возраста

Table 4. Information content of the developed technology in predicting the course of COVID-19 in school-age children

Исследуемые группы	AUC	Статистическая значимость	Чувствительность	Специфичность
Здоровые	1,00	$p < 0,001$	1,00	1,00
Бессимптомное течение	0,99	$p < 0,001$	1,00	0,93
Легкое течение	0,98	$p < 0,001$	0,98	0,87
Среднетяжелое течение	0,98	$p < 0,001$	0,97	0,96

Результат расчета площади под кривой (AUC) продемонстрировал (рис. 2), что нейросеть имела эффективную классификационную силу (AUC = 0,989) при диагностике формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста на момент поступления в стационар.

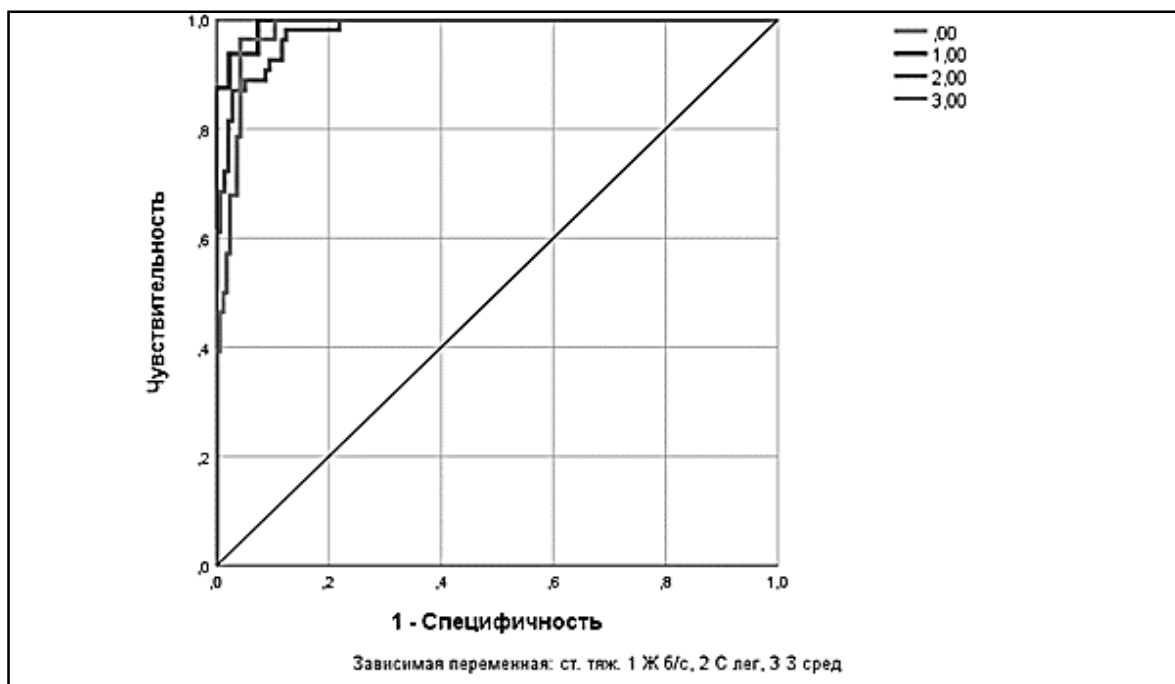


Рис. 2. Площадь (AUC) под ROC-кривыми  
Fig. 2. Area (AUC) under the ROC curves

## Выводы:

1. Комплексный анализ хемокинов CCL11 (Eotaxin), CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL17 (TARC), CXCL11 (I-TAC), CXCL5 (ENA-78), CXCL1 (GRO $\alpha$ ) четко разделяет больных детей школьного возраста с COVID-19, в том числе в зависимости от формы тяжести, от здоровых пациентов на момент поступления в стационар. Это позволяет предполагать, что уровни данных хемокинов, измеряемые в начале госпитализации, могут помочь выявить пациентов на ранней стадии заболевания.

2. Результаты исследования подтвердили значимость нейросетевого анализа в определении формы тяжести новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста, данный метод может быть рекомендован для применения в клинической практике.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список источников

1. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *The Journal of the American Medical Association*. 2020. Vol. 323, no. 11. P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020. Vol. 53. P. 25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
3. Chan M. C., Cheung C. Y., Chui W. H., Tsao S. W., Nicholls J. M., Chan Y. O., Chan R. W., Long H. T., Poon L. L., Guan Y., Peiris J. S. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells // *Respiratory Research*. 2005. Vol. 6, no. 1. P. 135. doi: 10.1186/1465-9921-6-135.
4. Lamichhane P. P., Samarasinghe A.E. The Role of Innate Leukocytes During Influenza Virus Infection // *Journal of Immunology Research*. 2019. Vol. 2019:8028725. doi: 10.1155/2019/8028725.
5. Braciale T. J., Sun J., Kim T. S. Regulating the Adaptive Immune Response to Respiratory Virus Infection // *Nature Reviews Immunology*. 2012. Vol. 12. P. 295–305. doi: 10.1038/nri3166.
6. Guo L., Li N., Yang Z., Li H., Zheng H., Yang J., Chen Y., Zhao X., Mei J., Shi H., Worthen G. S., Liu L. Role of CXCL5 in Regulating Chemotaxis of Innate and Adaptive Leukocytes in Infected Lungs Upon Pulmonary Influenza Infection // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12:785457. doi: 10.3389/fimmu.2021.785457.
7. Knoll R., Schultze J. L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in Covid-19 // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12:720109, no. 2952. doi: 10.3389/fimmu.2021.720109.
8. Hsu R. J., Yu W. C., Peng G. R., Ye C. H., Hu S., Chong P. C. T., Yap K. Y., Lee J. Y. C., Lin W. C., Yu S. H. The Role of Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13:832394. doi: 10.3389/fimmu.2022.832394.
9. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients // *National Science Review*. 2020. Vol. 7, no. 6. P. 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
10. Hue S., Beldi-Ferchiou A., Bendib I., Surenaud M., Fourati S., Frapard T., Rivoal S., Razazi K., Carreaux G., Delfau-Larue M. H., Mekontso-Dessap A., Audureau E., de Prost N. Uncontrolled Innate and Impaired Adaptive Immune Responses in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 202, no. 11. P. 1509–1519. doi: 10.1164/rccm.202005-1885OC.
11. Zhou Z., Ren L., Zhang L., Zhong J., Xiao Y., Jia Z., Guo L., Yang J., Wang C., Jiang S., Yang D., Zhang G., Li H., Chen F., Xu Y., Chen M., Gao Z., Yang J., Dong J., Liu B., Zhang X., Wang W., He K., Jin Q., Li M., Wang J. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients // *Cell Host & Microbe*. 2020. Vol. 27, no. 6. P. 883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017.

12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Chi Y., Ge Y., Wu B., Zhang W., Wu T., Wen T., Liu J., Guo X., Huang C., Jiao Y., Zhu F., Zhu B., Cui L. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China // *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 222, no. 5. P. 746–754. doi: 10.1093/infdis/jiaa363.
14. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М.: Логосфера, 2022. 143 с.
15. Abers M. S., Delmonte O. M., Ricotta E. E., Fintzi J., Fink D. L., de Jesus A. A. A., Zarembek K. A., Alehashemi S., Oikonomou V., Desai J. V., Canna S. W., Shakoory B., Dobbs K., Imberti L., Sottini A., Quiros-Roldan E., Castelli F., Rossi C., Brugnani D., Biondi A., Bettini L. R., D'Angio' M., Bonfanti P., Castagnoli R., Montagna D., Licari A., Marseglia G. L., Gliniewicz E. F., Shaw E., Kahle D. E., Rastegar A. T., Stack M., Myint-Hpu K., Levinson S. L., DiNubile M. J., Chertow D. W., Burbelo P. D., Cohen J. I., Calvo K. R., Tsang J. S.; NIAID COVID-19 Consortium; Su H. C., Gallin J. I., Kuhns D. B., Goldbach-Mansky R., Lionakis M. S., Notarangelo L. D. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients // *JCI Insight*. 2021. Vol. 6, no. 1:e144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455.
16. Sugiyama M., Kinoshita N., Ide S., Nomoto H., Nakamoto T., Saito S., Ishikane M., Kutsuna S., Hayakawa K., Hashimoto M., Suzuki M., Izumi S., Hojo M., Tsuchiya K., Gatanaga H., Takasaki J., Usami M., Kano T., Yanai H., Nishida N., Kanto T., Sugiyama H., Ohmagari N., Mizokami M. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19 // *Gene*. 2021. Vol. 766:145145. doi: 10.1016/j.gene.2020.145145.
17. Sharma A. Low serum CCL17 as a marker for severe/critical COVID-19: A pathogenic link // *Gene*. 2021. Vol. 778:145486. doi: 10.1016/j.gene.2021.145486.
18. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Yang M., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Gao G. F., Jiang C., Liu L., Liu Y. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. Vol. 146, no. 1. P. 119–127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.
19. Venkataraman A., Kumar N. P., Hanna L. E., Putlibai S., Karthick M., Rajamanikam A., Sadasivam K., Sundaram B., Babu S. Plasma biomarker profiling of PIMS-TS, COVID-19 and SARS-CoV2 seropositive children – a cross-sectional observational study from southern India // *EBioMedicine*. 2021. Vol. 66:103317. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103317.
20. Salton F., Confalonieri P., Campisciano G., Cifaldi R., Rizzardi C., Generali D., Pozzan R., Tavano S., Bozzi C., Lapadula G., Meduri G. U., Confalonieri M., Comar M., Lerda S., Ruaro B. Cytokine Profiles as Potential Prognostic and Therapeutic Markers in SARS-CoV-2-Induced ARDS // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, no. 11:2951. doi: 10.3390/jcm11112951.
21. Oliviero A., de Castro F., Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. COVID-19 Pulmonary and Olfactory Dysfunctions: Is the Chemokine CXCL10 the Common Denominator? // *Neuroscientist*. 2021. Vol. 27, no. 3. P. 214–221. doi: 10.1177/1073858420939033.
22. Ozsurekci Y., Aykac K., Er A. G., Halacli B., Arasli M., Oygur P. D., Gürlevik S., CuraYayla B. C., Karakaya J., Alp A., Topeli A., Cengiz A. B., Akova M., Ceyhan M. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93, no. 5. P. 2828–2837. doi: 10.1002/jmv.26683.
23. Korobova Z. R., Arsentieva N. A., Liubimova N. E., Dedkov V. G., Gladkikh A. S., Sharova A. A., Chernykh E. I., Kashchenko V. A., Ratnikov V. A., Gorelov V. P., Stanevich O. V., Kulikov A. N., Pevtsov D. E., Totolian A. A. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, no. 16. P. 9058. doi: 10.3390/ijms23169058.

## References

1. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020; 53: 25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
3. Chan M. C., Cheung C. Y., Chui W. H., Tsao S. W., Nicholls J. M., Chan Y. O., Chan R. W., Long H. T., Poon L. L., Guan Y., Peiris J. S. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*. 2005; 6(1): 135. doi: 10.1186/1465-9921-6-135.

4. Lamichhane P. P., Samarasinghe A. E. The Role of Innate Leukocytes During Influenza Virus Infection. *Journal of Immunology Research*. 2019, 2019:8028725. doi: 10.1155/2019/8028725.
5. Braciale T. J., Sun J., Kim T. S. Regulating the Adaptive Immune Response to Respiratory Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*. 2012; 12: 295–305. doi: 10.1038/nri3166.
6. Guo L., Li N., Yang Z., Li H., Zheng H., Yang J., Chen Y., Zhao X., Mei J., Shi H., Worthen G. S., Liu L. Role of CXCL5 in Regulating Chemotaxis of Innate and Adaptive Leukocytes in Infected Lungs Upon Pulmonary Influenza Infection. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:785457. doi: 10.3389/fimmu.2021.785457.
7. Knoll R., Schultze J. L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in Covid-19. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:720109(2952). doi: 10.3389/fimmu.2021.720109.
8. Hsu R. J., Yu W. C., Peng G. R., Ye C. H., Hu S., Chong P. C. T., Yap K. Y., Lee J. Y. C., Lin W. C., Yu S. H. The Role of Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13:832394. doi: 10.3389/fimmu.2022.832394.
9. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*. 2020; 7(6): 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
10. Hue S., Beldi-Ferchiou A., Bendib I., Surenaud M., Fourati S., Frapard T., Rivoal S., Razazi K., Carreaux G., Delfau-Larue M. H., Mekontso-Dessap A., Audureau E., de Prost N. Uncontrolled Innate and Impaired Adaptive Immune Responses in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 202(11): 1509–1519. doi: 10.1164/rccm.202005-1885OC.
11. Zhou Z., Ren L., Zhang L., Zhong J., Xiao Y., Jia Z., Guo L., Yang J., Wang C., Jiang S., Yang D., Zhang G., Li H., Chen F., Xu Y., Chen M., Gao Z., Yang J., Dong J., Liu B., Zhang X., Wang W., He K., Jin Q., Li M., Wang J. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*. 2020; 27(6): 883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017.
12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Chi Y., Ge Y., Wu B., Zhang W., Wu T., Wen T., Liu J., Guo X., Huang C., Jiao Y., Zhu F., Zhu B., Cui L. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; 222(5): 746–754. doi: 10.1093/infdis/jiaa363.
14. Mudrov V. A. Algoritmy statisticheskogo analiza dannykh biomeditsinskikh issledovaniy s pomoshchyu paketa program SPSS (dostupnym yazykom) = Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in plain language). 2022; 143. (In Russ.).
15. Abers M. S., Delmonte O. M., Ricotta E. E., Fintzi J., Fink D. L., de Jesus A. A. A., Zarembek K. A., Alehashemi S., Oikonomou V., Desai J. V., Canna S. W., Shakoory B., Dobbs K., Imberti L., Sottini A., Quiros-Roldan E., Castelli F., Rossi C., Brugnoli D., Biondi A., Bettini L. R., D'Angio' M., Bonfanti P., Castagnoli R., Montagna D., Licari A., Marseglia G. L., Gliniewicz E. F., Shaw E., Kahle D. E., Rastegar A. T., Stack M., Myint-Hpu K., Levinson S. L., DiNubile M. J., Chertow D. W., Burbelo P. D., Cohen J. I., Calvo K. R., Tsang J. S.; NIAID COVID-19 Consortium; Su H. C., Gallin J. I., Kuhns D. B., Goldbach-Mansky R., Lionakis M. S., Notarangelo L. D. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2021; 6(1):e144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455.
16. Sugiyama M., Kinoshita N., Ide S., Nomoto H., Nakamoto T., Saito S., Ishikane M., Kutsuna S., Hayakawa K., Hashimoto M., Suzuki M., Izumi S., Hojo M., Tsuchiya K., Gatanaga H., Takasaki J., Usami M., Kano T., Yanai H., Nishida N., Kanto T., Sugiyama H., Ohmagari N., Mizokami M. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene*. 2021; 766:145145. doi: 10.1016/j.gene.2020.145145.
17. Sharma A. Low serum CCL17 as a marker for severe/critical COVID-19: A pathogenic link. *Gene*. 2021; 778:145486. doi: 10.1016/j.gene.2021.145486.
18. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Yang M., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Gao G. F., Jiang C., Liu L., Liu Y. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 146(1): 119–127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.
19. Venkataraman A., Kumar N. P., Hanna L. E., Putlibai S., Karthick M., Rajamanikam A., Sadasivam K., Sundaram B., Babu S. Plasma biomarker profiling of PIMS-TS, COVID-19 and SARS-CoV2 seropositive children - a cross-sectional observational study from southern India. *EBioMedicine*. 2021; 66:103317. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103317.
20. Salton F., Confalonieri P., Campisciano G., Cifaldi R., Rizzardi C., Generali D., Pozzan R., Tavano S., Bozzi C., Lapadula G., Meduri G. U., Confalonieri M., Comar M., Lerda S., Ruaro B. Cytokine Profiles as Potential Prognostic and Therapeutic Markers in SARS-CoV-2-Induced ARDS. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(11): 2951. doi: 10.3390/jcm11112951.

21. Oliviero A., de Castro F., Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. COVID-19 Pulmonary and Olfactory Dysfunctions: Is the Chemokine CXCL10 the Common Denominator? *Neuroscientist*. 2021; 27(3): 214–221. doi: 10.1177/1073858420939033.

22. Ozsurekci Y., Aykac K., Er A. G., Halacli B., Arasli M., Oygur P. D., Gürlevik S., CuraYayla B. C., Karakaya J., Alp A., Topeli A., Cengiz A. B., Akova M., Ceyhan M. Predictive value of cytokine / chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2021; 93(5): 2828–2837. doi: 10.1002/jmv.26683.

23. Korobova Z. R., Arsentieva N. A., Liubimova N. E., Dedkov V. G., Gladkikh A. S., Sharova A. A., Chernykh E. I., Kashchenko V. A., Ratnikov V. A., Gorelov V. P., Stanevich O. V., Kulikov A. N., Pevtsov D. E., Totolian A. A. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(16): 9058. doi: 10.3390/ijms23169058.

#### **Информация об авторах**

**В. Н. Перегедова**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия, e-mail: v.peregoedova@mail.ru.

**И. К. Богомолова**, доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебно-воспитательной работе, заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия, e-mail: bogomolova\_ik@mail.ru.

#### **Information about the authors**

**V. N. Peregoedova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: v.peregoedova@mail.ru.

**I. K. Bogomolova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector, Head of the Department, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: bogomolova\_ik@mail.ru.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 25.04.2023; одобрена после рецензирования 20.02.2023; принята к публикации 29.02.2024.

The article was submitted 25.04.2023; approved after reviewing 20.02.2023; accepted for publication 29.02.2024