

Алынды: 7 маусым 2022 / Қабылданды: 28 маусым 2022 / онлайн жарияланды: 25 қазан 2022  
 УДК 61.66.91  
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.21.91.012

А.А.ЕСЕНБАЕВА<sup>1</sup>, М.С. КАЗЫМОВ<sup>1</sup>, Ж.Б.МУСАЖАНОВА<sup>2,3</sup>, Б.А.АПСАЛИКОВ<sup>1</sup>,  
 Ж.У.КОЗЫКЕНОВА<sup>1</sup>, М.О. ХАМИТОВА<sup>3</sup>, А.Т. ШАХАНОВА<sup>1</sup>, М.Р. МАСАБАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>Нагасаки университетінің ісіктер және диагностикалық патология бөлімі, Нагасаки, Жапония;

<sup>3</sup>Медицина жоғарғы мектебі, медицина және денсаулық сақтау факультеті, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup>«Астана медицина университеті» КеАҚ, Нур-Султан қ., Қазақстан Республикасы

## IL6 ГЕННІҢ ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ COVID 19 АҒЫМЫНЫҢ АУЫРЛЫҒЫМЕН ЭЛЕУЕТТІ БАЙЛАНЫСЫ

**Түйін.** Иммуногенетикалық маркерлерді зерттеу арқылы COVID 19 ағымының ауырлығына IL6 rs2069840 цитокин генінің полиморфизмінің әсерін бағалауға бағытталған. Зерттеуге барлығы 301 қазақ ұлты қатысты. Оның ішінде 142 пациент ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі covid 19 диагнозымен ауырып жазылған және COVID 19 асимптоматикалық немесе жеңіл дәрежеде болған салыстыру тобының 159 адамы. Rs2069840 генотиптеу деректерін ассоциативті талдау COVID-19 ағымының ауырлығына IL6 цитокин генінің полиморфизмінің маңызды байланысын анықтаған жоқ. Пациенттер топтарындағы және бақылау тобындағы аллельдердің жиілігі бір-біріне өте жақын болды, сәйкесінше есептелген коэффициенттер сенімді түрде ерекшеленбеді.

**Түйінді сөздер:** IL6; rs2069840; бір нуклеотидті полиморфизм; COVID 19.

А.А.Есенбаева<sup>1</sup>, М.С.Казымов<sup>1</sup>, Ж.Б.Мусажанова<sup>2,3</sup>,  
 Б.А.Апсаликов<sup>1</sup>, Ж.У.Козыкенова<sup>1</sup>, М.О. Хамитова<sup>3</sup>,  
 А.Т. Шаханова<sup>1</sup>, М.Р. Масабаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Отделение опухолей и диагностической патологии Университета Нагасаки, Нагасаки, Япония;

<sup>3</sup> Высшая школа медицины, факультет медицины и здравоохранения, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ СВЯЗЬ ГЕНА IL6 С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID 19 В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**Резюме.** Исследование направлено на оценку влияния полиморфизма гена цитокина IL6 rs2069840 на тяжесть течения COVID-19 путем изучения иммуногенетических маркеров. Всего в исследовании случай-контроль приняло участие 301 человек казахской национальности. Из них 142 пациента переболевшие диагнозом COVID 19 средней и тяжелой степени тяжести и 159 человек в группе сравнения, у которых COVID 19 протекал бессимптомно или легкой степени тяжести. Ассоциативный анализ данных генотипирования rs2069840, не выявил значимой связи полиморфизма гена цитокина IL6 с тяжестью течения COVID-19. Частоты аллелей в группах пациентов и группе контроля оказались очень близки между собой, и, соответственно, вычисленные отношения шансов достоверно не отличались.

**Ключевые слова:** IL6;rs2069840; однонуклеотидный полиморфизм;COVID 19.

A.A.Yessenbayeva<sup>1</sup>, M.S.Kazymov<sup>1</sup>, Zh.B.Mussazhanova<sup>2,3</sup>,  
 B.A.Apsalikov<sup>1</sup>, Zh.U.Kozykenova<sup>1</sup>,  
 M.O.Khamitova<sup>4</sup>,A.T.Shakhanova<sup>1</sup>, M.R.Massabayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Nagasaki University, Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Nagasaki, Japan;

<sup>3</sup> High Medical School, Faculty of Medicine and Health Care, Al Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> NJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

### POTENTIAL ASSOCIATION OF THE IL6 GENE WITH THE SEVERITY OF COVID 19 IN THE KAZAKH POPULATION

**Resume.** The study aims to assess the effect of polymorphism of the IL6 rs2069840 cytokine gene on the severity of COVID-19 by studying immunogenetic markers. In total, 301 people of Kazakh nationality took part in the case-control study. Of these, 142 patients were diagnosed with COVID 19 of moderate and severe severity and 159 people in the compared group, in whom COVID 19 was asymptomatic or mild. Associative analysis of rs2069840 genotyping data revealed no significant association of IL6 cytokine gene polymorphism on the severity of COVID-19. The frequencies of alleles in the patient groups and the control group turned out to be very close to each other, and, accordingly, the calculated odds ratios did not differ significantly.

**Keywords:** IL6; rs2069840; single nucleotide polymorphism; COVID 19.

**Кіріспе.** SARS-Cov 2 вирусы үлкен жұқпалы белсенділікке ие және жедел респираторлы дистресс- синдромын (ЖРДС) мен полиорганды жеткіліксіздікті тудырып, жиі өлімге әкеледі [1]. Көптеген жағдайларда пациенттердің жағдайының нашарлауы тез жүреді, аурудың мұндай ауыр ағымы " цитокиндік дауыл " деп аталатын жүйелі гиперқабынудан туындайды [2]. Цитокиндік дауыл-бұл цитокиндер мен химиялық медиаторлардың артық болуынан туындаған, полиорганды жеткіліксіздікке немесе өлімге әкелетін бақыланбайтын жүйелік гиперқабынулық жағдай [3].

SARS-CoV-2 кеш кезеңдерде реттелмейтін гиперқабынуға қарсы реакцияны тудырады, өйткені вирус моноциттерге, макрофагтарға және дендриттік жасушаларға (ДЖ) еніп, қабынуға қарсы цитокиндердің, соның ішінде интерлейкин-6 бөлінуін синтездейді және көбейтеді [4]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) ең маңызды қабынуға қарсы цитокиндердің бірі [5] және 80-жылдардың соңында табылған [6]. COVID-19 ағымының ауырлығының негізгі белгісі ИЛ-6 деңгейінің жоғарылауы болып табылады [7,8]. Вирустық инфекцияның ерте сатысында ИЛ-6 болмауы -фолликулярлық көмекші жасушалардың жетілуін тежейді, осылайша вирусқа қарсы реакцияны төмендетеді [9]. Қытайда зерттеулердің бірінде COVID-19 пациенттерінде гиперқабыну реакциясы тіркелді, онда ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, ИЛ-8 қабынуының бірнеше медиаторларының жоғарылау деңгейі, гранулоциттік колонияны ынталандыру факторы (G-CSF) және гранулоциттік макрофагты колонияны ынталандыру факторы (GM-CSF) сипатталған [10,11,12,13]. Сонымен, қабыну медиаторларының деңгейі жоғары пациенттерде аурудың нәтижесі онша қолайлы болмады [14,15]. COVID-19 ЖРДС-на дейін дамыған пациенттерде ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  және ісік некрозының факторының (ИФ)- $\alpha$  жоғары концентрациясын көрсетті [16]. Цитокиндік дауыл ретінде сипатталған цитокин деңгейінің осындай жоғарылауы иммундық жүйенің шамадан тыс белсенділенуіне жауап береді, бұл өз кезегінде цитокиндер мен химокиндердің одан әрі бөлінуіне ықпал етеді. Дисрегуляцияланған қабыну коагуляция каскадындағы ауытқулармен байланысты болуы мүмкін, нәтижесінде мүшелердің зақымдалуына жауап беретін иммунотромбоздық процестерге әкеледі [17]. Ghel және басқа да соавторлардың айтуы бойынша, ИЛ-6 бастапқы деңгейінің жоғарылауы және SARS-CoV-2 сарысулық вирусемиясының өмірлік маңызды көрсеткіштерімен тығыз байланысты екенін көрсетті, бұл аурудың критикалық ағымының белгісі болып табылады [18]. Сонымен қатар, жағдайы өте ауыр науқастармен жағдайы ауыр науқастарды салыстырғанда ИЛ-6 деңгейі көрсеткіші 10 есе жоғары болып, барлық өлім-жітім жағдайларында ИЛ-6 өте жоғары мәндерін көрсетті [18]. ИЛ-6 деңгейінің жоғарылауы сонымен қатар СРБ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин және D-димер сияқты басқа қабыну биомаркерлерімен, сондай-ақ кеуде қуысының компьютерлік томографиясының (КТ) нәтижелерімен оң байланыста болды [19]. Сол сияқты, COVID-19-дан

сауығып келе жатқан науқастарда кеуде қуысының КТ нәтижелері жақсарған кезде ИЛ-6 деңгейінің төмендеуі, ал аурудың қайта өршуі кезінде керісінші ИЛ-6 көрсеткішінің жоғарылауы анықталды [19].

Көптеген мета-талдаулар ИЛ-6-ның COVID-19 кезіндегі болжамдық маркер ретіндегі өзектілігін растады [20,21,22,23,24]. Аурудың ауырлығына келетін болсақ, мета-талдаудың нәтижесі бойынша айтарлықтай гетерогенділікке қарамастан, ИЛ-6 жүйелік деңгейі ауыр емес жағдайларға қарағанда COVID-19 ауыр түрімен ауыратын науқастарда едәуір жоғары екенін көрсетті [20,21,22,23,24]. ИЛ-6 аурудың ауырлығын COVID-19 клиникалық спектрінде ажырата алатын сияқты, өйткені аурудың үдемелі нашарлауы бар науқастар ИЛ-6 деңгейінің пропорционалды өсуін көрсетті [20]. J. Zhu және т. б. мета-талдау нәтижелері бойынша COVID-19-дың жеңіл түрі бар пациенттерде ИЛ-6 концентрациясы орташа 24,49 пг/мл құрады, бұл ИЛ-6 орташа 30,66 пг/мл болатын ауыр науқастарға қарағанда төмен, ал бұл өз кезегінде жағдайы өте ауыр науқастарға қарағанда төмен [20]. Асқынбаған COVID-19-бен салыстырғанда, ИЛ-6-ның орташа концентрациясы ауыр жағдайларда 3 есе жоғары болды, оның ішінде ауырдан өте ауыр дәрежеге дейінгі пациенттер мен ЖРДС-мен ауыратын немесе ҚТБ-не госпитализацияны қажет ететін пациенттер бар, нәтижелері ҚТБ-не госпитализацияны қажет ететін немесе қажет етпейтін пациенттердің талдауын шектеген кезде дәйекті болды [22]. Аурудың ауырлығын көрсетуден басқа, ИЛ-6 деңгейі де COVID-19-дан қайтыс болу қаупін болжайды. Бірқатар зерттеулерде тірі қалғандармен салыстырғанда қайтыс болғандар ИЛ-6-ның айтарлықтай жоғарылағанын көрсетті, ал топтар арасындағы орташа айырмашылықтар 41,32-ден 59,88 пг/мл-ге дейін өзгерді [20,21,24].

IL6 адам гені 7P21-p14 ішіндегі 7 хромосомада, D7S135 және D7S370 арасында орналасқан [25]. Ол 5 экзоннан тұрады және ұзындығы 5 кб [26]. IL6 генінің промоторы ген экспрессиясын индукциялауға мүмкіндік беретін көптеген реттеуші учаскелерді қамтиды, мысалы, глюкокортикостероидтар және цАМФ [27,28]. Өте маңызды реттеуші сайт NF- $\kappa$ B байланыстырады және ИЛ-6 il-1 және TNF өрнегін индукциялауға жауап береді, негізінен лимфоид емес жасушаларда [29,30]. Кодтау тізбегінде де, промоутта да көптеген бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNP) табылды.

**Мақсаты.** IL6 rs2069840 генінің полиморфизмінің COVID-19 ағымының ауырлығына әсерін бағалау. Материалдар мен әдістер. Жағдай-бақылауды зерттеуге барлығы қазақ ұлтты 301 адам қатысты. Оның ішінде 142 пациент ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі COVID 19 диагнозымен ауырып жазылған және салыстыру тобының 159 адамы COVID 19 симптомсыз немесе жеңіл дәрежеде өтті. Қазақ ұлтына жататындығын сауалнама жүргізу және респондент пен оның ата-анасының ұлты көрсетілген туу туралы куәлікті ұсыну арқылы растады. Зерттеуге ата-анасы басқа ұлтты адамдар кірмеген. Зерттеу Хельсинки декларация-

сының, Дүниежүзілік Медицина қауымдастығының талаптарына жауап береді және "Семей медицина университеті" КеАҚ этикалық комитетімен мақұлданған, 28.10.2020 ж. №2 хаттама. Зерттеудің барлық қатысушыларына зерттеудің мақсаттары мен алдағы рәсімдер туралы ақпарат берілді, барлығынан зерттеуге қатысуға жазбаша келісім алынды. Жыныстық-жастық сипаттамалары 1-кестеде келтірілген.

IL6 rs2069840 генотиптеу үшін TaqMan Genotyping Master mix реагентінің қатысуымен праймерлер мен TaqMan зондтарының (C\_15804104\_10) дайын жиынтығы қолданылды (Life Technologies, Foster City, CA, USA) әндірген барлық реактивтер).

Зерттеу үшін ЭДТА-дан пробиркаларға перифериялық қан пайдаланылды. Геномдық ДНҚ-ды қаннан бөлу өндірушінің нұсқаулығына сәйкес QIAamp DNA MiniKit (QIAGEN, Germany) жиынтығының көмегімен жүргізілді. ДНҚ концентрациясы мен жиілігі NanoDrop 1000 (ThermoScientific, Waltham, MA, USA) арқылы өлшеніп, толқын ұзындығы 260 және 280 нм оптикалық тығыздығын өлшеді. Оқшауланған ДНҚ мұздатылып, -20° температурада сақталды.

ДНҚ-ды CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad) көмегімен генотиптеу. Real-time PCR амплификация шарттары праймерлердің құрылымы мен температура циклдерінің параметрлерін қолдана отырып таңдалды. Амплификация бағдарламасы алдын-ала денатурацияны 10 минут ішінде 95°C, содан кейін 15 секунд ішінде 92° 50 цикл және 1 минут ішінде 62°C-ты қамтыды.

Ретроспективті қауымдастырылған жағдайбақылау зерттеуі және бақылау топтары арасында генотиптік үлестірулердің жиілігін салыстыру үшін  $\chi^2$  критерийі қолданылды. Генотиптер жиілігі мен гендер аллельдерінің жиілік қатынасын сипаттау үшін Харди-Вайнберг тепеңдігі қолданылды. Іріктеу арасындағы айырмашылықтар  $p < 0,05$  мәні бойынша статистикалық тұрғыдан сенімді деп саналды. Статистикалық талдау Windows-қа арналған SPSS бағдарламасының 17.0 нұсқасын қолдана отырып жүргізілді (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Нәтижелері. Жынысы мен жасы бойынша екі топты салыстыру кезінде статистикалық маңызды айырмашылық анықталған жоқ (1 кесте). COVID-19 орташа және ауыр ағымы бар пациенттердің жасы 40 жасты құрады, стандартты ауытқу 12,1 жасты құрады, салыстыру тобындағы адамдарда орташа жас 37 жасты, стандартты ауытқу 12,3 жасты құрады ( $p = 0,06$ ). Айта кететін жағдай, негізгі және салыстыру тобын жынысы бойынша салыстыру статистикалық маңызды айырмашылықты анықтаған жоқ ( $p = 0,5$ ).

2-кестеде көрсетілгендей, негізгі топтағы rs2069840 полиморфизмі бар аллель бақылау үлгісінен іс жүзінде ерекшеленбеді және шамамен 0,3 және 0,2 құрады. CC генотипі негізгі (0,113) топта салыстыру (0,106) тобына қарағанда жиі кездеседі. Негізгі (0,380) топтағы C/G генотипі салыстыру (0,363) тобына қарағанда жиі кездеседі. Егер G/G генотипі туралы айтатын болсақ, онда негізгі (0,507) топта ол салыстыру (0,531) тобына қарағанда аз кездеседі.

3-кестеде көрсетілген тұқымқуалаушылықтың доминантты моделінде негізгі (0,493) топтағы C/C+C/G генотиптері салыстыру (0,469) тобымен салыстырғанда жиі кездеседі. Негізгі (0,507) топтағы G/G генотиптері салыстыру (0,531) тобына қарағанда сирек кездеседі. Рецессивті доминантты модельде негізгі (0,113) топтағы C/C генотипі салыстыру (0,106) тобына қарағанда жиі кездеседі. Негізгі (0,887) топтағы C/G + G/G генотиптері салыстыру (0,894) тобына қарағанда сирек кездеседі.

rs2069840 полиморфизмінің ассоциативті талдауы, IL6 генінің COVID 19 ағымының ауырлығына статистикалық маңыздылығын анықтаған жоқ. Пациенттер және салыстыру топтарындағы аллельдердің жиілігі бір-біріне жақын болды, сәйкесінше, есептелген мүмкіндіктер қатынасы айтарлықтай ерекшеленбеді.

**Талқылау**

Осы жұмыс қазақ популяциясындағы COVID 19 ағымының ауырлығына бейімділікке IL6 rs2069840 цитокин генінің полиморфизмінің потенциалды әсерін бағалауға бағытталған. IL -6 7p21-p14 ішіндегі 7 хромосомада орналасқан.

rs2069840 үшін деректерді талдау C аллелімен салыс-

1 кесте – Негізгі және салыстыру топтарын жынысы мен жасы бойынша бөлу

Көрсеткіші	Негізгі топ (n=142)	Салыстыру тобы (n=159)	P
Жынысы (еркек/әйел)	69/73	84/76	0,5
Жасы: аралық Орташа	21 – 72 40 (12,1)	19 - 69 37 (12,3)	0,06

2 кесте – IL6 ген полиморфизмінің аллельдерінің таралуы. Негізгі топ пен салыстыру тобын салыстыру

Аллель/генотип	Жағдай (n = 142)	Салыстыру (n = 159)	$\chi^2$	p	МҚ	СА 95%
C	0,303	0,288	0,17	0,68	1,08	0,76 – 1,53
G	0,697	0,713			0,93	0,65 – 1,32
C/C	0,113	0,106	0,18	0,92	1,07	0,52 – 2,20
C/G	0,380	0,363			1,08	0,68 – 1,72
G/G	0,507	0,531			0,91	0,58 – 1,43

3 кесте – IL6 генінің полиморфизм генотиптерінің басым және рецессивті доминанты моделі. Негізгі топ пен салыстыру тобын салыстыру

Генотиптер	Жағдай (n = 142)	Салыстыру (n = 159)	$\chi^2$	p	МҚ	СА 95%
<b>Тұқымқуалаушылықтың доминанты моделі</b>						
C/C + C/G	0,493	0,469	0,18	0,67	1,10	0,70 – 1,73
G/G	0,507	0,531			0,91	0,58 – 1,43
<b>Тұқымқуалаушылықтың рецессивті моделі</b>						
C/C	0,113	0,106	0,03	0,86	1,07	0,52 – 2,20
C/G + G/G	0,887	0,894			0,94	0,45 – 1,93

тырғанда негізгі және салыстыру тобында G аллелі жиі кездесетінін көрсетті. Аталған екі топтағы G аллелінің жиілігі 0,697-ден 0,713-ке дейін. Сонымен қатар, C аллелінің пайда болу жиілігі 0,303-тен 0,288-ге дейін. Негізгі топтағы науқастарда GG (0,113) генотипі бар CG (0,380) гетерозиготаға және CC (0,113) гомозиготаға қарағанда жиі кездеседі. Салыстыру GG (0,531) тобында CG (0,363) гетерозиготаға және CC (0,106) го-

мозиготаға қарағанда жиі кездеседі. Алайда, пациенттер және салыстыру тобындағы қауіпті аллельдердің жиілігі бір-біріне жақын болды, сәйкесінше, есептелген мүмкіндіктер қатынасы айтарлықтай ерекшелінбеді. Қорытынды. Зерттелген rs2069840 бір нуклеотидті полиморфизмнің, IL6 цитокин генінің COVID 19 ағымының ауырлығымен өзара байланысы қазақ популяциясында анықталған жоқ.

**ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ**

- 1 Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.*2020; p:102433
- 2 Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*2020;8(5):475–81
- 3 Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.*2017;69(6):1135–43.
- 4 Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.*2020;16(12):1159–1184.
- 5 Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine—40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.*2005;23(1):1–21.
- 6 Hirano T, Taga T, Yamasaki K, et al. Molecular cloning of the cDNAs for interleukin-6/B cell stimulatory factor 2 and its receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557(1):167–180.
- 7 Polidoro RB, Hagan RS, DeSantis SR, et al. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19. *Front Immunol.*2020;11:1626.
- 8 Herold T, Jurinovic V, Amreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 July;146(1):128–136.
- 9 Karnowski A, Chevrier S, Belz GT, et al. B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator, Oct2 and OBF-1. *J Exp Med.*2012;209(11):2049–2064
- 10 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506
- 11 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 April 30;382(18):1708–1720.
- 12 Vecchie A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: is there a role for targeted therapies. *J Cell Physiol.* 2021 Mar;236(3):1638–1657.
- 13 Bonaventura A, Vecchie A, Wang TS, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 pneumonia: rationale and strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1625.
- 14 Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620–2629.
- 15 Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846–848.
- 16 Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275–1280. doi:10.1007/s00259-020-04735-9
- 17 McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (Micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res.* 2020 Jul 31;127(4):571–587.
- 18 Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 November 5;71(8):1937–1942.
- 19 Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.* 2020 July 7;12(7):e12421
- 20 Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021 January;93(1):35–37.
- 21 Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, et al. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis. *J Clin Immunol.* 2021 January;41(1):11–22.
- 22 Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 November;30(6):1–9.
- 23 Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw.* 2020 June 1;31(2):44–49.
- 24 Ji P, Zhu J, Zhong Z, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 November 20;99(47):e23315.
- 25 Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:4637–41. doi: 10.1073/pnas.94.9.4637.
- 26 Stunkard AJ. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986;314:193–8. doi: 10.1056/NEJM198601233140401.
- 27 White DW, Wang Y, Chua SC. Constitutive and impaired signalling of leptin receptors containing the Gln →Pro extracellular domain fatty mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:10657–62. doi: 10.1073/pnas.94.20.10657.
- 28 Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet.* 1997;6:869–876. doi: 10.1093/hmg/6.6.869.
- 29 Wu DM, Shen MH, Chu NF. Relationship between plasma leptin levels and lipid profiles among school children in Taiwan—the Taipei Children Heart Study. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:911–6. doi: 10.1023/A:1016280427032.
- 30 Kroder G, Bassenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Muhlhofer A, Berti L, Horikoshi H, Ulrich A, Haring H. Tumor necrosis factor alpha and hyperglycemia-induced insulin resistance: evidence for different mechanism and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest.* 1996;97:1471–7. doi: 10.1172/JCI118569.

## REFERENCE

- 1 Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.*2020; p:102433
- 2 Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*2020;8(5):475–81
- 3 Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.*2017; 69(6):1135–43.
- 4 Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.*2020;16(12):1159–1184.
- 5 Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine—40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.*2005;23(1):1–21.
- 6 Hirano T, Taga T, Yamasaki K, et al. Molecular cloning of the cDNAs for interleukin-6/B cell stimulatory factor 2 and its receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557(1):167–180.
- 7 Polidoro RB, Hagan RS, DeSantis SR, et al. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19. *Front Immunol.*2020;11:1626.
- 8 Herold T, Jurinovic V, Amreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 July;146(1):128–136.
- 9 Karnowski A, Chevrier S, Belz GT, et al. B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator, Oct2 and OBF-1. *J Exp Med.*2012;209(11):2049–2064
- 10 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506
- 11 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 April 30;382(18):1708–1720.
- 12 Vecchie A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: is there a role for targeted therapies. *J Cell Physiol.* 2021 Mar;236(3):1638–1657.
- 13 Bonaventura A, Vecchie A, Wang TS, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 pneumonia: rationale and strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1625.
- 14 Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620–2629.
- 15 Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846–848.
- 16 Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275–1280. doi:10.1007/s00259-020-04735-9
- 17 McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (Micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res.* 2020 Jul 31;127(4):571–587.
- 18 Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 November 5;71(8):1937–1942.
- 19 Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.* 2020 July 7;12(7):e12421
- 20 Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021 January;93(1):35–37.
- 21 Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, et al. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis. *J Clin Immunol.* 2021 January;41(1):11–22.
- 22 Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 November;30(6):1–9.
- 23 Mojtavavi H, Saghzadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw.* 2020 June 1;31(2):44–49.
- 24 Ji P, Zhu J, Zhong Z, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 November 20;99(47):e23315.
- 25 Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:4637–41. doi: 10.1073/pnas.94.9.4637.
- 26 Stunkard AJ. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986;314:193–8. doi: 10.1056/NEJM198601233140401.
- 27 White DW, Wang Y, Chua SC. Constitutive and impaired signalling of leptin receptors containing the Gln →Pro extracellular domain fatty mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:10657–62. doi: 10.1073/pnas.94.20.10657.
- 28 Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet.* 1997;6:869–876. doi: 10.1093/hmg/6.6.869.
- 29 Wu DM, Shen MH, Chu NF. Relationship between plasma leptin levels and lipid profiles among school children in Taiwan—the Taipei Children Heart Study. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:911–6. doi: 10.1023/A:1016280427032.
- 30 Kroder G, Bassenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Muhlhofer A, Berti L, Horikoshi H, Ulrich A, Haring H. Tumor necrosis factor alpha and hyperglycemia-induced insulin resistance: evidence for different mechanism and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest.* 1996;97:1471–7. doi: 10.1172/JCI118569.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

*Байланыс ақпараты:*

**Есенбаева Асия Асхатовна** – PhD докторанты, СМУ КеАҚ Семей қ., Қазақстан.

Пошталық мекен-жайы: Семей қаласы, Абай көшесі 103

Тел. 87772361697

Электрондық адрес: [erasyl.majdan@mail.ru](mailto:erasyl.majdan@mail.ru)

**Assiya A. Yessenbayeva:** <https://orcid.org/0000-0001-6195-2142> КеАҚ “Семей медицина университеті”-2 оқу жылының докторанты

**Meruyert R. Massabayeva:** <https://orcid.org/0000-0001-8240-361X> КеАҚ “Семей медицина университеті” ОҒЗЗ бас мамандығы

**Bakytbek A. Apsalikov:** <https://orcid.org/0000-0001-6983-9224> КеАҚ “Семей медицина университеті” Жалпы тәжірибелік дәрігер кафедрасының ассистенті

**Aizhan T. Shakhanova:** <https://orcid.org/0000-0001-8214-8575> КеАҚ “Семей медицина университеті” Факультеттік терапия кафедрасының ассистенті

**Zhanna B. Mussazhanova:** <https://orcid.org/0000-0002-7315-7725> Нагасаки университетінің ісіктер және диагностикалық патология бөлімі, Нагасаки, Жапония; Медицина жоғарғы мектебі, медицина және денсаулық сақтау факультеті, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

**Meruyert O. Khamitova:** <https://orcid.org/0000-0003-4555-2354> КеАҚ «Астана медицина университеті» Балалар жұқпалы аурулар кафедрасының ассистенті

**Maxut S. Kazymov:** <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960> КеАҚ “Семей медицина университеті” Жалпы тәжірибелік дәрігер кафедрасының ассистенті

**Zhanna U. Kozykenova:** <https://orcid.org/0000-0001-7420-2279> КеАҚ “Семей медицина университеті”. Патологиялық физиология кафедра меңгерушісі