НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Скоробогатый Р.В.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»,
г.Донецк, ДНР

Резюме. Острая респираторная вирусная инфекция привела к пандемии, мы столкнулись с ранее неизвестным заболеванием, поражающее преимущественно дыхательную систему с высокой летальностью. Сейчас мы его называем COVID-19. На сегодняшний момент нет эффективного лечения, врачи всего мира пытаются подобрать «ключ» к вирусной инфекции. В литературном обзоре представлены последние результаты исследований антагонистов рецепторов к IL-1 и IL-6 их положительное влияние на органы и системы организма, новые перспективы применения в терапии COVID-19 и открывает возможности для дальнейшего исследования данной группы препаратов.

Ключевые слова: COVID-19, антагонисты рецепторов к IL-1 и IL-6, нейровоспаление, миокардиальная депрессия.

NEW PROSPECTS FOR THE USE OF IMMUNODEPRESSANTS IN COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Skorobogatyj R.V

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky «Donetsk, DPR

Abstract. Acute respiratory viral infection led to a pandemic, we are faced with a previously unknown disease, affecting mainly the respiratory system with high mortality. We now call it COVID-19. At the moment there is no effective treatment, doctors all over the world are trying to find a «key» to a viral infection. The literature review presents the latest results of studies of antagonists of receptors to IL-1 and IL-6, their positive effect on organs and systems of the body, new prospects for use in COVID-19 therapy and opens up opportunities for further research of this group of drugs.

Key words: COVID-19, antagonists of IL-1 and IL-6 receptors, neuroinflammation, myocardial depression.

На сегодняшний момент применение иммунодепрессантов в качестве патогенетической терапии «цитокинового шторма», наблюдающегося при тяжёлом течении COVID-19, не может быть рекомендовано для рутинного применения вне клинического исследования. В мировой практике проводится все больше исследований связанных с применением препаратов антагонистов рецепторов к интерлейкину-1 и интерликину-6 для лечения COVID-19. В двенадцатой версии Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 21.09.2021 г. [5] ингибиторы янус-киназ включены в схемы лечения вирусной инфекции. Исходные

материалы и взгляды на COVID-19 как на типичную респираторную вирусную инфекцию претерпели значительные изменения. Одно из самых частых осложнений инфекции - нарушения сердечно-сосудистой системы, в том числе миокардиальная депрессия (МД), подходящий больше под термин «фактор депрессии миокарда» это «собирательное понятие» объединяющие эффекты ряда неспецифических веществ. Однако вклад того или иного механизма в кардиальную депрессию остается до конца неизученным. Результаты этих исследований зачастую противоречивы и требуют дополнительных экспериментов и клинических исследований. Действие на миокард цитокинов является наиболее изученным патогенетическим фактором МД.

В ответ на чужеродные организмы активируется секреция иммунными клетками провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-6) [13]. При выходе их в системный кровоток происходит как прямое, так и опосредованное повреждение миокарда. Прямое действие циркулирующих в плазме цитокинов на миокард хорошо изучено. Данные о действии цитокинов на миокард при сепсисе противоречивы. В результате ряда исследований было показано, что провоспалительные цитокины могут вызывать гемодинамические нарушения. Фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1, являясь центральным звеном в активации системного воспаления, вызывают значительные гемодинамические нарушения в модели сепсиса. Ряд исследований подтверждает роль интерлейкинов в МД при сепсисе [9,12]. Удаление из плазмы цитокинов при воспалении путем гемосорбции в результате ряда экспериментов приводило к быстрому улучшению состояния пациента и стабилизации гемодинамики [14–17], что может свидетельствовать об их важной роли в патогенезе МД. Группой исследователей предположено, что действие цитокинов на миокард должно приводить к диастолической дисфункции сердца [18]. Но на сегодняшний момент это высказывание требуют дальнейшего изучения. Опосредованное цитокинами системное воспаление обладает непрямым повреждающим действием на миокард, реализующимся через несколько механизмов. Так, в ответ на системное воспаление ряд цитокинов вырабатывается в самом миокарде, что вызывает его дегенеративные и воспалительные изменения [20,22]. Другим механизмом опосредованной МД является действие цитокинов на эндотелий сосудов. В одном из исследований показано, что в результате такого воздействия развивается диффузное нарушение микроциркуляции [23], что также может оказывать кардиодепрессивный эффект. Системное воспаление приводит также к ряду изменений системы гемостаза: активации свертывающей и нарушению работы противосвертывающей систе-

мы крови, торможению фибринолиза и повышенной агрегации тромбоцитов [24,25]. Результатом этого является гиперкоагуляция, которая может вызывать тромбоз коронарных артерий [26]. С целью коррекции микроциркуляторных нарушений и профилактики тромбозов при тяжелом течении заболевания рядом авторов предложено использование препаратов гепарина. Проведенные исследования этого метода лечения подтверждают его эффективность, что связывают с улучшением микроциркуляции за счет профилактики образования микротромбов и противовоспалительным действием гепарина [24, 26–29]. Наличие в крови пациентов субстанций, вызывающих МД, таких как цитокины и бактериальные эндотоксины, позволяет использовать их в качестве мишеней для предотвращения и купирования МД. Способом воздействия на цитокины и бактериальные эндотоксины являются методы экстракорпорального очищения крови, и в первую очередь —гемофильтрация, гемосорбция и плазмаферез. Данные исследований подтверждают, что очищение крови путем гемофильтрации способно снизить концентрацию провоспалительных цитокинов и активность эндотоксина [34, 35]. Метаанализ исследований, посвященных эффективности применения высокообъемной гемофильтрации, показал достоверное улучшение ряда показателей, в том числе снижение летальности и уменьшение оценки по шкале APACHE II [36]. Другой метод очищения крови, гемосорбция, также показывает положительный результат при применении в целях сорбции цитокинов [14–17, 37]. Интересные результаты получила группа авторов «Interleukin-6 actions in the hypothalamus protects against obesity and is involved in the regulation of neurogenesis» В этом исследовании представили доказательства роли IL-6 в регуляции гипоталамического нейрогенеза. И у живых мышей, и у NPC I-L6 стимулировал пролиферацию клеток и индуцировал экспрессию маркеров незрелых нейронов; однако при дефиците IL-6 введение экзогенного IL-6, по-видимому, изменяет

характер дифференцировки нейронов. Интерлейкин-6 (IL-6) - довольно уникальный цитокин, который оказывает плеiotропное действие в различных органах и системах [1, 2]. Такие факторы, как величина продукции, продолжительность реакции и место действия, могут иметь как защитное, так и разрушительное воздействие на здоровье организма [3, 4]. Например, быстрая активация ответа IL-6 во время раннего инфицирования играет важную роль в защите хозяина [6, 7], тогда как при хронических воспалительных заболеваниях и метаболическом воспалении, связанном с ожирением, длительное действие IL-6 способствует структурным и функциональным потерям, которые могут привести к необратимым повреждениям [8,10,11]. Одним из значимых достижений в понимании полезного действия IL-6 стала характеристика его выработки задействованными мышцами. В отличие от модели продукции при инфекционных и хронических воспалительных состояниях, во время физических упражнений IL-6 продуцируется в течение короткого периода времени, независимо от предшествующей стимуляции фактором некроза опухоли альфа (TNF α) и сопровождается только умеренным / низким увеличением других воспалительных веществ [14]. Было показано, что этот особый способ выработки IL-6 опосредует некоторые действия, способствующие укреплению здоровья, такие как усиление системного действия инсулина, уменьшая стеатоз печени и снижение выработки глюкозы в печени. Мозг является важным местом действия IL-6. Исследования показали, что индуцированный физической нагрузкой IL-6 может ослаблять ухудшение памяти на моделях болезни Альцгеймера [19], тогда как в гипоталамусе IL-6, продуцируемый в ответ на упражнения, может уменьшить воспаление, вызванное диетой, и скорректировать ненормальное регулирование приема пищи. Снижение нейровоспаления является одним из механизмов, опосредующих действие IL-6 в моделях упражнений [21]; однако недавние исследования показали, что

индукция нейрогенеза является еще одним важным механизмом, опосредующим действия IL-6, улучшающего когнитивные функции, в моделях черепно-мозговой травмы и болезни Альцгеймера. Большинство исследований, посвященных нейрогенезу взрослых, были сосредоточены на субвентрикулярной и субгранулярной зонах (SVZ и SGZ, соответственно), которые обеспечивают новые нейроны для этих конкретных областей, а также для соседних областей. Однако данные свидетельствуют о том, что замена нейронов гипоталамуса в течение жизни зависит от местного производства, таким образом, гипоталамус становится автономной нишей нейрогенеза у взрослых [27]. Что касается функций гипоталамуса, контролирующего потребление пищи и энергетический гомеостаз, было показано, что стимулы, такие как лептин и инсулин, а также питательные вещества, регулируют нейрогенез гипоталамуса [31]. На первый план выходит применение ингибиторов интерлейкина-1, в статье «Interleukin-1 blockade attenuates white matter inflammation and oligodendrocyte loss after progressive systemic lipopolysaccharide exposure in near-term fetal sheep» применение препарата Анакинра (Анакинра (IL-1Ra) - это рекомбинантная негликозилированная форма человеческого IL-1Ra, одобренная FDA для лечения хронических воспалительных состояний у взрослых и детей. Он проявляет свои физиологические эффекты, связываясь с рецептором IL-1 и нейтрализуя эффекты IL-1 для предотвращения передачи воспалительных сигналов ниже по течению [32]. Он имеет период полураспада 4-6 часов, весит 17 кДа и может проникать через гематоэнцефалический барьер у людей и овец [33, 38]) снижает тяжесть нейровоспаления и повреждения головного мозга в краткосрочной перспективе (0,85 гестации) плод овцы. В этом возрасте развитие мозга у овец в целом эквивалентно развитию у недоношенных / доношенных человеческих младенцев [39]. Настоящее исследование демонстрирует, что ингибирование IL-1 β во время прогрессирующего системного липополисах-

рид-индуцированного (LPS) воспаления у овец с недоношенным плодом снижает микроглиоз и апоптоз и улучшает выживаемость олигодендроцитов в больших трактах белого вещества. Уменьшение нейровоспаления было связано с уменьшением циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов и улучшением восстановления мощности ЭЭГ и движений плода после воздействия LPS. Клинически перинатальная инфекция / воспаление связана с высоким риском неонатальной смертности и заболеваемости. В случаях перинатальной инфекции / воспаления повышенная регуляция, циркулирующего IL-1 β связана с повышенным риском краткосрочных и долгосрочных нарушений развития нервной системы после рождения [40, 41]. Повышенная экспрессия IL-1 β была обнаружена в спинномозговой жидкости доношенных новорожденных с энцефалопатией и была тесно связана с нарушениями нервного развития [42]. Кроме того, при вскрытии у новорожденных с повреждением белого вещества наблюдалась повышенная экспрессия IL-1 β , локализованная в областях глиоза белого вещества. Точно так же повышенные уровни циркулирующего IL-1 β связаны с острым повреждением белого вещества и нарушением нервного метаболизма. Эти данные демонстрируют тесную связь между повышенным системным и центральным продуцированием IL-1 β и перинатальным повреждением головного мозга. Кроме того, IL-1 β , но не IL-1 α , считается первичной формой IL-1, участвующей в повреждении нервной системы [43]. В соответствии с этими данными, наблюдали повышенные уровни циркулирующего IL-1 β и повышенную экспрессию мРНК IL-1 β в перивентрикулярном белом веществе в группе LPS + по сравнению с контролем. Напротив, IL-1 α экспрессия мРНК в перивентрикулярном белом веществе не различалась между группами и IL-1 α не обнаруживался в плазме, скорее всего, из-за внутриклеточной экспрессии [44]. Исследование показывает, что, используя трансляционную модель перинатальной инфекции / воспаления на крупных животных в срок, IL-

-1 β играет важную роль в патофизиологии воспаления и повреждения белого вещества, и что целенаправленное системное ингибирование может улучшить гистологические и функциональные результаты. Насколько нам известно, временной профиль циркулирующих цитокинов не оценивался на фоне IL-1Ra и системного воспаления у плода в ближайшем будущем. Инфузия IL-1Ra, начинающаяся через 1 час после LPS-индуцированного воспаления, привела к устойчивому снижению циркулирующего IL-6 через 6 часов после первой инфузии LPS и снижению концентрации циркулирующих IL-1 β , TNF и IL-10 после второй LPS-инфузии. Эти данные согласуются с исследованиями *in vitro* и *in vivo*, в которых сообщалось об ингибировании про- и противовоспалительных цитокинов после введения IL-1Ra у взрослых с хроническим воспалительным заболеванием [45, 46], плод овцы, подвергнутый внутриамниотическому воздействию LPS [47] и новорожденных мышей, подвергшихся антенатальному воздействию LPS, и постнатальной гипоксии [48]. В совокупности эти данные демонстрируют, что экзогенный IL-1Ra может модулировать системную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов у плода и новорожденного. Повышенные уровни циркулирующего IL-1 β связаны с нарушением церебрального окислительного метаболизма и подавление ЭЭГ у новорожденных [49]. Аналогичным образом, в исследовании описано подавление мощности ЭЭГ и затылочной ЭМГ-активности (что отражает снижение нервной активности и движения плода, соответственно) после первой инфузии LPS, а также устойчивое снижение нервной активности и движений плода в период восстановления. Подавление мощности ЭЭГ и движения плода может отражать подавление синаптической активности из-за повышенной местной продукции цитокинов и / или гипоксии. Действительно, подавление активности ЭЭГ и движения плода после первой инфузии LPS было связано с умеренным снижением артериального PaO₂ и SaO₂. Воспаление и

и церебральная гипотензия / гипоперфузия могут вызвать активное подавление ЭЭГ за счет высвобождения тормозных нейромодуляторов и нейростероидов. Хотя в исследовании системная гипотензия и подавление ЭЭГ не были связаны со снижением перфузии сонной артерии, наблюдалось увеличение концентрации циркулирующего лактата в группе LPS + IL-1Ra, после первой и второй инфузий LPS, что свидетельствует о нарушении окислительного фосфорилирования в ответ на LPS-индуцированное воспаление в это время. Эти данные согласуются с предыдущими исследованиями на недоношенных плодах и новорожденных овцах и повышают вероятность того, что повышенная церебральная метаболическая потребность во время воспаления плода увеличивает восприимчивость к гипоксически-ишемическому повреждению [50]. Эта концепция подтверждается исследованиями у недоношенных и доношенных новорожденных, которые связывают антенатальный / перинатальный воспалительный процесс с нарушением церебрального окислительного метаболизма, о чем свидетельствует повышенное потребление кислорода головным мозгом по данным спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне [51] и нарушение церебрального окислительного метаболизма по данным магнитно-резонансной спектроскопии [52]. Напротив, во время периода восстановления, когда системная оксигенация нормализовалась, подавление мощности ЭЭГ и движения плода у плодов, подвергшихся воздействию LPS, было связано с повышенной иммунореактивностью IL-1 β ткани головного мозга.

Таким образом, пассивная аноксическая деполяризация и индуцированное воспаление синаптическое ингибирование могут модулировать активность ЭЭГ у плодов, подвергшихся воздействию LPS. В совокупности эти данные предполагают, что IL-1 β оказывает целенаправленное действие на сосудистую сеть головного мозга, тогда как другие цитокины, включая TNF, играют большую роль в модулировании адаптаций сердечно-сосудистой системы к системному воспалению у плода. Одним из ключевых аспектов трансляции потенциальных нейропротекторов является то, когда лечить [53,54]. В исследовании начали инфузию IL-1Ra через 1 час после введения ЛПС. Установили, что инфузия IL-1Ra, начавшаяся после воспаления плода, может облегчить нейровоспаление и травму. Однако важно понимать, в современной практике маловероятно, что воспаление можно будет обнаружить и лечить, как только оно начнется.

ВЫВОДЫ

С начала пандемии COVID-19 база исследований антагонистов рецепторов к IL-1 и IL-6 пополняется все новыми результатами. Огромный интерес к янус-киназам вызван поиском новых вариантов лечения вирусной инфекции. Всего полгода назад применения IL-1Ra (Анакинра) не рекомендовалось для рутинного применения в качестве лечения вирусной инфекции. Сейчас антагонисты рецепторов к IL-1 и IL-6 выходят на первый план в терапии COVID-19 наряду с дексаметазоном и оксигенотерапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007–23. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>
2. Mauer J, Denson JL, Bruning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol*. 2015;36(2):92–101. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008>
3. Anderson P. Post-transcriptional regulons coordinate the initiation and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(1):24–35. <https://doi.org/10.1038/nri2685>
4. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
5. Временные методические рекомендации Министе-

ства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021) [Электронный ресурс]. 2021. (дата обращения: 10.10.21).

6. Matuschak GM, Munoz C, Epperly NA, Britton RS, Walsh D, Schilly DR, et al. TNF-alpha and IL-6 expression in perfused rat liver after intraportal candidemia vs. E. coli or S. aureus bacteremia. *Am J Physiol.* 1994;267(2 Pt 2): R446–54. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.267.2.R446>
7. Onogawa T. Local delivery of soluble interleukin-6 receptors to improve the outcome of alpha-toxin producing *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Immunobiology.* 2005;209(9):651–60. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.09.006>
8. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187(4):461–8. <https://doi.org/10.1084/jem.187.4.461>
9. Antonucci E., Fiaccadori E., Donadello K., et al. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014; 29(4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028
10. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology.* 2005;146(8):3417–27. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1468>
11. Roderburg C, Trautwein C. Obesity and liver cancer: a key role for interleukin-6 and signal transducer and activator of transcription 3? *Hepatology.* 2010;51(5):1850–2. <https://doi.org/10.1002/hep.23693>
12. Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil med res.* 2016; 3(1): 30–40. DOI: 10.1186/s40779-016-0099-9
13. Garg P.K., Singh V.P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019; 156(7): 2008–2023. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
14. Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: A literature review. *Blood Purif.* 2018; 46(4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379
15. Huber W., Algül H., Lahmer T., et

- al. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: A Prospective Study (PACIFIC). *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(4): e13044. DOI: 10.1097/MD.00000000000013044
16. Tomescu D., Popescu M., David C., et al. Clinical effects of hemoadsorption with CytoSorb® in patients with severe acute pancreatitis: A case series. *Int J Artif Organs.* 2019; 42(4): 190–193. DOI: 10.1177/0391398818823762
17. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б. и др. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. *Общая реаниматология.* 2015; 11(3): 65–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74
18. Thandassery R.B., Choudhary N., Bahl A., et al. Characterization of cardiac dysfunction by echocardiography in early severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2017; 46(5): 626–630. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000820
19. Baier PC, May U, Scheller J, Rose-John S, Schiffelholz T. Impaired hippocampus-dependent and -independent learning in IL-6 deficient mice. *Behav Brain Res.* 2009;200(1):192–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.013>
20. Meyer A., Kubrusly M.S., Salemi V.M., et al. Severe acute pancreatitis: A possible role of intramyocardial cytokine production. *J Pancreas.* 2014; 15(3): 237–242. DOI: 10.6092/1590-8577/2171cc
21. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS Biol.* 2010; 8(8):e1000465. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000465>
22. Amaral R.C., Barbeiro D.F., Koike M.K., et al. Cytokine and chemokine levels in the heart tissue of aged rats following severe acute pancreatitis. *Eur J Inflamm.* 2017;15(2): 102–106. DOI: 10.1177/1721727X17712398
23. Tomkötter L., Erbes J., Trepte C., et al. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2016; 45(2): 248–253. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000440
24. Dumnicka P., Maduzia

- D., Ceranowicz P., et al. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2). DOI: 10.3390/ijms18020354
25. Самигулина Г.Р., Спиридонова Е.А., Ройтман Е.В. и др. Анализ прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови на ранних стадиях течения острого деструктивного панкреатита. *Вестник интенсивной терапии.* 2014; 1: 40–44.
26. Sanghvi S., Waqar F., Effat M. Coronary thrombosis in acute pancreatitis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 47(1): 157–161. DOI: 10.1007/s11239-018-1741-z
27. Adeel M.Y., Clarke J.-D., Shetty S., et al. Severe hypocalcemia mimicking acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Oxf Med Case Rep.* 2018; 12: 438–441. DOI: 10.1093/omcr/omy103
28. Kambhampati S., Park W., Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(45): 16868–16880. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868
29. Tozlu M., Kayar Y., Ince AT., et al. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30(1): 81–87. DOI: 10.5152/tjg.2018.18583
30. Nascimento LF, Souza GF, Morari J, Barbosa GO, Solon C, Moura RF, et al. n3 fatty acids induce neurogenesis of predominantly POMC-expressing cells in the hypothalamus. *Diabetes.* 2016; 65(3): 673–86. <https://doi.org/10.2337/db15-0008>
31. Arend WP. The mode of action of cytokine inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 2002; 65: 16–21
32. Sadowska GB, Chen X, Zhang J, Lim YP, Cummings EE, Makeyev O, et al. Interleukin-1 β transfer across the blood-brain barrier in the ovine fetus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35(9): 1388–95. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.134>
33. Liu C., Li M., Cao S., et al. Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure. *Exp Ther Med.* 2017; 14(4): 3093–3097. DOI: 10.3892/etm.2017.4843
34. Dai S.R., Li Z., Zhang J.B. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification. *Int J Artif Organs* 2015; 38(4): 192–198. DOI: 10.5301/ijao.5000406
35. Hu Y., Xiong W., Li C., et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(12): e14873. DOI: 10.1097/MD.00000000000014873
36. Atan R., Crosbie D., Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of the literature on animal experimental studies. *Int J Artif Organs.* 2013; 36(3): 149–158. DOI: 10.5301/ijao.5000128
37. Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Greenhalgh A, Aarons L, Scarth S, et al. Intravenous anakinra can achieve experimentally effective concentrations in the central nervous system within a therapeutic time window: results of a dose-ranging study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31(2): 439–47. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.103>
38. Barlow RM. The foetal sheep: morphogenesis of the nervous system and histochemical aspects of myelination. *J Comp Neurol.* 1969; 135(3): 249–62. <https://doi.org/10.1002/cne.901350302>
39. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, et al. Extremely Low Gestational Age Newborn Study I: Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2012; 160(3): 395–401 e394. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.069>
40. O'Shea TM, Shah B, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Dammann O, et al. Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants. *Brain Behav Immun.* 2013; 29: 104–12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.12.012>
41. Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, El-Sayed O, Hasanein BM. IL-1 β , IL-6 and TNF- α and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2006; 28(3): 178–82. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.08.005>

<https://doi.org/10.1016/j.bra> index.2005.06.006

42. Rothwell N. Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun.* 2003;17(3):152–7. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00098-3](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00098-3)

43. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8–27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>

44. Launay D, Dutoit-Lefevre V, Faure E, Robineau O, Hauspie C, Sobanski V, et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. *PLoS One.* 2013;8(3):e59327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059327>

45. Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(3):189–97. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.04.002>

46. Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Polglase GR, Pillow JJ, Cheah FC, et al. IL-1 mediates pulmonary and systemic inflammatory responses to chorioamnionitis induced by lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(10):955–61. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1728OC>

47. Nold MF, Mangan NE, Rudloff I, Cho SX, Shariatian N, Samarasinghe TD, et al. Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(35):14384–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306859110>

48. Bajnok A, Berta L, Orbán C, Veres G, Zádori D, Barta H, et al. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia-an observational study. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):244. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1023-2>

49. Galinsky R, Hooper SB, Wallace MJ, Westover AJ, Black MJ, Moss TJ, et al. Intrauterine inflammation alters cardiopulmonary and cerebral haemodynamics at birth in preterm lambs. *J Physiol.* 2013;591(8):2127–37. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249680>

50. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar VK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F137–42. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306945>

51. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res.* 2004;56(6):960–6. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000144819.45689.BB>

52. Galinsky R, Dean JM, Lear CA, Davidson JO, Dhillon S, Wassink G, et al. In the era of therapeutic hypothermia, how well do studies of perinatal neuroprotection control temperature? *Dev Neurosci.* 2017;39(1-4):7–22. <https://doi.org/10.1159/000452859>

53. Galinsky R, Dean JM, Lingam I, Robertson NJ, Mallard C, Bennet L, et al. A systematic review of magnesium sulfate for perinatal neuroprotection: what have we learnt from the past decade? *Front Neurol.* 2020;11:449. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00449>

REFERENCES

1. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019;50(4):1007–23. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>

2. Mauer J, Denson JL, Bruning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 2015;36(2):92–101. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008>

3. Anderson P. Post-transcriptional regulons coordinate the initiation and resolution of inflammation. *Nat*

Rev Immunol. 2010;10(1):24–35. <https://doi.org/10.1038/nri2685>

4. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>

5. Vremennyye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdavoohranenija RF po profilaktike, diagnostike i lecheniju novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)

- Versija 12 (21.09.2021). [Elektronnyj resurs]. (accessed:10.10.2021) (in Russian).
6. Matuschak GM, Munoz C, Epperly NA, Britton RS, Walsh D, Schilly DR, et al. TNF-alpha and IL-6 expression in perfused rat liver after intraportal candidemia vs. E. coli or S. aureus bacteremia. *Am J Physiol.* 1994;267(2 Pt 2): R446–54. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.267.2.R446>
7. Onogawa T. Local delivery of soluble interleukin-6 receptors to improve the outcome of alpha-toxin producing *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Immunobiology.* 2005;209(9):651–60. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.09.006>
8. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187(4):461–8. <https://doi.org/10.1084/jem.187.4.461>
9. Antonucci E., Fiaccadori E., Donadello K., et al. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014; 29(4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028
10. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology.* 2005;146(8):3417–27. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1468>
11. Roderburg C, Trautwein C. Obesity and liver cancer: a key role for interleukin-6 and signal transducer and activator of transcription 3? *Hepatology.* 2010;51(5):1850–2. <https://doi.org/10.1002/hep.23693>
12. Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil med res.* 2016; 3(1): 30–40. DOI: 10.1186/s40779-016-0099-9
13. Garg P.K., Singh V.P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019; 156(7): 2008–2023. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
14. Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: A literature review. *Blood Purif.* 2018; 46(4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379
15. Huber W., Algül H., Lahmer T., et al. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: A Prospective Study (PACIFIC). *Medicine* (Baltimore). 2019; 98(4): e13044. DOI: 10.1097/MD.00000000000013044
16. Tomescu D., Popescu M., David C., et al. Clinical effects of hemoadsorption with CytoSorb® in patients with severe acute pancreatitis: A case series. *Int J Artif Organs.* 2019; 42(4): 190–193. DOI: 10.1177/0391398818823762
17. Ismailov E.L., Eralina S.N., Tekesbaev B.B. i dr. Metody jekstrakorporal'noj detoksikacii v lechenii destruktivnogo pankreatita [Extracorporeal detoxification methods in the treatment of destructive pancreatitis]. *Obshhaja reanimatologija.* 2015; 11(3): 65–74. (in Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74
18. Thandassery R.B., Choudhary N., Bahl A., et al. Characterization of cardiac dysfunction by echocardiography in early severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2017; 46(5): 626–630. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000820
19. Baier PC, May U, Scheller J, Rose-John S, Schifflholz T. Impaired hippocampus-dependent and -independent learning in IL-6 deficient mice. *Behav Brain Res.* 2009;200(1):192–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.013>
20. Meyer A., Kubrusly M.S., Salemi V.M., et al. Severe acute pancreatitis: A possible role of intramyocardial cytokine production. *J Pancreas.* 2014; 15(3): 237–242. DOI: 10.6092/1590–8577/2171cc
21. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS Biol.* 2010; 8(8):e1000465. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000465>
22. Amaral R.C., Barbeiro D.F., Koike M.K., et al. Cytokine and chemokine levels in the heart tissue of aged rats following severe acute pancreatitis. *Eur J Inflamm.* 2017;15(2): 102–106. DOI: 10.1177/1721727X17712398
23. Tomkötter L., Erbes J., Trepte C., et al. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2016; 45(2): 248–253. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000440
24. Dumnicka P., Maduzia D., Ceranowicz P., et al. The interplay between inflammation,

- p>coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications.
- Int J Mol Sci.*
- 2017; 18(2). DOI: 10.3390/ijms18020354
25. Samigulina G.R., Spiridonova E.A., Rojzman E.V. i dr. Analiz prokoagulantnoj, antikoagulantnoj i fibrinoliticheskoj aktivnosti krvi na rannih stadijah techenija ostrogo destruktivnogo pankreatita [Analysis of procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic blood activity in the early stages of acute destructive pancreatitis]. *Vestnik intensivnoj terapii.* 2014; 1: 40–44 (in Russian).
26. Sanghvi S., Waqar F., Effat M. Coronary thrombosis in acute pancreatitis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 47(1): 157–161. DOI: 10.1007/s11239-018-1741-z
27. Adeel M.Y., Clarke J.-D., Shetty S., et al. Severe hypocalcemia mimicking acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Oxf Med Case Rep.* 2018; 12: 438–441. DOI: 10.1093/omcr/omy103
28. Kambhampati S., Park W., Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(45): 16868–16880. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868
29. Tozlu M., Kayar Y., Ince AT., et al. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30(1): 81–87. DOI: 10.5152/tjg.2018.18583
30. Nascimento LF, Souza GF, Morari J, Barbosa GO, Solon C, Moura RF, et al. n3 fatty acids induce neurogenesis of predominantly POMC-expressing cells in the hypothalamus. *Diabetes.* 2016;65(3):673–86. <https://doi.org/10.2337/db15-0008>
31. Arend WP. The mode of action of cytokine inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 2002; 65: 16–21
32. Sadowska GB, Chen X, Zhang J, Lim YP, Cummings EE, Makeyev O, et al. Interleukin-1 β transfer across the blood-brain barrier in the ovine fetus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(9):1388–95. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.134>
33. Liu C., Li M., Cao S., et al. Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure. *Exp Ther Med.* 2017; 14(4): 3093–3097. DOI: 10.3892/etm.2017.4843
34. Dai S.R., Li Z., Zhang J.B. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification. *Int J Artif Organs* 2015; 38(4): 192–198. DOI: 10.5301/ijao.5000406
35. Hu Y., Xiong W., Li C., et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(12): e14873. DOI: 10.1097/MD.00000000000014873
36. Atan R., Crosbie D., Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of the literature on animal experimental studies. *Int J Artif Organs.* 2013; 36(3): 149–158. DOI: 10.5301/ijao.5000128
37. Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Greenhalgh A, Aarons L, Scarth S, et al. Intravenous anakinra can achieve experimentally effective concentrations in the central nervous system within a therapeutic time window: results of a dose-ranging study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(2):439–47. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.103>
38. Barlow RM. The foetal sheep: morphogenesis of the nervous system and histochemical aspects of myelination. *J Comp Neurol.* 1969;135(3):249–62. <https://doi.org/10.1002/cne.901350302>
39. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, et al. Extremely Low Gestational Age Newborn Study I: Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2012;160(3):395–401 e394. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.069>
40. O'Shea TM, Shah B, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Dammann O, et al. Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants. *Brain Behav Immun.* 2013;29:104–12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.12.012>
41. Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, El-Sayed O, Hasanein BM. IL-1 β , IL-6 and TNF- α and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain*

- Dev. 2006;28(3):178–82. <https://doi.org/10.1016/j.bra> inde.2005.06.006
42. Rothwell N. Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun.* 2003;17(3):152–7. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00098-3](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00098-3)
43. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8–27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>
44. Launay D, Dutoit-Lefevre V, Faure E, Robineau O, Hauspie C, Sobanski V, et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. *PLoS One.* 2013;8(3):e59327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059327>
45. Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(3):189–97. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.04.002>
46. Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Polglase GR, Pillow JJ, Cheah FC, et al. IL-1 mediates pulmonary and systemic inflammatory responses to chorioamnionitis induced by lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(10):955–61. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1728OC>
47. Nold MF, Mangan NE, Rudloff I, Cho SX, Shariatian N, Samarasinghe TD, et al. Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(35):14384–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306859110>
48. Bajnok A, Berta L, Orbán C, Veres G, Zádori D, Barta H, et al. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia-an observational study. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):244. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1023-2>
49. Galinsky R, Hooper SB, Wallace MJ, Westover AJ, Black MJ, Moss TJ, et al. Intrauterine inflammation alters cardiopulmonary and cerebral haemodynamics at birth in preterm lambs. *J Physiol.* 2013;591(8):2127–37. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249680>
50. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar VK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F137–42. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306945>
51. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res.* 2004;56(6):960–6. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000144819.45689.BB>
52. Galinsky R, Dean JM, Lear CA, Davidson JO, Dhillon S, Wassink G, et al. In the era of therapeutic hypothermia, how well do studies of perinatal neuroprotection control temperature? *Dev Neurosci.* 2017;39(1-4):7–22. <https://doi.org/10.1159/000452859>
53. Galinsky R, Dean JM, Lingam I, Robertson NJ, Mallard C, Bennet L, et al. A systematic review of magnesium sulfate for perinatal neuroprotection: what have we learnt from the past decade? *Front Neurol.* 2020;11:449. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00449>

Сведения об авторах

Скоробогатый Руслан Владиславович;
Ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
skorik.ruster@rambler.ru