



СОДЕРЖАНИЕ TGF- β 1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

И.К. Богомолова, В.Н. Перегоедова

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Blood serum TGF- β 1 content in children with new coronavirus infection

I.K. Bogomolova, V.N. Peregoedova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Нарушение продукции TGF- β 1 сыворотки крови является одним из предполагаемых механизмов новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19).

Цель: изучить содержание TGF- β 1 сыворотки крови детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы: одноцентровое одномоментное исследование проведено среди детей от 0 до 17 лет: 119 пациентов с COVID-19 (46,2% (55/119) девочек, 53,8% (64/119) мальчиков) и сопоставлено со 118 здоровыми детьми (53,4% (63/118) девочек, 46,6% (55/118) мальчиков) в качестве контрольной группы. Исследование проведено с апреля по июль 2020 г. Медиана возраста пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 составила 11,0 [9,8; 11,0], здоровых детей — 11,0 [10,1; 11,0] лет. Дети с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 разделены на подгруппы с бессимптомной ($n=23$), легкой ($n=61$) и среднетяжелой ($n=35$) формами. Образцы сыворотки на анализ концентрации TGF- β 1 взяты у всех пациентов и определены методом проточной флуориметрии.

Результаты: независимо от формы тяжести медиана уровня TGF- β 1 сыворотки крови детей 0–17 лет с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 составила 1340,8 [1340,5; 1632,8] пг/мл, что статистически значительно выше, чем в контрольной группе 8,7 [8,3; 17,0] пг/мл ($p<0,001$). Сывороточная концентрация TGF- β 1 у детей до 6 лет с COVID-19 увеличена относительно школьников (1722,6 [1720,5; 2516,3] против 1231,3 [1229,9; 1487,9] пг/мл, $p=0,006$). Дети 0–6 лет со среднетяжелой формой COVID-19 имели высокие показатели TGF- β 1 сыворотки крови (1896,3 [1876,1; 3329,9] пг/мл) при сравнении с пациентами 7–17 лет (1139,4 [1138,1; 1526,7]; $p=0,023$).

Заключение: повышенные уровни TGF- β 1 сыворотки крови зарегистрированы у детей с COVID-19 как при бессимптомной форме, так и с симптомами новой коронавирусной инфекции COVID-19, достигая максимальных значений при среднетяжелой форме у детей 0–6 лет.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, TGF- β 1, цитокин, SARS-CoV-2, дети, форма тяжести, возраст.

Abstract

Impaired serum TGF- β 1 production is one of the proposed mechanisms for coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Study objective: to study blood serum TGF- β 1 content in children with new coronavirus infection.

Materials and methods: a one-stage study was conducted in 119 patients with COVID-19 and compared with 118 healthy children of the same age and sex as a control group. The age range in both groups was 11.0 years. Preschoolers (0–6 years old) and schoolchildren (7–17 years old) in the group with COVID-19 were 21 (18%) and 98 (82%), respectively. Children with COVID-19 were divided into asymptomatic ($n=23$), mild ($n=61$), and moderate ($n=35$) subgroups. Serum samples for TGF- β 1 concentration analysis were taken from all patients and tested by flow fluorimetry. The data were processed using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (International Business Machines Corporation, license No Z125-3301-14, USA).

Results: median serum TGF- β 1 levels of children 0–17 years old with COVID-19 regardless of the form of severity were significantly higher than in the control group. The serum concentration of TGF- β 1 in children with COVID-19 of preschool age was increased comparing to schoolchildren. Children 0–6 years old with a moderate form of coronavirus infection had high serum TGF- β 1 values when compared with school-age patients.

Conclusion: elevated serum TGF- β 1 levels were found in children both without clinical manifestations and with symptoms of coronavirus infection, reaching maximum values in the moderate form in children 0–6 years old.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, TGF- β 1, cytokines, SARS-CoV-2, children, severity form, age.

Введение

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) представляет собой многофункциональный цитокин, принимающий участие в восстановлении тканей после повреждения. TGF- β играет важную роль в биологических процессах, включая эмбриогенез, регенерацию тканей, иммунные реакции и онкогенез, в прогрессировании хронических состояний, таких как диабет, гипертензия, повреждения почек, болезни сердца, у пациентов с ожирением с ослабленным иммунитетом [1]. Активация TGF- β участвует в опосредовании различных легочных заболеваний: бронхиальной астмы, эмфиземы, легочного фиброза и рака легких [2].

Семейство цитокинов TGF- β состоит из 3 изоформ димерных полипептидов фактора роста: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, которые имеют важное значение в дифференцировке, пролиферации и миграции клеток. Эти факторы роста выполняют соответствующие функции в процессах, связанных с развитием фиброза, заживления ран, канцерогенеза и регуляции иммунного ответа [3]. Имеются сообщения о том, что TGF- β 1 индуцирует фиброз легких, увеличивая внеклеточный матрикс и отложение коллагена [4].

TGF- β может быть активирован посредством физических процессов, таких как закисление, экстремальные изменения температуры и окисление, с помощью плазмина, эластазы, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, а также путем взаимодействия с интегринами или тромбоспондином [5]. Кроме того, TGF- β может действовать как провирусный фактор, играя решающую роль при респираторных вирусных инфекциях, опосредуя как подавление врожденных иммунных ответов, так и ремоделирование внеклеточного матрикса легких [6].

Помимо всех вышеупомянутых активностей, TGF- β принимает участие во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. Большинство популяций иммунных клеток могут продуцировать и секретировать TGF- β во время защиты от инфекции, хотя его перепроизводство ингибирует адекватные иммунные ответы. Это наблюдалось при нескольких респираторных вирусных инфекциях, вызванных риновирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом человека и вирусами гриппа А и В [3]. Эти патогены могут уклоняться от иммунного ответа, напрямую регулируя продукцию и активацию TGF- β . Интересно, что некоторые вирусные белки могут запускать продукцию TGF- β , что указывает на то, что взаимодействие патоген — хозяин может влиять на активность TGF- β . Например, сообщалось, что нейраминидаза вируса гриппа А напрямую активирует TGF, удаляя сиаловые кислоты с его поверхности [7].

Роль TGF- β при заражении SARS-CoV-2 на данный момент не ясна. Montalvo Villalba MC. et al. обнаружили, что на ранней воспалительной фазе иммунного ответа против вируса SARS-CoV-2 у пациентов с симптомами новой коронавирусной инфекции COVID-19 наблюдались более низкие уровни TGF- β 1 по сравнению с контрольной группой [8]. Кроме того, авторы выявили значительную отрицательную корреляцию между уровнем IFN- γ и TGF- β 1 у бессимптомных пациентов, предполагая, что TGF- β 1 может регулировать экспрессию IFN- γ у этих людей [8]. Все эти данные могут указывать на то, что при вирусных инфекциях органов дыхания ранняя секреция эпителиального TGF- β оказывает местную иммунную регуляцию, которая вредна для хозяина. Следовательно, TGF- β может иметь определенное прогностическое значение в качестве биомаркера новой коронавирусной инфекции COVID-19, что заслуживает дальнейшего изучения.

TGF- β может участвовать в механизмах ремоделирования внеклеточного матрикса, лежащих в основе последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции (пост-COVID-19). Так, в исследовании Colarusso C. обнаружены высокие концентрации TGF- β , CXCL10 и IL-1 α плазмы крови после новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, у которых на компьютерной томограмме грудной клетки диагностированы затемнения по типу матового стекла [9]. TGF- β 1 также ингибирует выработку антифибротических молекул, таких как простагландин E2, и подавляет рост и восстановление эпителиальных клеток [2]. Некоторые исследования пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 показали, что ранняя выработка TGF- β связана с нарушением работы иммунных клеток, таких как NK- и В-клетки [10].

Осложнения, вызванные секрецией TGF- β у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, включают индукцию интерстициальных изменений легких, усиление легочной секреции, выделение мокроты, сухой кашель, бронхиальную астму, а также замедление нормального дыхания [11]. TGF- β — еще одно семейство цитокинов, обладающее широким спектром действия в организме, включая индукцию субфебрилитета [12].

На основании проведенных анализов замечено, что TGF- β может замедлять сроки выздоровления от заболевания в организме за счет подавления и ингибирования иммунитета в организме [13]. Во время вспышки инфекции, вызванной SARS-CoV-2, исследование титра TGF- β показало, что уровень этого цитокина в сыворотке увеличился у больных и, в свою очередь, ингибировал активность иммунной системы этих пациентов [10]. Исследователи показали, что активация сигнального пути костного морфогенетического белка может

противодействовать эффектам или осложнениям TGF- β у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, таким как воспалительные процессы, легочный фиброз и апоптоз [14].

Заражение SARS-CoV-2 снижает экспрессию ACE2 [15]. При этом ACE2 является основным рецептором, который вирус использует для заражения клеток. Тем не менее, сниженная экспрессия ACE2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 может быть потенциальным источником TGF- β . Снижение ACE2 приводит к гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая провоцирует локальное воспаление сосудов и через альдостерон активирует продукцию TGF- β [16]. Другим потенциальным источником TGF- β являются различные иммунные клетки. Boumaza A. *in vitro* показал, что SARS-CoV-2 эффективно инфицирует моноциты и макрофаги, что приводит к секреции TGF- β [17].

Таким образом, на основании полученных противоречивых результатов изучения TGF- β 1, преимущественно у взрослых пациентов с COVID-19, актуально исследование данного цитокина у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Цель исследования – изучить содержание TGF- β 1 сыворотки крови детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы исследования

Одноцентровое одномоментное исследование проведено с апреля по июль 2020 г. в инфекционном отделении Городской клинической больницы № 1 г. Читы, на базе которого развернут первый моностационар для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на территории Забайкальского края, где осуществлен набор детей в основную группу сплошным способом. Дети, составившие группу контроля, набраны в допандемийный период сплошным способом с сентября по декабрь 2019 г. при условии соответствия критериям включения при посещении педиатра во время планового осмотра в Центре здоровья Детского клинического медицинского центра г. Читы.

Критерии включения в основную группу: дети в возрасте 0–17 лет; SARS-CoV-2, подтвержденный полимеразной цепной реакцией; подписанное информированное добровольное согласие детей старше 15 лет или родителей/законных представителей ребенка до 15 лет на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 0–17 лет; отрицательный тест на SARS-CoV-2; дети на момент обследования I–II группы здоровья (согласно заключению участкового педиатра); отсутствие инфекций дыхательных путей на протяжении последних 3 месяцев; подписанное

информированное добровольное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Информация о клиническом диагнозе «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», форме тяжести заболевания, клинико-эпидемиологические характеристики, результаты компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки, лабораторные данные каждого пациента получены из электронной истории болезни. Верификация диагноза «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» проведена врачом-инфекционистом во время госпитализации в Городскую клиническую больницу № 1 в период с апреля по июль 2020 г. В соответствии с рекомендованными к использованию критериями формы тяжести, опубликованными в методических рекомендациях «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (Версия 2 от 03.07.2020 г.), дети без клинических симптомов заболевания и изменений на рентгенограмме грудной клетки, но с положительным результатом на SARS-CoV-2 составили подгруппу бессимптомного течения; пациенты с легкими и/или умеренными симптомами интоксикации и респираторно-катарального синдрома, отсутствием одышки и аускультативных проявлений в легких вошли в подгруппу легкой формы; дети с лихорадкой выше 38,5°C, SpO₂ более 93%, легочными инфильтратами с вовлечением 50% объема легких сформировали подгруппу среднетяжелой формы новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Сведения о лабораторном подтверждении SARS-CoV-2 (положительный результат полимеразной цепной реакции в мазках из носоглотки и ротоглотки) взяты из историй болезни детей. Исследования выполнены в лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае.

Формирование основной группы наблюдения представлено на рисунке. Для группы контроля нами отобраны данные результатов плановых профилактических медицинских осмотров 412 детей в возрасте 0–17 лет. Критериям включения в группу контроля соответствовали 164 ребенка. Родители 145 детей согласились принять участие в исследовании, из них на скрининговый визит явились 118 пациентов.

Основная группа представлена 119 детьми (46,2% (55/119) девочек, 53,8% (64/119) мальчиков) с подтвержденным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» с помощью ПЦР. В группу контроля включены 118 детей I–II группы здоровья (46,6% (55/118) мальчиков, 53,4% (63/118) девочек). Медиана возраста включенных в исследование пациентов с COVID-19 и здоровых детей составила 11,0 [9,8; 11,0] и 11,0 [10,1; 11,0] лет соответственно.

Пациенты основной группы разделены на подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли пациенты с бессимптомной формой COVID-19 ($n=23$), во 2-ю – с легким течением ($n=61$), в 3-ю – со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19 ($n=35$). Дополнительно основная группа разделена в зависимости от возраста детей: 0–6 лет ($n=21$) и 7–17 лет ($n=98$).

Министерство здравоохранения Российской Федерации на период проведения исследования рекомендовало госпитализацию всех детей с COVID-19, даже лиц без каких-либо клинических проявлений (бессимптомная форма), для контро-

ля, снижения рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Статистически значимых различий между детьми с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и группой контроля по полу и возрасту не обнаружено (табл. 1). Дети 0–6 лет и 7–17 лет в группе с COVID-19 составили 21/119 (18%) и 98/119 (82%) соответственно. В группу контроля вошли 25/118 (21%) детей в возрасте до 6 лет и 93/118 (79%) ребенка старше 6 лет.

Образцы венозной крови получены из локтевой вены пациентов в утренние часы в течение 48 ч от момента госпитализации. Сывороточную

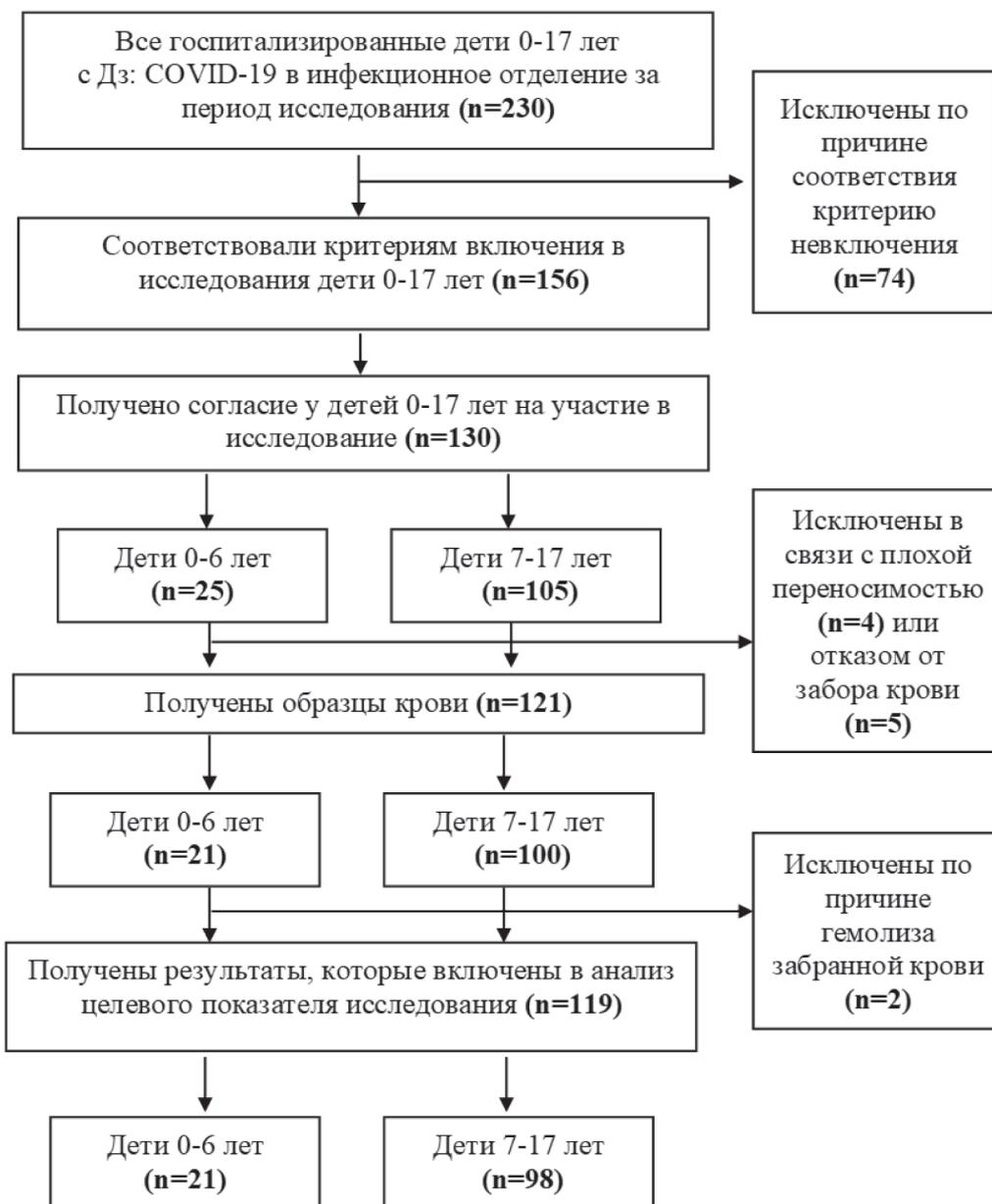


Рис. Последовательность формирования выборки исследования

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп детей

Показатели	Исследуемые группы 0 – 17 лет		Тестовая статистика
	Группа контроля (n = 118)	Основная группа (n = 119)	
Возраст, годы	11,0 (10,1; 11,0)	11,0 (9,8; 11,0)	U = 6877,0, p = 0,720
Мужской пол	47% (55/118)	54% (64/119)	$\chi^2 = 1,22$, p = 0,270

n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий между группами (χ^2 Пирсона, U-критерий Манна – Уитни; p < 0,05).

концентрацию TGF- β 1 в пикограмме вещества на миллилитр (пг/мл) анализировали с помощью проточной флюориметрии на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием набора панели LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) в соответствии с протоколом производителя. Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии научно-исследовательского института молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

От всех пациентов старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет получено информированное письменное согласие на участие в настоящем исследовании; проведение исследования одобрено локальным комитетом по этике Читинской государственной медицинской академии (протокол № 101 от 15.04.2020).

Размер выборки для основной и контрольной групп предварительно не рассчитывали. Данные анализировали в программном обеспечении «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США). Для оценки нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Колмогорова – Смирнова. При оценке количественных данных, учитывая ненормальное распределение параметров во всех исследуемых группах, использовались непараметрические описательные статистические методы: медиана с квантилями [Me (Q1; Q3)]. Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Сравнение 4 независимых групп по одному количественному признаку осуществлялось с помощью критерия Краскелла – Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось post-hoc сравнение: попарное сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни с учетом поправки Бонферрони (p < 0,008). Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентных долей. Для сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Значение $\alpha = 0,05$ считалось порогом статистической значимости.

раматрические описательные статистические методы: медиана с квантилями [Me (Q1; Q3)]. Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Сравнение 4 независимых групп по одному количественному признаку осуществлялось с помощью критерия Краскелла – Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось post-hoc сравнение: попарное сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни с учетом поправки Бонферрони (p < 0,008). Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентных долей. Для сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Значение $\alpha = 0,05$ считалось порогом статистической значимости.

Результаты исследования

Концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови у детей 0 – 17 лет с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 статистически значимо выше, чем в группе контроля (1340,8 [1340,5; 1632,8] против 8,7 [8,3; 17,0] пг/мл, p < 0,001).

Статистически значимых различий в содержании TGF- β 1 между подгруппами с бессимптомной, легкой и среднетяжелой формами новой коронавирусной инфекции COVID-19 не установлено (p > 0,05; табл. 2).

Таблица 2

Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови в зависимости от формы тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей

Параметры исследования	Исследуемые группы (0 – 17 лет)			Краскелла – Уоллиса, df = 3	Тестовая статистика		
	Группа контроля (n = 118)	Основная группа (n = 119)			Манна – Уитни		
		Подгруппа 1 (n = 23)	Подгруппа 2 (n = 61)		Подгруппа 3 (n = 35)	Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых подгрупп
TGF- β 1 (пг/мл)	8,7 [8,7; 17,0]	1252,0 [1129,2; 1552,7]	1441,8 [1427,1; 1704,8]	1210,6 [1209,0; 1811,1]	H = 177,4, p < 0,001	U ₁₋₂ = 570,0, p ₁₋₂ = 0,191; U ₁₋₃ = 353,0, p ₁₋₃ = 0,432; U ₂₋₃ = 1017,0, p ₂₋₃ = 0,703.	

Дети, инфицированные SARS-CoV-2, как в возрасте до 6 лет, так и в возрасте старше 6 лет, продемонстрировали статистически значимые высокие значения сывороточной концентрации TGF- β 1 относительно показателя соответствующей группы контроля ($p < 0,001$; табл. 3).

Уровень TGF- β 1 сыворотки крови в группе контроля не зависел от возраста детей ($p = 0,450$), тогда как в основной группе содержание TGF- β 1 статистически значимо выше у детей 0–6 лет относительно школьников ($p = 0,006$, см. табл. 3).

Обнаружено, что медиана уровня TGF- β 1 у детей в возрасте до 6 лет возраста при бессимптомной и легкой формах тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 статистически значимо не различалась по возрастным группам ($p > 0,05$; табл. 4). Дети 0–6 лет со среднетяжелой формой COVID-19 показали статистически значимое увеличение уровня TGF- β 1 сыворотки крови в 1,7 раза по сравнению с пациентами школьного возраста (7–17 лет) ($p = 0,023$; табл. 4).

Таким образом, при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей 0–17 лет содержание TGF- β 1 сыворотки крови статистически значимо превышает контрольные значения в 154 раза и не зависит от формы тяжести. Сывороточная концентрация TGF- β 1 у детей 0–6 лет статистически значимо выше при среднетяжелых формах COVID-19, в отличие от показателя у пациентов 7–17 лет.

Обсуждение

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, увеличивает инфильтрацию иммунных клеток в легкие, которые могут высвобождать TGF- β в кровь пациентов [14]. TGF- β – плеiotропный цитокин с мощной регуляторной и воспалительной активностью, важный для балансировки иммунного ответа, значительно повышен у пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19 [18].

В легких TGF- β может оказывать как положительное, так и отрицательное действие в зависимости от его баланса с антагонистическими цитокинами и патофизиологического контекста [19]. В ответ на повреждение TGF- β играет полезную роль в стимулировании восстановления. Напротив, при остром респираторном дистресс-синдроме TGF- β снижает клиренс альвеолярной жидкости, повышает проницаемость эпителия и, как следствие, развивается легочный фиброз. Во время вирусных инфекций TGF- β может либо подавлять репликацию вируса, например, при иммунодефиците человека в моноцитах и макрофагах, вирусе гепатита С в гепатоцитах, либо усиливать репликацию респираторно-синцитиального вируса [19].

В нашем исследовании у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 отмечено статистически значимое повышение содержания TGF- β 1 сыворотки крови по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В работе Karadeniz H. не обна-

Таблица 3

Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови в зависимости от возраста детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

TGF- β 1 (пг/мл)	Возраст	Исследуемые группы		Тестовая статистика Манна – Уитни
		Группа контроля	Основная группа	
	Дети 0–6 лет	10,9 [10,7; 17,1]	1722,6 [1720,5; 2516,3]	U = 0,0; p < 0,001
	Дети 7–17 лет	8,0 [8,0; 17,5]	1231,3 [1229,9; 1487,9]	U = 0,00; p < 0,001
Тестовая статистика Манна – Уитни		U = 1046,5 p = 0,450	U = 633,0 p = 0,006	

Таблица 4

Содержание TGF- β 1 (пг/мл) в сыворотке крови в зависимости от формы тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разного возраста

Исследуемые группы (0–17 лет)	Возраст		Тестовая статистика Манна – Уитни
	Дети 0–6 лет	Дети 7–17 лет	
Группа контроля	10,9 [10,7; 17,1]	14,5 [14,2; 17,5]	U = 1046,5 p = 0,450
Подгруппа 1 (n = 23)	1418,0 [1307,3; 2252,7]	920,5 [920,3; 1374,4]	U = 30,0 p = 0,090
Подгруппа 2 (n = 61)	1756,0 [1454,3; 2844,1]	1351,5 [1350,9; 1622,8]	U = 136,0 p = 0,240
Подгруппа 3 (n = 35)	1896,3 [1876,1; 3329,9]	1139,4 [1138,1; 1526,7]	U = 43,0 p = 0,023

ружено разницы между взрослыми пациентами с COVID-19 и здоровыми лицами ($p = 0,189$) [20].

При инфицировании SARS-CoV-2 уровень TGF- β выше в плазме взрослых пациентов с тяжелым течением заболевания, в связи с чем TGF- β рассматривается как предиктор тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 [19]. Laloglu E. et al. сообщили, что у пациентов с подтвержденным COVID-19 и поражением легких отмечены значимо высокие концентрации TGF- β 1 в образцах сыворотки, особенно в группах с тяжелой пневмонией [21]. Авторы предположили, что TGF- β 1 является одним из потенциальных маркеров, которые могут различать пациентов с COVID-19 с поражением легких и указывать на тяжесть заболевания [21]. У пациентов с легкой формой COVID-19 концентрация TGF- β 1 оказалась ниже относительно пациентов со средней и тяжелой степенью инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [22]. В то же время не установлено статистически значимых различий между группами тяжести COVID-19 в сывороточных уровнях TGF- β 1 в исследовании Karadeniz H. [20], что совпадает с нашими результатами. При этом обнаружена существенная корреляция между сывороточным уровнем TGF- β 1 и легочным фиброзом после пневмонии, вызванной COVID-19. В повторно взятых образцах крови при динамическом наблюдении за этими пациентами выявлено, что содержание TGF- β 1 при нетяжелой новой коронавирусной инфекции COVID-19 выше, чем при тяжелых и критических формах [23].

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что у детей с бессимптомной, легкой и средней формами тяжести COVID-19 происходят изменения в иммунной системе за счет повышенной продукции уровня TGF- β 1 в сыворотке крови по сравнению с группой контроля. У пациентов 0–6 лет со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19 установлены наибольшие показатели TGF- β 1 сыворотки крови, что может быть обусловлено площадью инфекционного поражения легочной ткани, способной продуцировать TGF- β 1 в ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2. Для подтверждения этих выводов необходимо продолжение исследования. Важно сопоставить не только данные о содержании TGF- β 1 в сыворотке крови, но и учитывать объективные и клинические наблюдения за детьми, инфицированными SARS-CoV-2.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Литература

1. Carvacho I, Piesche M. RGD-binding integrins and TGF- β in SARS-CoV-2 infections – novel targets to treat COVID-19 patients? *Clin Transl Immunology*. 2021 Mar 18;10(3):e1240. DOI: 10.1002/cti2.1240.
2. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 20;19(8):2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.
3. Thomas BJ, Kan-O K, Loveland KL, et al. In the Shadow of Fibrosis: Innate Immune Suppression Mediated by Transforming Growth Factor- β . *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016 Dec;55(6):759-766. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0248PS.
4. Vaz de Paula CB, Nagashima S, Liberalesso V, et al. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 24;23(1):168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
5. Worthington JJ, Klementowicz JE, Travis MA. TGF β : a sleeping giant awoken by integrins. *Trends Biochem Sci*. 2011 Jan;36(1):47-54. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.08.002.
6. Denney L, Branchett W, Gregory LG, et al. Epithelial-derived TGF- β 1 acts as a pro-viral factor in the lung during influenza A infection. *Mucosal Immunol*. 2018 Mar;11(2):523-535. DOI: 10.1038/mi.2017.77.
7. Schultz-Cherry S, Hinshaw VS. Influenza virus neuraminidase activates latent transforming growth factor beta. *J Virol*. 1996 Dec;70(12):8624-9. DOI: 10.1128/JVI.70.12.8624-8629.1996.
8. Montalvo Villalba MC, Valdés Ramírez O, Muné Jiménez M, et al. Interferon gamma, TGF- β 1 and RANTES expression in upper airway samples from SARS-CoV-2 infected patients. *Clin Immunol*. 2020 Nov;220:108576. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108576.
9. Colarusso C, Maglio A, Terlizzi M, et al. Post-COVID-19 Patients Who Develop Lung Fibrotic-like Changes Have Lower Circulating Levels of IFN- β but Higher Levels of IL-1 α and TGF- β . *Biomedicines*. 2021 Dec 17;9(12):1931. DOI: 10.3390/biomedicines9121931.
10. Ferreira-Gomes M, Kruglov A, Durek P, et al. SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- β -dominated chronic immune response that does not target itself. *Nat Commun*. 2021 Mar 30;12(1):1961. DOI: 10.1038/s41467-021-22210-3.
11. Shen WX, Luo RC, Wang JQ, Chen ZS. Features of Cytokine Storm Identified by Distinguishing Clinical Manifestations in COVID-19. *Front Public Health*. 2021 May 24;9:671788. DOI: 10.3389/fpubh.2021.671788.
12. Matsumura S, Shibakusa T, Fujikawa T, et al. Increase in transforming growth factor-beta in the brain during infection is related to fever, not depression of spontaneous motor activity. *Neuroscience*. 2007;144(3):1133–1140. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.10.037.
13. Sheng J, Chen W, Zhu HJ. The immune suppressive function of transforming growth factor- β (TGF- β) in human diseases. *Growth Factors*. 2015;33(2):92–101. DOI: 10.3109/08977194.2015.1010645.
14. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- β blockade. *Int J Biol Sci*. 2020;16(11):1954–1955. DOI: 10.7150/ijbs.46891.
15. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1456-1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

16. Han JS, Choi BS, Yang CW, Kim YS. Aldosterone-induced TGF- β 1 expression is regulated by mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in mesangial cells. *J Korean Med Sci.* 2009 Jan;24 Suppl(Suppl 1):S195-203. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S195.

17. Boumaza A, Gay L, Mezouar S., et al. Monocytes and macrophages, targets of SARS-CoV-2: the clue for Covid-19 immunoparalysis. Preprint at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.17.300996v1> 2020, (10.1101/2020.09.17.300996).

18. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF- β : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Jun 1;9(6):a022236. DOI: 10.1101/cshperspect.a022236.

19. O'Sullivan MJ, Mitchel JA, Mwase C, et al. In well-differentiated primary human bronchial epithelial cells, TGF- β 1 and TGF- β 2 induce expression of furin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021 Feb 1;320(2):L246-L253. DOI: 10.1152/ajplung.00423.2020.

20. Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, et al. The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 Patients. *Biomark Insights.* 2022 Nov 7;17:11772719221135443. DOI: 10.1177/11772719221135443.

21. Laloglu E., Alay H. Role of transforming growth factor-beta 1 and connective tissue growth factor levels in coronavirus disease-2019-related lung injury: A prospective, observational, cohort study. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2022;55:e06152021. DOI: 10.1590/0037-8682-0615-2021.

22. Wang EY, Chen H, Sun BQ, et al. Serum levels of the IgA isotype switch factor TGF- β 1 are elevated in patients with COVID-19. *FEBS Lett.* 2021 Jul;595(13):1819-1824. DOI: 10.1002/1873-3468.14104.

23. Maranatha D, Hasan H, Bakhtiar A, et al. Association of TNF- α , TGF- β 1, amphiregulin, IL-2, and EGFR WITH pulmonary fibrosis in COVID-19. *J Infect Public Health.* 2022 Aug 24;15(10):1072-1075. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.08.007.

References

1. Carvacho I, Piesche M. RGD-binding integrins and TGF- β in SARS-CoV-2 infections – novel targets to treat COVID-19 patients? *Clin Transl Immunology.* 2021 Mar 18;10(3):e1240. DOI: 10.1002/cti2.1240.

2. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 20;19(8):2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.

3. Thomas BJ, Kan-O K, Loveland KL, et al. In the Shadow of Fibrosis: Innate Immune Suppression Mediated by Transforming Growth Factor- β . *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016 Dec;55(6):759-766. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0248PS.

4. Vaz de Paula CB, Nagashima S, Liberalesso V, et al. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 24;23(1):168. DOI: 10.3390/ijms23010168.

5. Worthington JJ, Klementowicz JE, Travis MA. TGF β : a sleeping giant awoken by integrins. *Trends Biochem Sci.* 2011 Jan;36(1):47-54. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.08.002.

6. Denney L, Branchett W, Gregory LG, et al. Epithelial-derived TGF- β 1 acts as a pro-viral factor in the lung during influenza A infection. *Mucosal Immunol.* 2018 Mar;11(2):523-535. DOI: 10.1038/mi.2017.77.

7. Schultz-Cherry S, Hinshaw VS. Influenza virus neuraminidase activates latent transforming growth factor beta. *J Virol.* 1996 Dec;70(12):8624-9. DOI: 10.1128/JVI.70.12.8624-8629.1996.

8. Montalvo Villalba MC, Valdés Ramírez O, Muné Jiménez M, et al. Interferon gamma, TGF- β 1 and RANTES expression in upper airway samples from SARS-CoV-2 infected pa-

tients. *Clin Immunol.* 2020 Nov;220:108576. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108576.

9. Colarusso C, Maglio A, Terlizzi M, et al. Post-COVID-19 Patients Who Develop Lung Fibrotic-like Changes Have Lower Circulating Levels of IFN- β but Higher Levels of IL-1 α and TGF- β . *Biomedicines.* 2021 Dec 17;9(12):1931. DOI: 10.3390/biomedicines9121931.

10. Ferreira-Gomes M, Kruglov A, Durek P, et al. SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- β -dominated chronic immune response that does not target itself. *Nat Commun.* 2021 Mar 30;12(1):1961. DOI: 10.1038/s41467-021-22210-3.

11. Shen WX, Luo RC, Wang JQ, Chen ZS. Features of Cytokine Storm Identified by Distinguishing Clinical Manifestations in COVID-19. *Front Public Health.* 2021 May 24;9:671788. DOI: 10.3389/fpubh.2021.671788.

12. Matsumura S, Shibakusa T, Fujikawa T, et al. Increase in transforming growth factor-beta in the brain during infection is related to fever, not depression of spontaneous motor activity. *Neuroscience.* 2007;144(3):1133–1140. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.10.037.

13. Sheng J, Chen W, Zhu HJ. The immune suppressive function of transforming growth factor- β (TGF- β) in human diseases. *Growth Factors.* 2015;33(2):92–101. DOI: 10.3109/08977194.2015.1010645.

14. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- β blockade. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1954–1955. DOI: 10.7150/ijbs.46891.

15. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020 May 8;126(10):1456-1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

16. Han JS, Choi BS, Yang CW, Kim YS. Aldosterone-induced TGF- β 1 expression is regulated by mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in mesangial cells. *J Korean Med Sci.* 2009 Jan;24 Suppl(Suppl 1):S195-203. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S195.

17. Boumaza A, Gay L, Mezouar S., et al. Monocytes and macrophages, targets of SARS-CoV-2: the clue for Covid-19 immunoparalysis. Preprint at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.17.300996v1> 2020, (10.1101/2020.09.17.300996).

18. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF- β : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Jun 1;9(6):a022236. DOI: 10.1101/cshperspect.a022236.

19. O'Sullivan MJ, Mitchel JA, Mwase C, et al. In well-differentiated primary human bronchial epithelial cells, TGF- β 1 and TGF- β 2 induce expression of furin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021 Feb 1;320(2):L246-L253. DOI: 10.1152/ajplung.00423.2020.

20. Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, et al. The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 Patients. *Biomark Insights.* 2022 Nov 7;17:11772719221135443. DOI: 10.1177/11772719221135443.

21. Laloglu E., Alay H. Role of transforming growth factor-beta 1 and connective tissue growth factor levels in coronavirus disease-2019-related lung injury: A prospective, observational, cohort study. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2022;55:e06152021. DOI: 10.1590/0037-8682-0615-2021.

22. Wang EY, Chen H, Sun BQ, et al. Serum levels of the IgA isotype switch factor TGF- β 1 are elevated in patients with COVID-19. *FEBS Lett.* 2021 Jul;595(13):1819-1824. DOI: 10.1002/1873-3468.14104.

23. Maranatha D, Hasan H, Bakhtiar A, et al. Association of TNF- α , TGF- β 1, amphiregulin, IL-2, and EGFR WITH pulmonary fibrosis in COVID-19. *J Infect Public Health.* 2022 Aug 24;15(10):1072-1075. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.08.007.

Авторский коллектив:

Богомолова Ирина Кимовна — заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(3022)35-43-24 доб. 164, e-mail: bogomolova_ik@mail.ru

Перегоедова Валентина Николаевна — доцент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8(3022)35-43-24 доб. 164, e-mail: v.peregoedova@mail.ru