

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-28-8>

УДК 616.155.3-097.36:616.12-008.331.1:616-056.52:616.988:578.834]-06

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ LTB_4 ТА $IL-6$ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, НАДВАГОЮ ТА/АБО ОЖИРІННЯМ І В ПОЄДНАННІ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

Склярова О. Є., Грушка О. І., Соломенчук Т. М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим супутнім ураженням серед пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) і незалежно від інших чинників ризику погіршує її перебіг, що, очевидно, пов'язане з імунною активацією та запаленням за наявності АГ і надваги та/або ожиріння.

Мета роботи – дослідити вміст лейкотрієну B_4 (LTB_4) та інтерлейкіну 6 ($IL-6$) у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням і в поєднанні з COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 84 пацієнти: 1-ша група – 40 пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням, 2-га група – 44 особи з АГ, надвагою та/або ожирінням і COVID-19 з інтерстиційним ураженням легень. У групу контролю ввійшло 20 практично здорових добровольців. Усім особам проводили антропометричні, загальноклінічні, лабораторні, інструментальні дослідження, а також додатково визначали вміст LTB_4 та $IL-6$ у сироватці крові імуноферментним методом за ідентичними протоколами з наборами реактивів LTB_4 ELISA Kit і Human $IL-6$ SimpleStep ELISA Kit.

Результати. У пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням і COVID-19 встановлені суттєво вищі значення LTB_4 – 995 (767,5;1645) пг/мл, ніж у групі осіб з АГ і надвагою та/або ожирінням – 658,5 (433,5;858,75) пг/мл. Водночас відмічене суттєве зростання $IL-6$ у пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням ($7,36 \pm 0,79$ пг/мл) і за поєднання АГ, надваги та/або ожиріння з COVID-19 ($30,94 \pm 3,19$ пг/мл).

Висновки. Перебіг АГ у пацієнтів з надвагою та/або ожирінням супроводжується підвищеними значеннями LTB_4 та $IL-6$, що є наслідком впливу хронічного запалення. Зростання вмісту LTB_4 та $IL-6$ у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням і COVID-19, імовірно, є ознакою формування цитокінового шторму, причому рівень LTB_4 як хемоатрактанта нейтрофілів свідчить про більш важкий перебіг цієї коморбідної патології. Враховуючи важливу роль LTB_4 та $IL-6$ в патогенезі COVID-19, їх можна розглядати як фармакологічні мішені для зниження ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби і покращення прогнозу у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, COVID-19, LTB_4 , $IL-6$.

Вступ. За результатами різних метааналізів встановлено, що артеріальна гіпертензія, цукровий діабет II типу й інші серцево-судинні захворювання є чинниками тяжкого перебігу COVID-19 [6;15]. Встановлено, що АГ є найпоширенішим супутнім ураженням серед пацієнтів з COVID-19 і незалежно від інших чинників ризику погіршує перебіг коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, що, очевидно, пов'язане з імунною активацією та запаленням за наявності АГ [7; 16]. Проте чинники активації імунної системи за наявності АГ залишаються недостатньо вивченими.

І в цьому аспекті сьогодні недостатньо висвітлена роль лейкотрієна B_4 – одного з перших факторів, що провокує гіперімунну запальну відповідь у разі прогресування COVID-19. LTB_4 відомий як хемоатрактант для нейтрофілів і є ключовим медіатором запальних процесів, зокрема інфекційних хвороб, алергічних реакцій, аутоімунних захворювань і метаболічних порушень [2]. Крім того, LTB_4 , ймовірно, здійснює перенесення нейтрофілів у дихальні шляхи з подальшим виникненням запалення в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 [8].

Серед численних цитокінів велику увагу науковців привертає інтерлейкін – аутокринний, паракринний і гормоноподібний регулятор біологічних процесів, пов'язаних із системним

запаленням, метаболізмом і туморогенезом [1; 10]. Доведено, що збільшення концентрації ІЛ-6 асоціюється з тяжкістю перебігу COVID-19 і розвитком респіраторного дистрес-синдрому, із поширеністю ураження легень (більше ніж на 50%), потребою у штучній вентиляції легень, а також є предиктором розвитку дихальної недостатності [9; 11; 14]. За наявності АГ у пацієнтів з надвагою та/або ожиріння високі значення ІЛ-6 і С-реактивного білку (СРБ) прямо корелюють із ризиком тяжкого перебігу коронавірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2 [16].

Тому дослідження вмісту численних медіаторів, зокрема LTB_4 та ІЛ-6, за наявності АГ та COVID-19 у пацієнтів з надвагою та/або ожирінням дасть змогу більш детально дослідити механізми імунної відповіді за наявності цього коморбідного ураження.

Мета дослідження – дослідити вміст LTB_4 та ІЛ-6 у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням і в поєднанні з COVID-19.

Матеріали та методи. Дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, прийнятої у 1964 р. та переглянутої 59-ю Генеральною асамблеєю ВМА у 2008 р. Перед початком проведення обстеження всі пацієнти підписували добровільну згоду на участь у дослідженні, яку було затверджено комісією з етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 21.02.2022). Обстежено 84 пацієнти, які перебували на лікуванні в центрі терапії КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова»: 1-ша група – 40 пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням, 2-га група – 44 особи з АГ, надвагою та/або ожирінням й COVID-19 з інтерстиційним ураженням легень. У групу контролю ввійшло 20 практично здорових добровольців.

Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів. Індекс маси тіла (ІМТ) вираховували за формулою: маса тіла (кг)/зріст (м²). Діагноз COVID-19 підтверджували шляхом отримання позитивних результатів в аналізі змивів з рото- і носоглотки шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

Усім особам проводили антропометричні, загальноклінічні, лабораторні (загальний аналіз крові; біохімічний аналіз крові з дослідженням вмісту глюкози, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), креатиніну, сечовини, фібриногену, СРБ, феритину, D-димерів; ліпідограма з визначенням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), тригліцеридів), інструментальні (електрокардіографію, ехокардіографію, пульсоксиметрію, рентгенографію та комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної порожнини) дослідження. За даними комп'ютерної томографії знаходили типові зміни, характерні для ураження легень за наявності коронавірусної інфекції: картина «матового скла», що візуалізувалась у вигляді мультифокальних ділянок непрозорості легеневої тканини. LTB_4 та ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за ідентичними протоколами з наборами реактивів LTB_4 ELISA Kit і Human ІЛ-6 SimpleStep ELISA Kit.

Статистичну обробку результатів проведено з використанням ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel (2010) і GraphPad Prism 8.0. Результати представлені у вигляді середніх величин і похибки середнього ($M \pm m$) для параметрів із правильним розподілом і медіани та центилей – для неправильного розподілу. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили з використанням ANOVA за Краскелом – Уолісом, а також визначали коефіцієнт кореляції Спірмена. Різницю між показниками вважали статистично достовірними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній показник віку поміж пацієнтів другої групи був суттєво більшим ($p < 0,01$) через тенденцію до розвитку більш тяжких форм коро-

навірусної хвороби та зростанням потреби у госпіталізації (табл. 1). Середній показник ІМТ в обох групах свідчив про наявність у пацієнтів з АГ надваги та/або ожиріння. Сатурація була достовірно нижчою у 2-й групі пацієнтів ($p < 0,01$), тоді як частота серцевих скорочень (ЧСС) та температура тіла були вищими ($p < 0,01$) порівняно з особами 1-ї групи. Середні показники артеріального тиску (АТ) були статистично достовірно вищі у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням у поєднанні з COVID-19. Крім того, у 21 пацієнта 2-ї групи (47,73%) спостерігали неконтрольовані коливання систолічного АТ від 150 до 240 мм рт. ст.

Таблиця 1

Результати клінічного обстеження пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Групи	Контроль, n = 20	Група 1, пацієнти з АГ, надвагою та/або ожирінням (n = 40)	Група 2, пацієнти АГ, надвагою та/або ожирінням і COVID- 19 (n = 44)	p
Вік, років		36,15 ± 2,02	41,28 ± 1,08	58,02 ± 1,40	$p_{к-1} < 0,05$ $p_{к-2} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
ІМТ, кг/м ²		24,30 ± 0,73	29,09 ± 0,75	31,01 ± 0,93	$p_{к-1} < 0,05$ $p_{к-2} < 0,01$ $p_{1-2} > 0,05$
SpO ₂ , %		98,05 ± 0,17	97,72 ± 1,04	88,95 ± 0,75	$p_{к-1} > 0,05$ $p_{к-2} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
Систолічний АТ, мм рт. ст.		121,25 ± 2,83	141,13 ± 3,53	160,11 ± 5,55	$p_{к-1} < 0,05$ $p_{к-2} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
Діастолічний АТ, мм рт. ст.		77,25 ± 2,22	87,25 ± 2,23	92,27 ± 2,56	$p_{к-1} < 0,05$ $p_{к-2} < 0,01$ $p_{1-2} > 0,01$
ЧСС, ударів/хв		71,15 ± 2,03	78,56 ± 1,69	90,23 ± 1,68	$p_{к-1} < 0,05$ $p_{к-2} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
Температура тіла, °С		36,60 ± 0,10	36,60 ± 0,10	37,98 ± 0,12	$p_{к-1} > 0,05$ $p_{к-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

За результатами лабораторного обстеження встановлене суттєве зниження концентрації гемоглобіну, підвищення ШОЕ, рівня глюкози, фібриногену, СРБ, феритину, D-димерів у осіб з АГ і надвагою та/або ожирінням і COVID-19, що, ймовірно, зумовлено наявністю запалення, яке супроводжується виділенням великої кількості прозапальних медіаторів і мультиорганним ураженням за наявності коронавірусної інфекції (табл. 2). Водночас незначно підвищений вміст лейкоцитів серед пацієнтів другої групи можна пояснити тим фактом, що в цьому дослідженні понад половини осіб з COVID-19 мали нормальну або знижену кількість лейкоцитів, що відповідає основній характеристиці нової коронавірусної пневмонії [7; 16]. Концентрація глюкози в крові була достовірно вищою у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$), що, можливо, обумовлено особливостями лікування інфекційної патології. Під час порівняння показників ліпідограми не встановлено міжгрупової (між 1-ю і 2-ю групами) статистично суттєвої різниці між результатами обстеження, проте середні значення загального холестерину, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ і тригліцеридів були в межах граничних значень, що обумовлене застосуванням статинів у пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням обох груп.

Таблиця 2

Дані результатів лабораторного обстеження пацієнтів обох груп

Показники	Групи Контроль, n = 20	Група 1, пацієнти з АГ, надвагою та/або ожирінням (n = 40)	Група 2, пацієнти з АГ, надвагою та/або ожирінням й COVID -19 (n = 44)	Р
Гемоглобін, г/л	145,36 ± 4,24	148,82 ± 2,59	137,25 ± 2,89	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1,2} < 0,01$
Еритроцити, × 10 ¹² /л	4,65 ± 0,08	4,68 ± 0,10	4,58 ± 0,11	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} > 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$
ШОЕ, мм/год	10,51 ± 0,92	6,0 (4,0; 10,0)	30 (22,0; 40,0)	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} < 0,01$ $p_{1,2} < 0,01$
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	5,65 ± 1,22	7,07 ± 0,34	7,35 (5,4; 8,9)	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} > 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,63 ± 0,33	5,47 ± 0,23	5,7 (4,77; 6,7)	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1,2} < 0,05$
АЛТ, од/л	17,06 ± 1,84	26,1 (17,93; 34,7)	32,1 (20,6; 53,9)	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$
АСТ, од/л	23,97 ± 2,78	22,6 (20,75 32,5)	28 (20,2; 41,0)	$p_{K-1} > 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$
Креатинін, мкмоль/л	77,96 ± 2,49	93,0 (82,0;104,25)	99,85 ± 3,08	$p_{K-1} < 0,01$ $p_{K-2} < 0,01$ $p_{1,2} > 0,05$
Сечовина, ммоль/л	4,57 ± 0,73	6,8 (5,12; 7,87)	7,2 (5,5; 8,3)	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$
Холестерин загальний, ммоль/л	4,34 ± 0,08	6,15 ± 0,10	6,57 ± 0,11	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,85 ± 0,05	1,18 ± 0,05	1,08 ± 0,04	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,83 ± 0,06	3,92 ± 0,09	4,14 ± 0,10	$p_{K-1} < 0,05$ $p_{K-2} < 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$
Тригліцериди, ммоль/л	1,31 ± 0,05	1,85 ± 0,07	2,01 ± 0,06	$p_{K-1} < 0,01$ $p_{K-2} < 0,01$ $p_{1,2} > 0,05$
Фібриноген, г/л	3,43 ± 0,76	4,67 (3,75; 5,68)	5,69 ± 0,26	$p_{K-1} < 0,01$ $p_{K-2} < 0,01$ $p_{1,2} < 0,05$
СРБ, мг/л	1,87 ± 0,04	11,5 (6,6; 16,0)	36,0 (21,25; 74,0)	$p_{K-1} < 0,01$ $p_{K-2} < 0,01$ $p_{1,2} < 0,01$
Феритин, мкг/л	66,12 ± 5,16	98,79 ± 8,93	568,26 ± 27,97	$p_{K-1} < 0,01$ $p_{K-2} < 0,01$ $p_{1,2} < 0,01$
D-димери, мг/л	0,22 ± 0,01	0,88 ± 0,02	18,57 ± 3,74	$p_{K-1} < 0,01$ $p_{K-2} < 0,01$ $p_{1,2} < 0,01$

У пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням спостерігалися суттєво вищі значення LTB_4 – 658,5 (433,5; 858,75) пг/мл за порівняння з показниками контрольної групи – 405 (221; 645) пг/мл. Також доведено, що вміст LTB_4 достовірно збільшувався за наявності коронавірусної інфекції (995 (767,5; 1645) пг/мл), що опосередковано свідчить про вираженість запального процесу в легеневій тканині (рис. 1). Варто зазначити, що у 21 (47,7%) пацієнта 2-ї групи рівень LTB_4 перевищував медіанне значення (995 пг/мл), що є наслідком тяжкого перебігу коронавірусної інфекції.

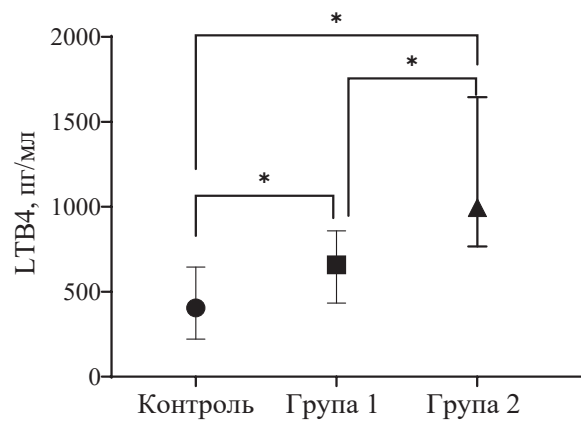


Рис. 1. Порівняльний вміст LTB_4 у групі контролю, пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням (група 1), пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням й COVID-19 (група 2)

Примітка: * – $p < 0,01$.

Під час дослідження кореляційних зв'язків у пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням встановлені позитивні асоціації між показниками LTB_4 та ІМТ ($r = 0,336$; $p < 0,05$), вмістом лейкоцитів ($r = 0,262$; $p < 0,05$), концентрацією глюкози крові ($r = 0,355$; $p < 0,05$), сечовини ($r = 0,326$; $p < 0,05$) на фоні оберненої кореляції з ХС-ЛПВЩ ($r = -0,390$; $p < 0,01$), що підтверджує стимулюючий вплив хронічного запалення (за наявності АГ, ожиріння, дисліпідемії) на продукцію LTB_4 [13]. Водночас у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням і COVID-19 високі показники LTB_4 асоціювалися із зниженими показниками сатурації ($r = -0,483$; $p < 0,01$), лейкоцитів крові ($r = -0,247$; $p < 0,05$), феритину ($r = -0,282$; $p < 0,05$) на фоні прямої асоціації з рівнем СРБ ($r = 0,285$; $p < 0,05$) та глюкози крові ($r = 0,431$; $p < 0,01$). Слід зазначити, що аномальна продукція LTB_4 у пацієнтів з COVID-19 на фоні АГ і надваги та/або ожиріння супроводжується гіперпродукцією ІЛ-6, що підтверджується суттєвим позитивним кореляційним зв'язком між їх показниками ($r = 0,487$; $p < 0,01$) й узгоджується із даними інших авторів щодо стимулюючого впливу LTB_4 на продукцію запальних цитокінів (зокрема, ІЛ-6) з подальшим посиленням запальної відповіді за наявності COVID-19 [4].

При дослідженні показників ІЛ-6, відмічене суттєве зростання ІЛ-6 у пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням ($7,36 \pm 0,79$ пг/мл) і при поєднанні АГ, надваги та/або ожиріння з COVID-19 ($30,94 \pm 3,19$ пг/мл), що відображено на рисунку 2.

Такі зміни показників ІЛ-6 у пацієнтів першої групи можна пояснити старшим віком обстежених осіб з АГ, наявністю надваги та/або ожиріння, хронічного запалення низької інтенсивності, що узгоджується із результатами інших авторів щодо ролі цього прозапального цитокіну у розвитку АГ [12]. На додаток, високий вміст ІЛ-6 у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням й COVID-19 підтверджує роль SARS-CoV-2 в індукції секреції цього цитокіну [4].

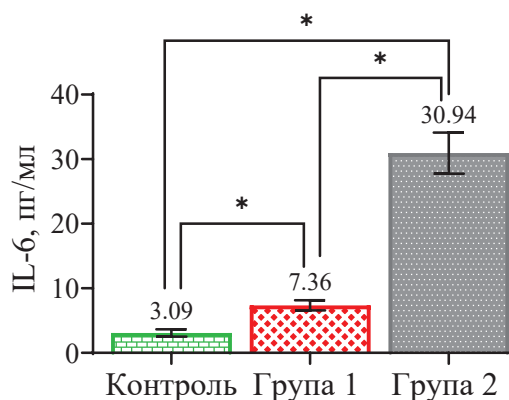


Рис. 2. Порівняльний вміст ІЛ-6 у групі контролю, пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням (група 1), пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням й COVID-19 (група 2)

Крім того, у пацієнтів з АГ і надвагою та/або ожирінням, відмічені суттєві позитивні кореляційні зв'язки між показниками ІЛ-6 і АЛТ ($r=0,263$; $p<0,05$), ХС-ЛПНЩ ($r=0,246$; $p<0,05$), СРБ ($r=0,285$; $p<0,05$), що може бути результатом впливу запалення низької інтенсивності за наявності надваги та/або ожиріння у пацієнтів з АГ [3]. Варто зазначити, що у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням й COVID-19 встановлена обернена кореляція між показниками ІЛ-6 та SpO_2 ($r=-0,276$; $p<0,05$) і лейкоцитів ($r=-0,269$; $p<0,05$) на фоні позитивних кореляційних зв'язків із вмістом АЛТ ($r=0,453$; $p<0,01$), СРБ ($r=0,388$; $p<0,01$), D-димерів ($r=0,281$; $p<0,05$), феритину ($r=0,359$; $p<0,01$), фібриногену ($r=0,288$; $p<0,05$), що обумовлене цитокіновим штормом та масивним ураженням легеневої тканини при коронавірусній хворобі. Окрім того, імунна відповідь при COVID-19 супроводжується гіперферитинемією, що може призводити до ураження гепатоцитів печінки і асоціюватися із несприятливим клінічним перебігом коронавірусної хвороби [5].

Висновки:

1. Перебіг АГ у пацієнтів з надвагою та/або ожирінням супроводжується підвищеними значеннями LTB_4 та ІЛ-6, що є наслідком впливу хронічного запалення.
2. Зростання вмісту LTB_4 та ІЛ-6 у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням й COVID-19, ймовірно, є ознакою формування цитокінового шторму, причому рівень LTB_4 як хемоатрактанта нейтрофілів, свідчить про більш важкий перебіг даної коморбідної патології.
3. Враховуючи важливу роль LTB_4 та ІЛ-6 в патогенезі COVID-19, їх можна розглядати як фармакологічні мішені для зниження ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби і покращення прогнозу у пацієнтів з АГ, надвагою та/або ожирінням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Самчук О.О., Склярєва О.Є., Бочар О.М., Магійович С.Р., Кобилінська Л.І., Бочар В.Т., Склярєв Є.Я. Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з коронавірусною хворобою. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2022. Т. 94, № 1-2. С. 38-43. DOI: <https://doi.org/10.25040/escpb2022.01-02.038>.
2. Склярєва О.Є., Покровська Н.К., Грушка О.І., Склярєв Є.Я. Рівень лейкотрієну B_4 у хворих на артеріальну гіпертензію та коронавірусну хворобу. *Медицина наука України*. 2022. Т. 18, № 1. С. 3-7. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2022.01>.
3. Akbar A.N., Gilroy D.W. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*. 2020. Vol. 369, № 6501. P. 256-257. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb0762>.
4. Citron F., Perelli L., Deem A.K., Genovese G., Viale A. Leukotrienes, a potential target for Covid-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020. Vol. 161:102174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102174>.

5. Dufrusine B., Valentinuzzi S., Bibbò S. et al. Iron Dyshomeostasis in COVID-19: Biomarkers Reveal a Functional Link to 5-Lipoxygenase Activation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 1. P. 15. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010015>.
6. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy *JAMA*. 2020. Vol. 323, № 16. P. 1574-1581. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, № 18. P. 1708-1720. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
8. He R., Chen Y., Cai Q. The role of the LTB4-BLT1 axis in health and disease *Pharmacol Res*. 2020. Vol. 158:104857. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104857>.
9. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, № 1. P. 128-36.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>.
10. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021. Vol. 33, № 3. P. 127-148. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>.
11. 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. Vol. 12, № 7. e12421. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012421>.
12. Oluboyo A.O., Okoro C.M., Ekpo V.E., Oluboyo B.O. Assessment of interleukins 1 and 6 in hypertensive subjects. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 13, № 6. P. 2513-2520. DOI: <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v13i6.7>.
13. Sasaki F., Yokomizo T. The leukotriene receptors as therapeutic targets of inflammatory diseases, *International Immunology*, 2019. Vol. 31, Issue 9. P. 607-615. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz044>.
14. Wang W., Liu X., Wu S. et al. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. *J Infect Dis*. 2020. Vol. 222, № 9. P. 1444-1451. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa387>.
15. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10229. P. 1054-1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
16. Zhu Z., Cai T., Fan L. et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020. Vol. 95. P. 332-339. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>.

REFERENCES

1. Samchuk, O.O., Sklyarova, O.Ie., Bochar, O.M., Mahiiiovych, S.R., Kobylinska, L.I., Bochar, V.T., Sklyarov, Ye.Ia. (2022). Riven IL-6 u patsiiientiv z arterialnoiu hipertenziieiu u poiednanni z koronavirusnoiu khvoroboiu [IL-6 levels in patients with hypertension in combination with coronavirus disease]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologhiia i biokhimiia – Experimental and clinical physiology and biochemistry*, 94(1-2), 38-43. <https://doi.org/10.25040/ecpb2022.01-02.038> [in Ukrainian].
2. Sklyarova, O.Ie., Pokrovska, N.K., Hrushka, O.I., Sklyarov, Ye.Ia. (2022). Riven leukotrienu B4 u khvorykh na arterialnu hipertenziiu ta koronavirusnu khvorobu [The level of leukotriene B4 in patients with arterial hypertension and coronavirus disease]. *Medychna nauka Ukrainy – Medical science of Ukraine*, 18(1), 3-7. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2022.01> [in Ukrainian].
3. Akbar, A.N., & Gilroy, D.W. (2020). Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*, 369(6501), 256-257. <https://doi.org/10.1126/science.abb0762>.
4. Citron, F., Perelli, L., Deem, A.K., Genovese, G., & Viale, A. (2020). Leukotrienes, a potential target for Covid-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 161, 102174. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102174>.
5. Dufrusine, B., Valentinuzzi, S., Bibbò, S., Damiani, V., Lanuti, P., Pieragostino, D., Del Boccio, P., D'Alessandro, E., Rabottini, A., Berghella, A., Allocati, N., Falasca, K., Ucciferri, C., Mucedola, F., Di Perna, M., Martino, L., Vecchiet, J., De Laurenzi, V., & Dainese, E. (2022). Iron Dyshomeostasis in COVID-19: Biomarkers Reveal a Functional Link to 5-Lipoxygenase Activation. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 15. <https://doi.org/10.3390/ijms24010015>.

6. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., Cecconi, M., ... COVID-19 Lombardy ICU Network (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
7. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
8. He, R., Chen, Y., & Cai, Q. (2020). The role of the LTB₄-BLT1 axis in health and disease. *Pharmacological research*, 158, 104857. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104857>.
9. Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., Hellmuth, J. C., von Bergwelt-Baildon, M., Klein, M., & Weinberger, T. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(1), 128–136.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>.
10. Hirano T. (2021). IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International immunology*, 33(3), 127–148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>.
11. Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., Ma, H., Li, Z., Zhang, J., Cheng, J., Zhang, X., Zhao, Y., Xia, Z., Zhang, L., Wu, G., & Yi, J. (2020). The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO molecular medicine*, 12(7), e12421. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012421>.
12. Oluboyo, A.O., Okoro, C.M., Ekpo, V.E., & Oluboyo, B.O. (2019). Assessment of interleukins 1 and 6 in hypertensive subjects. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 13(6), 2513-2520. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v13i6.7>.
13. Sasaki, F., & Yokomizo, T. (2019). The leukotriene receptors as therapeutic targets of inflammatory diseases. *International immunology*, 31(9), 607–615. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz044>.
14. Wang, W., Liu, X., Wu, S., Chen, S., Li, Y., Nong, L., Lie, P., Huang, L., Cheng, L., Lin, Y., & He, J. (2020). Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. *The Journal of infectious diseases*, 222(9), 1444–1451. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa387>.
15. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
16. Zhu, Z., Cai, T., Fan, L., Lou, K., Hua, X., Huang, Z., & Gao, G. (2020). Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 95, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>.

**DIAGNOSTIC VALUE OF LTB₄ AND IL-6 DETERMINATION IN PATIENTS
WITH HYPERTENSION, OVERWEIGHT AND/OR OBESITY
AND IN COMBINATION WITH CORONAVIRUS DISEASE**

Sklyarova O.E., Grushka O.I., Solomenchuk T.M.

Abstract. Arterial hypertension (AH) is the most common comorbidity among patients with coronavirus disease (COVID-19) and, regardless of other risk factors, worsens its course, which is apparently associated with immune activation and inflammation in the presence of AH and overweight and/or obesity.

The aim of the study was to investigate the content of leukotriene B₄ (LTB₄) and interleukin 6 (IL-6) in patients with AH, overweight and/or obesity and in combination with COVID-19.

Materials and methods. We examined 84 patients: group 1 - 40 patients with AH, overweight and/or obesity, group 2 - 44 patients with AH, overweight and/or obesity and COVID-19 with interstitial lung damage. The control group consisted of 20 practically healthy volunteers. All patients underwent anthropometric, general clinical, laboratory, instrumental studies, and additionally determined the content of LTB_4 and IL-6 in serum by enzyme-linked immunosorbent assay using identical protocols with LTB_4 ELISA Kit and Human IL-6 SimpleStep ELISA Kit.

Results. Patients with AH and overweight and/or obesity and COVID-19 had significantly higher LTB_4 values 995 (767.5; 1645) pg/ml than in the group of patients with AH and overweight and/or obesity – 658.5 (433.5; 858.75) pg/ml. Meanwhile, there was a significant growth of IL-6 in patients with AH and overweight and/or obesity (7.36 ± 0.79 pg/ml) and in the combination of AH, overweight and/or obesity with COVID-19 (30.94 ± 3.19 pg/ml).

Conclusions. The course of AH in patients with overweight and/or obesity is accompanied by elevated values of LTB_4 and IL-6, which is a consequence of chronic inflammation. Increased levels of LTB_4 and IL-6 in patients with AH, overweight and/or obesity, and COVID-19 are likely to be a sign of a cytokine storm, with LTB_4 levels as a neutrophil chemoattractant indicating a more serious course of this comorbid pathology. Given the important role of LTB_4 and IL-6 in the pathogenesis of COVID-19, they can be considered as pharmacological targets to reduce the risk of severe coronavirus disease and improve the prognosis in patients with AH, overweight and/or obesity.

Key words: arterial hypertension, obesity, COVID-19, LTB_4 , IL-6.

СклярOVA Олена Євгенівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3667-6304>

Грушка Оксана Іванівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-5281>

Соломенчук Тетяна Миколаївна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6153-0457>

Надійшла до редакції 20.09.2024