БИОМАРКЕРЫ В СЛЮНЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ COVID-19: ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ПРОФИЛЯ И ЦИТОКИНОВОЙ АКТИВНОСТИ



Юсупалиходжаева Саодат Хамидуллаевна¹, Усмонов Бахтиёржон Аробиддин угли²

- 1 Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент;
- 2 Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан

СОУІД-19 КЕЧИШИНИ БАШОРАТЛАШ УЧУН СЎЛИКДАГИ БИОМАРКЕРЛАР: ХУЖАЙРА ПРОФИЛИ ВА СИТОКИН ФАОЛЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Юсупалиходжаева Саодат Хамидуллаевна¹, Усмонов Бахтиёржон Аробиддин ўғли²

- 1 Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;
- 2 Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.

BIOMARKERS IN SALIVA FOR PREDICTING THE COURSE OF COVID-19: A STUDY OF CELLULAR PROFILE AND CYTOKINE ACTIVITY

Yusupalikhodjaeva Saodat Khamidullaevna¹, Usmonov Bahtiyorjon Arobidin ugli²

- 1 Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent;
- 2 Andijan state medical institute, Republic of Uzbekistan, Andijan

e-mail: info@tdsi.uz

Резюме. Ушбу тадқиқотда касалликнинг кечишини башорат қилиш учун COVID-19 билан касалланган беморларнинг сўлагидаги биомаркерларни бахолади. Сўлак намуналарида хужайра таркиби ва цитокин даражаси тахлил қилинди. Аниқланишича, COVID-19 хасталигида хужайра профилининг хусусиятлари ва яллигланишга қарши цитокинлар IL-6 ва TNF-а кўпайиши назорат гурухига нисбатан кузатилган. Касалликнинг ривожланиши билан боглиқ биомаркерларнинг ташхисий чегара қийматлари аниқланди. Натижалар шуни кўрсатадики, сўлак биомаркерини тахлил қилиш COVID-19 билан касалланган беморларнинг башоратини бахолаш учун истиқболли ноинвазив ёндашув бўлиб хизмат қилиши ва хавфни стратификация қилиш ва бошқарувни танлаш учун ишлатилиши мумкин.

Калит сўзлар: сўлак, биомаркерлар, цитокинлар, COVID-19.

Abstract. This study evaluated biomarkers in the saliva of patients with COVID-19 to predict the course of the disease. The cellular composition and cytokine levels in saliva samples were analyzed. It was found that the course of COVID-19 showed peculiarities in the cellular profile and an increase in the pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF-a compared to the control group. Diagnostic threshold values of biomarkers associated with the development of the course were determined. The results suggest that analysis of biomarkers in saliva may serve as a promising non-invasive approach to assess the prognosis of patients with COVID-19 and be used for risk stratification and selection of management tactics.

Keywords: saliva, biomarkers, cytokines, COVID-19.

Актуальность. Пандемия COVID-19 стала серьезной глобальной проблемой здравоохранения, и поиск надежных и доступных методов мониторинга течения заболевания имеет важное значение. Слюна как биологический образец представляет интерес в качестве источника различных биомаркеров для COVID-19 оценки состояния пациентов c исследовании [1,8,12,15,23,26]. В ЭТОМ проанализировали клеточный и цитокиновый профиль смешанной слюны с целью выявления потенциальных предикторов тяжести и прогноза COVID-19.

Многие исследования показывают, нейтрофилы играют существенную роль в патогенезе COVID-19. Изначально нейтрофилы

рассматривались в качестве ключевых участников иммунного ответа на вирусные инфекции. Однако накапливаются свидетельства того, что при COVID-19 нейтрофилы могут играть как позитивную, так и негативную роль в развитии заболевания [2,1318,21].

Ряд исследований продемонстрировал, что при вирусных инфекциях, в том числе при заражении клеток печени вирусом оспы и при ВИЧ-инфекции, наблюдается значительное накопление и активация нейтрофилов [5,20,21,22]. Это может приводить как к ограничению распространения вируса за фагоцитоза высвобождения антимикробных пептидов, так и к усилению повреждения тканей из-за избыточной дегрануляции образования

нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Таким образом, роль нейтрофилов варьирует в зависимости от специфики вируса [19,21,25].

В случае SARS-CoV-2 также наблюдается значительная активация и накопление нейтрофилов, что ассоциировано с тяжелым течением COVID-19. Предполагается, что это может быть связано с несколькими механизмами [4,6,11,16,17]:

- 1. Возможность прямой инфекции нейтрофилов SARS-CoV-2. Нейтрофилы экспрессируют рецептор АСЕ2, используемый вирусом для проникновения в клетки. Инфицирование может нарушать функции нейтрофилов [3,19,24].
- 2. Активация нейтрофилов провоспалительными медиаторами. Высокие уровни цитокинов, таких как IL-6, IL-8, TNF, G-CSF, характерные для тяжелого COVID-19, могут приводить к избыточной активации нейтрофилов, дегрануляции и выбросу NET [1,3,7,9].
- 3. Взаимодействие нейтрофилов с тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Это может способствовать развитию тромботических осложнений, наблюдаемых при COVID-19 [9,14].
- 4. Повреждение эндотелия сосудов легких. Обнаружение SARS-CoV-2 в эндотелии может приводить к повреждению, которое в сочетании с нейтрофил-ассоциированным воспалением усугубляет патологический процесс.

Нейтрофилы способствуют активации каскада свертывания за счет высвобождения провоспалительных медиаторов, в условиях цитокинового шторма. Кроме того, нейтрофилы могут напрямую стимулировать тромбообразование, высвобождая тканевой фактор, внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток (NETs) и протеолитические ферменты [16,20].

Гистоны, высвобождаемые из NETs, индуцируют агрегацию тромбоцитов, активацию тромбина и формирование фибриновых сгустков. Ингибирование образования NETs предотвращает развитие тромботических осложнений в экспериментальных моделях [7,10,11,15,16].

Таким образом, нейтрофилы могут быть вовлечены в развитие тяжелых осложнений COVID-19, однако их точная роль требует дальнейшего изучения. активности нейтрофилов Модуляция представлять собой перспективный терапевтический подход при данном заболевании. При COVID-19 нейтрофилы занимают двойственную роль - они участвуют как в защите организма, так и в развитии повреждающего воспаления. Понимание этого баланса и возможностей направленной модуляции функций может нейтрофилов быть ключом совершенствованию терапевтических подходов при COVID-19. Взвешенный, контролируемый ответ нейтрофилов, вероятно, является важным компонентом оптимального противовирусного иммунитета.

Цель исследования: исследовать клеточный и цитокиновый профиль смешанной слюны с целью выявления потенциальных биомаркеров, позволяющих прогнозировать течения и исход COVID-19.

Материалы и методы исследования. Исследование было выполнено на базе республиканской специализированной инфекционной

клиники Зангиота № 1, а также на кафедре пропедевтики терапевтической стоматологии ТГСИ и АГМИ в период с 2021 по 2023 годы. В исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет и старше с подтвержденным диагнозом COVID-19. Все участники подписали информированное согласие на участие. Пациенты были разделены на две группы: основную группу (n=50), состоящую из пациентов с сопутствующими стоматологическими заболеваниями, и контрольную группу (n=30), включающую пациентов без стоматологической патологии. У обследуемых были подтверждены наличие COVID-19 с помощью положительных ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 и обнаружения антигена или антител к SARS-CoV-2 в их крови.

Для измерения уровня цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-а и ИЛ-8 до и после лечения использовались наборы для иммуноферментного анализа методом твердофазного иммуноферментного анализа, способные количественно определить эти цитокины в слюне.

Мазки слюны изучали из осадков центрифугата слюны, взятой из полости рта у больных. После тщательного трехкратного полоскания полости рта изотоническим раствором хлорида натрия, из подъязычной области собирали 10 мл жидкого содержимого полости рта в центрифужную пробирку. Данный образец центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 минут. Затем аккуратно отбирали осадок и готовили из него мазки по стандартной методике.

После высушивания и фиксации мазков в парах спирта в течение 2 часов при комнатной температуре, препараты окрашивали краской GIENSA. Окрашенные мазки изучали под световым микроскопом (Leika). В каждом препарате оценивали клеточный состав и подсчитывали количество клеток различных типов. Подсчет клеток проводили не менее, чем в пяти полях зрения каждого мазка (при увеличении 100х). Общее число подсчитанных клеток в каждом препарате составляло не менее 100. От каждого обследованного пациента исследовали 3 мазка

Полученные данные по количеству клеток различных типов суммировали и рассчитывали значения ошибкой средней. средние c статистической обработке использовали методики параметрической (средняя величина, ошибка средней величины М+т, коэффициент Стьюдента, вероятность P) непараметрической обработки различий результатов. При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу Excel для Microsoft.

Результаты и обсуждения. Пациенты с COVIDпродемонстрировали значительные изменения клеточного состава и цитокинового профиля слюны по сравнению с контрольной группой. Отмечено увеличение доли нейтрофилов, снижение содержания лимфоцитов и повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 β) и хемокина (IL-8). Выраженность этих сдвигов коррелировала с тяжестью течения COVID-19. Наиболее информативными предикторами неблагоприятного прогноза были высокие уровни IL-6, IL-8 и снижение доли лимфоцитов в слюне.

Повышение уровня нейтрофилов является характерной реакцией на развитие острого воспаления и инфекционного процесса. Нейтрофилы - первые клетки, мобилизуемые для борьбы с патогеном. При обследовании больных в основной группе в соотношении к контрольной группе количество нейтрофилов было увеличенно на 4,57 лимфоциты на 6,91 раза, диспропорция между клетками врожденного (нейтрофилы) и адаптивного (лимфоциты) иммунитета указывает на развитие системного воспалительного ответа и иммунного лисбаланса при COVID-19. Полавление лимфоцитарного способствовать звена может прогрессированию заболевания и неблагоприятному прогнозу.

Также было увеличен числа десквамированных эпителиальных клеток на 2,13 раза указывающий на воспаление и повреждение слизистой оболочки ротовой полости, глотки и верхних дыхательных путей. Это является одним из характерных проявлений COVID-19, при котором SARS-CoV-2 вызывает прямое повреждение клеток эпителия (табл. 1).

Увеличение количества голых ядер (клеточный в слюне косвенно свидетельствует повышенном уровне клеточной гибели, что характерно COVID-19 ассоциированных поражений. Высвобождение клеточных компонентов индушировать дальнейшее воспаление и повреждение тканей.

Таким образом, комплексная опенка изменений клеточного состава слюны при COVID-19 отражает дисбаланс в системе иммунитета, выраженность воспалительной реакции и степень повреждения тканей. Эти данные могут служить основой для разработки неинвазивных биомаркеров прогнозирования тяжести течения заболевания.

Существенные различия отмечались в средних значениях всех показателей-ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-1, α- интерферон, ΦΗО-а в основной группе в смешанной слюне против контрольной (в pg /ml) (P < 0.05) (табл. 2).

Интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ΦΗΟ-α) и ИЛ-8 - все эти показатели были

выбраны для оценки воспалительного процесса в пародонтальных тканях. Каждый из них играет важную роль в развитии и регуляции воспалительной реакции.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) играет ключевую роль в процессах локального воспаления. Он активирует Тклетки и регулирует синтез других провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6, в свою очередь, является основным стимулятором пролиферации В-лимфоцитов и участвует в завершении воспалительной реакции.

Данные цитокины взаимосвязаны и оказывают комплексное влияние на развитие и течение воспалительных процессов в организме. Активация ИЛ-1 запускает каскад реакций, приводящих к пролиферации и дифференцировке иммунных клеток, а также индукции синтеза других провоспалительных медиаторов. Ключевая роль ИЛ-6 заключается в стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов, что способствует формированию гуморального иммунного ответа и завершению воспалительной реакции.

ФНО-а также является важным регулятором воспалительного ответа и играет роль в активации иммунной системы. Он является индуктором воспаления и имеет влияние на врожденный иммунитет.

ИЛ-8 отвечает за рекрутирование и активацию нейтрофилов - важных клеток воспаления. Он играет важную роль в защите организма и привлекает нейтрофилы в очаг воспаления для борьбы с инфекцией.

Выбор этих показателей основан на их специфической роли в развитии и регуляции воспалительного процесса в пародонтальных тканях. Они помогают оценить активность воспаления, стадию и характер заболевания пародонта, а также могут быть использованы для прогнозирования прогрессирования и эффективности лечения.

У пациентов с сочетанием COVID-19 и хронического пародонтита средней степени тяжести наблюдалось статистически значимое повышение провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой: уровень IL-6 составил в основной группе 22,51±4,44 пг/мл, против 12,33±0,2 пг/мл в контроле (p<0,005).

Таблица 1. Анализ клеточного состава смешанной слюны у пациентов с COVID-19 до лечения

№	Клетки	Контрольная группа(здоровые)	Основная группа (до лечения)
1	Нейтрофилы	9,7±2,3	$44,4 \pm 1,4$
2	Лимфоциты	3,7±1,2	25,57±3,31
3	Эпителий	38±8,3	$81,0 \pm 3,7$
4	Эритроциты	1,3±0,3	9,86±1,11
5	Голые ядра	0,3±0,1	5,07±1,91
6	Фибробласты	0,7±0,3	$0,86\pm0,1$

Таблица 2. Концентрация интерлейкинов в группах сравнения до лечения в смешанной слюне (в pg /ml)

$N_{\underline{0}}$	показатели	контрольная	основная группа
1	IL -6	12,33±0,2	22,51±4,44
2	IL -8	14,04±0,2	22,44±1,08
3	IL -2	8,28±0,19	13,18±0,91
4	IL -1	6,1±0,2	12,77±2,77
5	α- интерферон	8,4±0,22	13,76±2,39
6	α -ФНО	15,6±0,21	21,48±2,01

Примечание: - P<0,05 по отношению к контрольной группе

Средние значения цитокинов ротовой жидкости у больных основной группы достоверно превышали (P<0,05) контроль: провоспалительные IL -8 - 1,58 (P \leq 0,05) раза (P \leq 0,05); IL -2 - 1,6 (P \leq 0,05) раза (P \leq 0,05); IL -1 - 2,09 (P \leq 0,05) раза (P \leq 0,05) (Таблица 2).

Концентрация ФНО- α достигала в основной группе 21,48±2,01 пг/мл в то время как в группе контроля она была 15,6±0,21пг/мл (P \leq 0,05).

Содержание ИФН- α увеличивалось до 13,76±2,39 пг/мл по сравнению с 8,4±0,22 пг/мл в контрольной группе (Р≤0,05).

Полученные результаты демонстрируют, что сочетание COVID-19 и хронического пародонтита приводит к выраженной провоспалительной реакции, характеризующейся значительным повышением ключевых цитокинов - IL-6, ФНО-а и ИФН-а.

Избыточная продукция IL-6 отражает системное воспаление, характерное для тяжелого течения COVID-19, и способствует прогрессированию пародонтита. ФНО- α является ключевым медиатором воспаления, играющим важную роль в патогенезе как коронавирусной инфекции, так и заболеваний пародонта. Увеличение уровня ИФН- α обусловлено противовирусным ответом организма на SARS-CoV-2.

Полученные данные демонстрируют, что анализ клеточного и цитокинового состава слюны может служить основой для разработки неинвазивных биомаркеров прогнозирования течения COVID-19. Выявленные изменения отражают системное воспаление, дисбаланс иммунного ответа и развитие легочных повреждений при тяжелом COVID-19. Дальнейшие исследования позволят уточнить диагностическую и прогностическую ценность данных биомаркеров слюны и их роль в мониторинге заболевания.

Выводы. Комплексный анализ клеточного состава и цитокинового профиля смешанной слюны демонстрирует высокий потенциал использования этих биомаркеров для прогнозирования течения COVID-19. Разработка алгоритмов на основе оценки биомаркеров в слюне может способствовать персонализации ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Литература:

- 1. Малышев М. Е., Швецов М. М., Иорданишвили А. К.. Особенности ухода за полостью рта при лечении пародонтита у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 Медицинский алфавит. 2022;(22): 41–26. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-22-21-26.
- 2. Митронин А.В., Апресян Н.А., Останина Д.А., Юрцева Е.Д. Взаимосвязь стоматологического статуса пациентов с тяжестью течения респираторной коронавирусной инфекции COVID-19. Эндодонтия Today. 2021;19(1):18-22.https://doi.org/10.36377/1683-2981-2021-19-1-18-22
- 3. Швецов М.М., Малышев М.Е., Иорданишвили А.К. Возможности отечественных индивидуальных средств ухода за полостью рта в устранении стоматологических проявлений последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19. Медицинский алфавит. 2022;(2):25–29. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-2-25-29.

- 4. Наврузова Ф. Р., Юсупалиходжаева С. X. Социально-демографическая характеристика пациентов страдающих кандидозом слизистой оболочки полости рта //5th International Conferenceon Innovations and Development Patterns in Technical and Natural Sciences. 2018. C. 29-32.
- 5. Юсупалиходжаева С. Х., Бекжанова О. Е., Патхиддинов Ж. Ш. Этиологические факторы развития кандидоза слизистой оболочки полости рта // Стоматология-наука и практика, перспективы развития. 2018. С. 362-363.
- 6. Юсупалиходжаева С., Усмонов Б., Турдиев А. Социальный статус у пациентов перенесщих короновирусную инфекцию //Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии $4.-2021.-T.\ 1.-N\!\!\!\! \ge 01.-C.\ 271-273.$
- 7. . Genco R. J., Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview //Periodontology 2000. -2020.-T.83.-N2. 1. -C.7-13.
- 8. .Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, Lyrio AO, Hintz AM, Pereira MG, Scannapieco F. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. Oral Dis. 2020 Mar;26(2):439-446. doi: 10.1111/odi.13228. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31715080.
- 9. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study (2013).Lancet. (2015) 386:743–800.
- 10.Hamidullaevna Y. S., Esenovna B. O. Pathogenetic aspects of treatment of periodontitis associated with candida infection in patients with diabetes mellitus //European science review. -2016. No. 1-2. C. 134-135
- 11.Hayney MS, Henriquez KM, Barnet JH, Ewers T, Champion HM, Flannery S, et al. Serum IFN-Γ-Induced protein 10 (IP-10) as a biomarker for severity of acute respiratory infection in healthy adults. J Clin Virol. (2017) 90:32–7. doi: 10.1016/j.jcv.2017.03.003
- 12.Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. (2017) 12:1339–49. doi: 10.2147/COPD.S127802
- $13. Hu\ B,\ Huang\ S,\ Yin\ L.$ The cytokine storm and COVID-19. J Med Virol. (2021) 93:250–6. doi: 10.1002/jmv.26232
- 14. Khassawneh B, Alhabashneh R, Ibrahim F. The association between bronchial asthma and periodontitis: a case-control study in Jordan. J Asthma. (2019) 56:404–10. doi: 10.1080/02770903.2018.1466315
- 16.Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. (2020) 395:1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- 17. Sanz M. et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and

- guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology //Diabetes research and clinical practice. - 2018. - T. 137. - C. 231-
- 18.Sanz M. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report //Journal of clinical periodontology. – 2020. – T. 47. – №. 3. – C. 268-288.
- 19.23Romandini M. et al. Periodontitis, edentulism, and risk of mortality: a systematic review with meta-analyses //Journal of dental research. – 2021. – T. 100. – №. 1. – C. 37-49.
- 20.Wu C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China //JAMA internal medicine. – 2020. – T. 180. – №. 7. – C. 934-943.
- 21.Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med.(2020) 8:420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-
- 22.Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study //The lancet. - 2020. -T. 395. – №. 10229. – C. 1054-1062
- 23. Yusupalikhodjaeva S. H. et al. Factors for persistence of candida albicans, defined in patients with oral moniliasis of oral cavity //European Science Review. – 2018. – №. 7-8. – C. 187-190.
- 24. Yusupalikhodjaeva S. K., Davurov A. M., Qosimova G. I. Nosological forms of candidal stomatitis occurring in patients with diseases of the oral mucosa //5th International Conferenceon Innovations and Development Patterns in Technical and Natural Sciences. - 2018. - C. 47-50.

1. Yusupalikhodjaeva S.Kh., Usmonov B.A., Turdiev A.H., Patkhiddinova.M.Sh. Clinical State of Periodontal and Dental Hard Tissues in Patients with Covid. // International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology (IJIRSET) | e-ISSN: 2319-8753, p-ISSN: 2347-6710| www.ijirset.com | Impact Factor: 7.569| || Volume 11, Issue 1, January 2022 || | DOI:10.15680/IJIRSET.2022.1101054 | IJIRSET © 2022 | An ISO 9001:2008 Certified Journal | 395

БИОМАРКЕРЫ В СЛЮНЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ COVID-19: ИССЛЕЛОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ПРОФИЛЯ И ЦИТОКИНОВОЙ АКТИВНОСТИ

Юсупалиходжаева С.Х., Усмонов Б.А.

Резюме. исследование Данное оиенивало биомаркеры в слюне пациентов с COVID-19 для прогнозирования течения заболевания. Был проведен анализ клеточного состава и уровня цитокинов в образцах слюны. Выявлено, что при течении COVID-19 наблюдались особенности клеточного профиля и повышение провоспалительных цитокинов IL-6 и TNFа по сравнению со контрольной группой. Определены диагностические пороговые значения биомаркеров, ассоциированные с развитием течения. Результаты показывают, что анализ биомаркеров в слюне может служить перспективным неинвазивным подходом к прогноза пациентов с COVID-19 оиенке использоваться для стратификации риска и выбора тактики ведения.

Ключевые слова: слюна, биомаркеры, цитокины, COVID-19.