

Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317
ISI (Dubai, UAE) = 1.582
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
ПИИЦ (Russia) = 0.126
ESJI (KZ) = 9.035
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940
IBI (India) = 4.260
OAJI (USA) = 0.350

SOI: [1.1/TAS](#) DOI: [10.15863/TAS](#)

International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2021 Issue: 08 Volume: 100

Published: 31.08.2021 <http://T-Science.org>

QR – Issue



QR – Article



Nodir Fazliddinovich Ruzimurodov

Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Junior Researcher

Tamara Uktamovna Aripova

Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Doctor of Medical Sciences, Academician

Zukhra Shukhratovna Azizova

Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Junior Researcher

Olimzhan Makhmudzhonovich Nazirkulov

Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Junior Researcher

ASSESSMENT OF THE CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH COVID-19 IN A CERTAIN REGION OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: New Coronavirus Infection (COVID-19) is a novel zoonanthropous respiratory infection caused by the Sars-Cov-2 coronavirus. The virus was first identified during an epidemic outbreak in Wuhan City, Hubei Province, China, which has been reported since December 11, 2019. Since then, scientists have been studying the characteristics of the virus to determine the severity of the disease. For a complete and reliable assessment of the severity of the disease in this pathology, the cytokine status was studied.

Methods: To assess the study of the cytokine profile in patients with COVID-19, depending on the severity of the disease, an enzyme-linked immunosorbent assay was used.

Results: It was found that, depending on the severity of the disease, patients with COVID-19 have a pronounced cytokine imbalance. The high level of the studied cytokines is a reflection of the activity and severity of the pathological process. The results obtained indicate the activation of the expression of proinflammatory cytokines, for example, IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α .

Conclusions: The results obtained can be used as a prognostic criterion for the severity of the course and outcome of the disease.

Key words: COVID-19, coronavirus, cytokine profile, moderate stage, severe stage.

Language: Russian

Citation: Ruzimurodov, N. F., Aripova, T. U., Azizova, Z. S., & Nazirkulov, O. M. (2021). Assessment of the cytokine profile in patients with COVID-19 in a certain region of the Republic of Uzbekistan. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 08 (100), 428-433.

Soi: <http://s-o-i.org/1.1/TAS-08-100-81> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2021.08.100.81>

Scopus ASCC: 2700.

ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С COVID-19 В ОПРЕДЕЛЕННОМ РЕГИОНЕ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАНА

Аннотация: Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – новая зооантропонозная респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом Sars-Cov-2. Вирус был впервые выявлен во время эпидемической

Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 1.582	ПИИЦ (Russia) = 0.126	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 9.035	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 7.184	OAJI (USA) = 0.350

вспышки в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай, которая зарегистрирована с 11 декабря 2019г. С тех пор ученые изучают особенности вируса для определения тяжести течения заболевания. Для полной и достоверной оценки тяжести заболевания в данной патологии был изучен цитокиновый статус.

Методы: Для оценки изучение цитокинового профиля у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания был использован метод иммуноферментного анализа.

Результаты: Установлено, что в зависимости от степени тяжести заболевания, у больных с COVID-19 выраженный цитокиновый дисбаланс. Высокий уровень изученных цитокинов является отражением активности и тяжести патологического процесса. Полученные результаты свидетельствуют об активации экспрессии провоспалительных цитокинов на примере IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α .

Выводы: Полученные результаты могут быть использованы, как прогностический критерий тяжести течения и исхода заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, цитокиновый профиль, среднетяжелая форма, тяжелая форма.

Введение

Коронавирусная инфекция – заболевание, поражающее млекопитающих и птиц, имеющее строгую видовую принадлежность. У человека инфекция протекает как острое заболевание респираторного тракта с полиморфной клинической картиной – от слабовыраженного катара верхних дыхательных путей до тяжелых поражений нижних дыхательных путей с высокой летальностью. Новый коронавирус был идентифицирован в начале января 2020 года, первоначально получив название 2019-nCoV. В настоящее время SARS-CoV-2 отнесен к новым бетакоронавирусам, линии В (подрод Sarbecovirus), которая также включает вирус SARS-CoV, вызвавший ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром) в 2002-2003 гг. Считается, что вирус попадает в клетку присоединением к рецепторам ангиотензин превращающего фермента 2 (АПФ2) с помощью поверхностного S (spike) белка (7). Клиническая передача инфекции – передача SARS-CoV-2 от лиц с симптомами заболевания. Эпидемиологические и вирусологические исследования показывают, что передача инфекции происходит главным образом от пациентов с клинически выраженным заболеванием к другим людям при близком контакте воздушно-капельным путем, при непосредственном контакте с инфицированным или при контакте с зараженными предметами и поверхностями (9).

Воспаление – наиболее мощная защитная реакция врожденного иммунитета, однако чрезмерное воспаление может быть причиной повреждения тканей и органов. Характерной чертой инфекций, вызванных SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV является выраженная воспалительная реакция в ткани легких, отражением чего является «цитокиновый шторм», т.е. высвобождение больших количеств (5). Кинетика ответа на SARS-CoV-2 согласуется с моделями индукции обычного противовирусного иммунитета и с кризисом, который коррелирует с вероятной фазой пика Т-клеточного ответа (10). Тем не менее, неясно, лежит ли в основе тяжелого

заболевания гиперактивность иммунитета или неспособность разрешить воспалительный ответ из-за продолжающейся репликации вируса или иммунной дисрегуляции. Тем не менее, сообщения о повышенных уровнях образования тромбов и гибели эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19 указывают на повреждение эндотелия сосудов и участие цитокинов и иммунотромбоз (6).

Несмотря на многочисленные исследования, размещенные на bioRxiv и medRxiv повышенных уровнях цитокинов у тяжелых пациентов с COVID-19 однозначной информации и прогноза стандартной тактики лечения все еще не имеются (4).

В связи с чем, целью нашего исследования было изучение и сравнительный анализ уровней медиаторов иммунного ответа у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы

Работа была выполнена в период с 2020 по 2021 гг на базе Института Иммунологии и геномики человека АН РУЗ в отделении клеточной терапии.

В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте от 26 до 84 лет проживающие в Навоинской области, средний возраст которых составил 58 \pm 2,17 лет. Все пациенты прошли полное клиническое обследование, включая лабораторные и инструментальные исследования. Контрольную группу составили практически здоровые женщины и мужчины сопоставимого возраста.

Анализ анамнестических данных выявил, что из 65 больных: 37 больных были со среднетяжелой формой заболевания, 28 больных с тяжелой формой и один больной было в крайне тяжелой форме COVID-19. Все пациенты были распределены на две группы: 1 группа пациенты среднетяжелой формой, 2 группа с тяжелой формой заболевания. Необходимо отметить, что критериями исключения в исследовании были лица, переболевшие COVID-19 бессимптомно и в

Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317
ISI (Dubai, UAE) = 1.582
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
РИИЦ (Russia) = 0.126
ESJI (KZ) = 9.035
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940
IBI (India) = 4.260
OAJI (USA) = 0.350

легкой форме согласно результатам титра антител, G к COVID-19.

Клиническое обследование пациентов по месту госпитализации включало в себя осмотр терапевта и инфекциониста со сбором подробного анамнеза, клинико-инструментальное обследование (рентген, УЗИ, МСКТ, ЭКГ) и лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи), биохимические анализы крови, коагулограмма, ВСК.

Изучение цитокинового статуса проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α О «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждения

Цитокины синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или

специфического иммунитета, проявляют свою активность при очень низких концентрациях, служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций, действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (2).

В норме, без антигенной стимуляции цитокиновая сеть функционирует на минимальном уровне, при этом клетки иммунной системы практически не выделяют цитокинов и не реагируют на них. Кроме того, нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и других воспалительных медиаторов, обеспечивая адекватную реакцию организма на воспаление (1).

Учитывая вышесказанное в нашем исследовании были проанализированы и изучены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF- α , которые являются ключевыми в воспалительных процессах, в сыворотке крови больных и здоровых обследованных пациентов, участвующие в развитии иммунных нарушений. Полученные результаты отображены ниже в табл.1. и рис.1.

Таблица 1. Уровень провоспалительных цитокинов у обследованных больных со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19

Цитокины	Контроль, n=	среднетяжёлая форма n=	Тяжелая форма, n=28
ИЛ-1 β , пг/мл	7,3 \pm 0,84	24,25 \pm 1,33	26,18 \pm 2,81
ИЛ-2, пг/мл	5,4 \pm 0,14	10,46 \pm 0,31	10,28 \pm 0,32
ИЛ-6, пг/мл	8,7 \pm 1,21	38,95 \pm 4,20	45,23 \pm 7,65
TNF- α , пг/мл	11,4 \pm 1,64	77,08 \pm 10,21	65,29 \pm 9,51

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)

Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 1.582	ПИИЦ (Russia) = 0.126	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 9.035	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 7.184	OAJI (USA) = 0.350

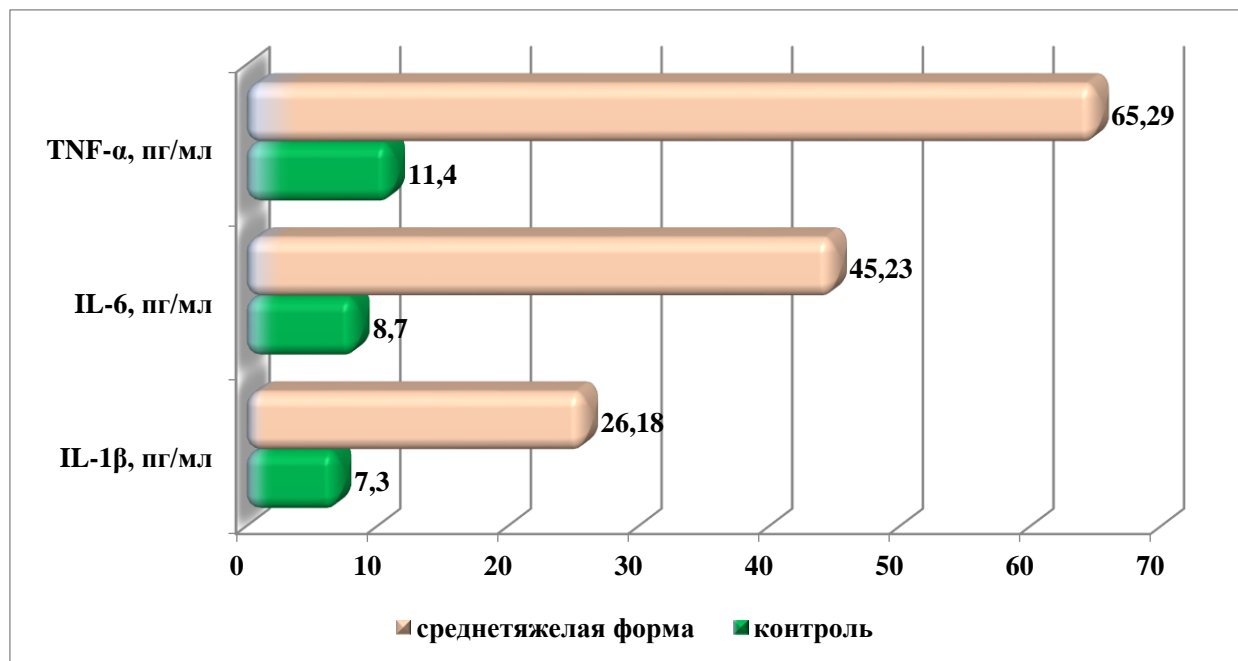


Рисунок 1

Уровень провоспалительных цитокинов у обследованных больных со среднетяжелой формой COVID-19 и с группой контроля.

IL-1β - многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Он одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Синтезируется и выделяется преимущественно макрофагами и моноцитами. В его продукции могут принимать участие лимфоциты, фибробласты (3). Так, сравнительный анализ выявил, что экспрессия данного медиатора в группе со среднетяжелой формой течения была в 3,3 раза, со средним значением $24,25 \pm 1,33$ пг/мл, по сравнению с данными контрольной группы $7,3 \pm 0,84$ пг/мл ($P < 0,05$). Анализ полученных данных медиаторов воспалительного ответа установил, что концентрация IL-1β в группе больных с группой пациентов с COVID-19 превысила в 3,5 раза по сравнению с данными контрольной группы, что составило в среднем $26,18 \pm 2,81$ пг/мл ($P < 0,05$).

Полученные значения вероятно можно объяснить тем, что эндотелиальные клетки сосудов человека, будучи клетками-мишенями для данного медиатора и пораженные вирусом, под угнетенным влиянием IL-1β секретируют белки, подобные тромбоцитарному фактору роста. Вероятно, эти полипептиды стимулируют клеточную миграцию и пролиферацию и тем самым вызывают высвобождение сосудистых медиаторов воспаления, что при значительном увеличении IL-1β может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

IL-2 способствует генерации, выживаемости и функциональной активности регуляторных Т-клеток Foxp3+ (Treg или Т-супрессоры; Foxp3-транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток и экспрессию цитокинов), и в его отсутствие наблюдается глубокий дефицит Т-супрессоров, приводящий к развитию аутоиммунных заболеваний. Таким образом, ИЛ-2 имеет двойные и противоположные функции: поддержание регуляторных Т-клеток и индукция эффекторных клеток, одновременный контроль и стимуляция иммунных реакций.

Анализ данных по содержанию IL-2 у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 показал, что в зависимости от гендерной принадлежности достоверных изменений данного цитокина не наблюдалось. В целом, если в контрольной группе значение IL-2 составило в среднем $5,4 \pm 0,14$ пг/мл, то у обследованных больных это значение в среднем было $10,46 \pm 0,31$ пг/мл ($P < 0,05$).

Результаты исследований уровня IL-2 у пациентов с тяжелым течением, по сравнению с группой со среднетяжелым течением, не показали достоверных изменений как в группе в целом, так и по гендерной принадлежности. Так, уровень данного цитокина составил $10,28 \pm 0,32$, что был в 1,8 раза выше значений контрольной группы – $5,4 \pm 0,14$ пг/мл ($P < 0,05$).

Следующим этапом нашего исследования было изучение концентрации IL-6, который выполняет как провоспалительную, так и противовоспалительную роль.

Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317
ISI (Dubai, UAE) = 1.582
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
ПИИЦ (Russia) = 0.126
ESJI (KZ) = 9.035
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940
IBI (India) = 4.260
OAJI (USA) = 0.350

IL-6 – это белок, который вырабатывается в различных клетках и регулирует иммунный ответ. IL-6 может усиленно вырабатываться при воспалительных, инфекционных, аутоиммунных (когда иммунная система работает неправильно и атакует клетки собственного организма) заболеваниях, болезнях сердечно-сосудистой системы, некоторых опухолевых процессах. Определение концентрации IL-6 в крови может быть использовано как маркер активации иммунной системы. В норме IL-6 в крови присутствует в незначительных количествах или не обнаруживается совсем.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что уровень IL-6 у пациентов достоверно повышен и составил в среднем $38,95 \pm 4,20$ пг/мл. Так уровень этого цитокина почти в 4,5 раза был выше контрольных значений – $8,7 \pm 1,21$ пг/мл, ($P < 0,05$). В наших исследованиях было выявлено, что во всех группах уровень IL-6 достоверно повышен. Так, у больных с COVID-19 с тяжелым течением уровень IL-6 был в среднем $45,23 \pm 7,65$ пг/мл, что почти в 5,2 раза выше значений контрольной группы – $8,7 \pm 1,21$ пг/мл, ($P < 0,05$).

Согласно литературным данным, белки NSP9 и NSP10 вируса SARS-CoV-2, возможно, индуцируют выработку IL-6, что происходит, скорее всего, вследствие высокой вирусной нагрузки, а повышение IL-6 может также ассоциироваться с повышением IL-2, что наблюдается при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе. И вероятно, в ответ на вирусную инфекцию мононуклеарные фагоциты стимулируют выработку интерлейкинов, что приводит к индукции патогенного клеточного ответа, и как следствие развитию синдрома высвобождения цитокинов, именуемых как «цитокиновый шторм».

Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа, TNF- α). Биологические эффекты TNF- α зависят от его концентрации. В низких концентрациях он действует в месте своего «рождения», как пара- и аутокринный регулятор иммуновоспалительной реакции против травмы или инфекции. Он основной стимулятор для нейтрофилов и эндотелиальных клеток, для их адгезии и дальнейшей миграции лейкоцитов, пролиферации фибробластов и эндотелия при заживлении раны. В средних концентрациях ФНО-альфа, поступая в кровь, действует как гормон, оказывая пирогенный эффект, стимулируя образование фагоцитов, усиливает свёртывание крови, снижает аппетит, являясь важным фактором развития хахексии при таких хронических заболеваниях (3).

Анализ результатов исследования уровня TNF- α у больных показал, что синтез TNF- α в общей группе был в 6,7 раза достоверно выше

значений контрольной группы ($P < 0,01$) ($77,08 \pm 10,21$ пг/мл против $11,4 \pm 1,64$ пг/мл).

Непреренно нужно учесть, что повышенный уровень TNF- α в крови коррелирует с тяжестью проявлений хронических заболеваний.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что уровень TNF- α у больных данной группы достоверно повышен и составил в среднем $65,29 \pm 9,51$ пг/мл. Так, синтез этого цитокина почти в 5,7 раз был выше контрольных значений – $11,4 \pm 1,64$ пг/мл, ($P < 0,05$).

Заключение.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активации врожденного иммунного ответа и сопутствующей экспрессии провоспалительных цитокинов включая IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , которые оказываются вовлеченными в защиту хозяина от вирусных инфекций. Также необходимо учитывать, что врожденная особенность одного и того же звена цитокиновой сети с одной стороны может стать одной из причин неблагоприятного течения и исхода инфекции, а с другой – фактором риска развития воспалительной или аутоиммунной патологии. Одним из возможных объяснений является повреждение и гибель клеток сосудов, в частности эндотелия, в результате репликации вируса. Вирус-индуцированная гибель воспалительных клеток, включая некроз или пироптоз, приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, рекрутингу (не зараженных) иммунных клеток и их активации. Несмотря на кажущуюся неоднозначность механизмов иммунной системы, медиаторы, которые были рассмотрены выше и усиленная активация врожденного иммунитета, включая повышенную экспрессию T1IFN, IL-1 β , IL-6 и TNF- α , определенно способствуют тяжести течения заболевания и смертности от COVID-19, MERS и SARS.

Изученные цитокины продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ. Многие авторы отмечают, что высокий уровень этих цитокинов является отражением активности и тяжести патологического процесса. Дисбаланс цитокинов является одной из причин утяжеления воспалительного процесса при хронических заболеваниях. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что патогены могут оказывать разнонаправленное действие на продукцию различных цитокинов. Согласно описанному механизму, при инфицировании коронавирусом нарушается должный контроль за вирусной репликацией и приводит к инфильтрации легких активированными нейтрофилами и моноцитами, интенсивному

Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317
ISI (Dubai, UAE) = 1.582
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
РИИЦ (Russia) = 0.126
ESJI (KZ) = 9.035
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940
IBI (India) = 4.260
OAJI (USA) = 0.350

синтезу провоспалительных цитокинов со всеми вытекающими последствиями в виде острой гипервоспалительной реакции. Вероятно, активированные лейкоциты синтезировали

повышенные количества IL1- β , IL-6, TNF, которые сенсibilizировали Т-лимфоциты к апоптозу, тем самым еще более ослабляя противовирусную защиту.

References:

1. Авдеева М.Г., Шубич М.Г. // Клинич. лаб. диагностика. 2003. № 6.С. 3—10, Kimura H., Futamura M., Ito Y. et al. // Arch. Dis. Child.Fetal. NeonatalEd. 2003,V. 88. № 6. P. 483—486.
2. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С. и др. // Int. J. OnImmunorehabilitation. – 2000. – Vol. 2, N1– P. 75.
3. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. // Иммунология – «Медицина», Москва, 183-197ст.
4. BingwenLiua, Min Lic, ZhiguangZhoua, Xuan Guane, YufeiXianga, // Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? – Journal of Autoimmunity 111 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>.
5. Braun, J., Loyal, L., Frensch, M., Wendisch, D., Georg, P., Kurth, F., Hippenstiel, S., Dingeldey, M., Kruse, B., Fauchere, F., Baysal, E., Mangold, M., Henze, L., Lauster, R., Mall, M.A., Beyer, K., Rohmel, J., Voigt, S., Schmitz, J., Miltenyi, S., Demuth, I., Muller, M.A., Hocke, A., Witzenrath, M., Suttrop, N., Kern, F., Reimer, U., Wenschuh, H., Drosten, C., Corman, V.M., Giesecke-Thiel, C., Sander, L. E., Thiel, A., 2020. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>. Jul 29.
6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395 (10 223): 497–506., Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin. Immunopathol. 2017; 39 (5): 529–539.
7. Kevin Ita // REVIEW ARTICLE Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development – Archives of Medical Research - (2020).<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.09.010>.
8. Rose H. Manjili, MelikaZarei, Mehran Habibi, Masoud H. Manjili // COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease – The journal of immunology 2020; 205:12-19.[doi: 10.4049/jimmunol.2000413](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000413).
9. Sallard, E., Lescure, F.X., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Peiffer-Smadja, N., 2020. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. Antiviral Res. 178, 104791. Sanchez-Cerrillo, I., Landete, P., Aldave, B., Sanchez-Alonso, S., Sanchez-Azofra, A., Marcos-Jimenez, A., Avalos, E., Alcaraz-Serna, A., de Los Santos, I., Mateu- Albero, T., Esparcia, L., Lopez-Sanz, C., Martinez-Fleta, P., Gabrie, L., Del Campo Guerola, L., Calzada, M.J., Gonzalez-Alvaro, I., Alfranca, A., Sanchez-Madrid, F., Munoz-Calleja, C., Soriano, J.B., Ancochea, J., Martin-Gayo, E., 2020. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. medRxiv 2020, 20100925. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13>. May 16.
10. WoelfelR., CormanV.M., GuggemosW., SeilmaierM., ZangeS., MuellerM.A., NiemeyerD., VollmarP., RotheC., HoelscherM., BleickerT., BrueninkS., SchneiderJ., EhmannR., ZwirgmaierK., DrostenC., WendtnerC., Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster, medRxiv, (2020) 2020.2003.2005.20030502.

Impact Factor:	ISRA (India) = 6.317	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
	ISI (Dubai, UAE) = 1.582	ПИИЦ (Russia) = 0.126	PIF (India) = 1.940
	GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 9.035	IBI (India) = 4.260
	JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 7.184	OAJI (USA) = 0.350
