

Роль цитокинов в прогнозировании эффективности терапии ингибиторами янус-киназ при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

А. А. Новиков^{1,3}, Е. Н. Александрова¹, Г. Е. Баймаканова¹, Г. В. Лукина¹, Н. А. Бодунова¹, В. И. Вечорко², О. В. Аверков², С. Н. Щербо³, М. И. Савина³, Т. И. Туркина³, И. Е. Хатьков¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы ЯК (ИЯК), оказывающие иммуносупрессивное действие, обусловленное прерыванием трансдукции сигналов от внеклеточных стимулов (включая цитокины) в клеточное ядро, активно применяются в лечении гипервоспалительного синдрома при COVID-19, что обуславливает необходимость поиска предикторов эффективного ответа на данный класс препаратов.

Цель исследования. Оценка возможности применения сывороточной концентрации цитокинов в прогнозировании эффективности ИЯК при COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 86 больных с диагнозом COVID-19, мужчин – 50, женщин – 36. Возраст пациентов составлял 57,0 (50,0–65,0) года. Наличие SARS-CoV-2 подтверждено методом ПЦР. Контрольная группа – 30 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту пациентам. Критерием эффективности ИЯК являлось выздоровление, неэффективности – переключение на другой препарат или летальный исход. Концентрацию IL-1 β , –6, –8, –17, TNF- α и GM-CSF в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем Invitrogen (США) согласно инструкциям фирмы-изготовителя.

Результаты. У больных COVID-19, получавших барицитиниб (БТЦ), по сравнению со здоровыми лицами были повышены базальные (до приема ИЯК) сывороточные концентрации: IL-6, TNF- α – тофацитиниб (ТФТ); IL-6 – руксолитиниб (РАТ); IL-6 и TNF- α . Отмечено снижение базальных уровней IL-1 β и GM-CSF у пациентов, получавших ТФТ и РАТ. Наиболее статистически сильно с диагнозом COVID-19 связаны базальные концентрации IL-6 и TNF- α . Через 5 дней лечения БТЦ отмечалось повышение уровня IL-8 по сравнению с базальным, снижение концентрации GM-CSF и незначительное повышение содержания IL-6 относительно здоровых доноров ($p < 0,05$ во всех случаях). Базальная концентрация IL-17 (выше 13,9 пг/мл) указывала на возможность успешного применения РАТ (площадь под ROC-кривой = 0,99; ДЧ = 99%; ДС = 80%; ОП+ = 5,0; ОП– = 0,2; ДИ: 0,9–1,0).

Заключение. Определение базального уровня цитокинов может являться важным инструментом для предсказания эффективности ИЯК при лечении COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, ингибиторы янус-киназ, цитокины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансирования.

Cytokines in predicting JAK inhibitors clinical efficacy for COVID-19

A. A. Novikov^{1,3}, E. N. Aleksandrova¹, G. E. Bajmakanova¹, G. V. Lukina¹, N. A. Bodunova¹, V. I. Vechorko², O. V. Averkova², S. N. Shcherbo³, M. I. Savina³, T. I. Turkina³, I. E. Khatkov¹

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Janus kinases inhibitors (JAKi) have an immunosuppressive effect due to the normalization of levels of proinflammatory cytokines, are used in the treatment of cytokine storm in COVID-19. This fact makes it necessary to search a predictor of an efficacy of this small-molecules.

The aim of the study. To evaluate the possibility of using cytokines in predicting the efficacy of JAKi in COVID-19.

Materials and methods. We examined 86 patients with COVID-19: 50 men and 36 women. The age was 57,0; (50,0–65,0) years. The SARS-CoV-2 presence was confirmed by PCR. The control group consisted of 30 healthy donors matched by sex and age. The criterion for the efficacy of JAKi was recovery, in efficacy – switching to another drug, or death. The serum concentration of IL-1 β , –6, –8, –17, TNF- α and GM-CSF by ELISA was estimates using Invitrogen test-systems (USA), according to the manufacturer's instructions.

Results. In COVID-19 patients who received baricitinib (BTC), compared with healthy individuals, basal (before JAKi starting) IL-6, TNF- α serum concentrations were increased; tofacitinib (TFT) – IL-6, ruxolitinib (RLT) – IL-6 and TNF- α . A decrease of IL-1 β and GM-CSF serum concentration was noted before the start of TFT and RLT. Basal concentrations of IL-6 and TNF- α are most statistically strongly associated with the diagnosis COVID-19. After 5 days of treatment with BTC, there was an increase in IL-8 level compared to the basal, a decrease in the GM-CSF concentration and a slight increase IL-6 concentration relative to healthy donors ($p < 0.05$ in all cases). Basal concentration of IL-17 (more than 13.9 pg/ml) indicated the possibility of successful RLT treatment (area under the ROC-curve = 0.99; AP = 99%; DS = 80%; OP+ = 5.0; OP– = 0.2; CI: 0.9–1.0).

Conclusions. Basal serum concentration of cytokines may predict JAKi efficacy in COVID-19 patients.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, JAK inhibitors, cytokines.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Введение

Репликация *SARS-CoV-2* сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, часто переходящей в гипервоспалительный синдром, так называемый цитокиновый шторм, проявляющийся нарастанием дыхательной недостаточности, связанной с накоплением клеточного детрита, отеком легких и образованием гиалиновых мембран, нарушающих дыхательную функцию [1]. Цитокины – регуляторы нормального иммунного ответа и элиминации вируса – одновременно ответственны и за развитие цитокинового шторма, вызванного *SARS-CoV-2*, действуют через семейство янус-киназ (ЯК), играющих ключевую роль в преобразовании внутриклеточных сигналов. Исследования в области трансплантологии и ревматологии показали, что ингибиторы ЯК (ИЯК) оказывают выраженное иммуносупрессивное действие, прерывая трансдукцию сигналов от внеклеточных стимулов, включая цитокины, в клеточное ядро, что стало предпосылкой для начала их применения при COVID-19. Так, в клинических исследованиях АСТТ-2, CoV-BARRIER продемонстрировано значительное снижение смертности пациентов при назначении барицитиниба (БЦТ) [2, 3]. Кроме БЦТ, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения, в качестве препарата первой линии при терапии COVID-19 используются тофацитиниб (ТФТ), упадацитиниб, руколитиниб (РЛТ) и незулцитиниб [4]. Таким образом, быстрое внедрение в клиническую практику ИЯК при COVID-19 обуславливает необходимость поиска предикторов эффективного ответа на проводимую терапию.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

	БЦТ, n = 33	ТФТ, n = 28	РЛТ, n = 25
Женщин/мужчин	18/15	8/20	15/10
Средний возраст, лет	58 (50–63)	59,0 (48,0–66,0)	56 (49–84)
Койко-дни	10 (9–14)	9,5 (8,0–13,0)	9 (7–12)
Сатурация, %	96 (93–97)	94,0 (92,5–95,0)	94 (93–96)
СРБ, мг/л	51 (15–75)	76,7 (48,0–114,5)	56 (31–85)
Количество пациентов в зависимости от стадии поражения легких*			
КТ 1	55%	14%	32%
КТ 2	42%	57%	56%
КТ 3	3%	29%	12%

Примечание: * – по данным компьютерной томографии.

Таблица 2
Базальные сывороточные уровни цитокинов у пациентов с COVID-19 и здоровых доноров

пг/мл	БЦТ, n = 33	ТФТ, n = 28	РЛТ, n = 25	Здоровые доноры, n = 30
IL-1 β	2,1 (2,0–2,3)*	2,1 (1,9–2,3)*	2,2 (2,0–2,6)	2,3 (2,1–2,5)
IL-6	3,4 (0,8–69,0)*	3,6 (1,8–8,7)*	2,7 (1,4–5,2)*	0,6 (0,5–0,8)
IL-8	8,7 (7,7–9,6)	10,0 (8,8–11,4)	9,4 (8,2–10,0)	8,9 (7,8–10,1)
IL-17	12,5 (11,8–15,8)	13,8 (12,6–16,1)	13,7 (12,9–14,1)	13,1 (11,5–15,0)
TNF- α	3,6 (3,4–39,0)*	3,4 (3,2–3,8)	3,9 (3,5–4,0)*	3,4 (3,2–3,6)
GM-CSF	1,8 (1,5–2,1)*	1,7 (1,4–2,5)*	2,4 (1,5–7,8)	3,1 (1,9–5,6)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами.

Целью исследования являлась оценка возможности прогнозирования эффективности применения ИЯК по базальным (измеренным до начала применения ИЯК) сывороточным концентрациям провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Обследовано 86 больных с достоверным диагнозом COVID-19, мужчин – 50, женщин – 36. Возраст пациентов (медиана; 25–75 перцентили) составлял 57,0 (50,0–65,0) года. Наличие *SARS-CoV-2* у всех пациентов подтверждено методом ПЦР. Контрольная группа включала 30 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту пациентам, включенным в исследование (табл. 1). Критерием эффективности ИЯК являлось выздоровление, неэффективности – переключение на другой препарат или летальный исход. Терапия БЦТ, ТФТ и РЛТ была эффективной у 36, 39 и 44 % пациентов соответственно. Концентрацию интерлейкина (IL) -1 β , -6, -8, -17, фактора некроза опухоли – альфа (TNF- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем Invitrogen (США) согласно инструкциям фирмы-изготовителя.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 7.0 (Centers for Disease Control and Prevention, США). Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили: Me (LQ–UQ). Соответствие форм распределения количественных переменных нормальному проверяли с помощью построения гистограмм. При условии нормальности распределений и равенства дисперсий (F-критерий Фишера) сравнение количественных переменных проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае применяли критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Статистически значимым признавали уровень $p < 0,05$. Диагностическую значимость биомаркеров определяли при помощи построения характеристической (ROC) кривой и оценки диагностической чувствительности (ДС), специфичности (ДЧ), отношения правдоподобия положительного (ОП+) и отрицательного (ОП–) результатов. Исследование было одобрено этическим комитетом МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ.

Результаты

У больных COVID-19, получавших БЦТ, по сравнению со здоровыми лицами были повышены базальные концентрации: IL-6, TNF- α ; ТФТ: IL-6; РЛТ: IL-6 и TNF- α . Одновременно отмечено снижение уровней IL-1 β и GM-CSF перед началом применения ТФТ и РЛТ (табл. 2). Наиболее статистически сильно с диагнозом COVID-19 оказались связаны базальные сывороточные концентрации IL-6 и TNF- α (табл. 3).

При анализе различий базальных уровней цитокинов у «ответчиков» и «неответчиков» на препарат достоверная разница была обнаружена только по уровню IL-17 при приеме РЛТ: 16,9 (14,3–19,3) и 13,0 (11,9–13,7) пг/мл ($p = 0,006$) соответственно. Кроме этого, установлено, что концентрация IL-17 более 13,9 пг/мл может свидетель-

ствовать о возможности эффективного применения РЛТ в лечении COVID-19 (площадь под ROC-кривой = 0,99; ДЧ = 99%; ДС = 80%; ОП+ = 5,0; ОП– = 0,2; ДИ: 0,9–1,0).

Обсуждение

Выбор ТФЦ и БЦТ для применения у пациентов с COVID-19 – ассоциированным цитокиновым штормом обусловлен их эффективностью при лечении ревматоидного артрита, возможно, имеющего сходные патогенетические механизмы с «гипервоспалением», запущенным *SARS-CoV-2* [5]. Успешное применение при миелофиброзе, истинной полицитемии, резистентной к гидроксимочевине, реакции «трансплантат против хозяина» (у пациентов, не отвечающих на стероиды) и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в патогенезе которого важную роль играет гиперцитокинемия, послужило поводом для применения РЛТ и у больных COVID-19 [6].

Положительное терапевтическое действие всех трех ИЯК сопровождалось нормализацией основных клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 уже на пятый день после начала приема (табл. 4). При этом базальные значения температуры тела, сатурации и уровня С-реактивного белка (СРБ) не показали себя как предикторы эффективности ни одного из препаратов. Интересно отметить, что уровни исследуемых цитокинов практически не изменялись на фоне терапии. Базальная сывороточная концентрация только одного биомаркера IL-17 (более 13,9 пг/мл) указывала на успешность применения РЛТ – препарата, имевшего, по сравнению с другими ИЯК, наибольший процент «ответчиков» среди больных COVID-19.

В нашем исследовании при COVID-19 отмечался повышенный сывороточный уровень основных провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α , низкий – IL-1 β , GM-CSF и нормальный – IL-8 и IL-17. В более ранних работах P. Mehta и C. Qin описывается повышение концентраций всех исследованных нами биомаркеров, а J. Hammersen и соавт. обнаружили повышенные концентрации только IL-10, IL-6 и TNF- α . Возможно, эти несовпадения связаны с различиями активности заболевания в обследованных группах пациентов [6–8].

Несмотря на актуальность поиска лабораторных предикторов ответа на терапию COVID-19, существует ограниченное количество исследований, посвященных этой проблеме. Так, на данный момент показано, что IL-17, как и IL-6, может быть использован для оценки тяжести течения заболевания [9, 10]. Согласно результатам нашего исследования, IL-17 является цитокином, чей уровень способен свидетельствовать об эффективности РЛТ в пре-

Таблица 3
Статистическая связь сывороточных концентраций IL-6 и TNF- α с диагнозом COVID-19

Диагностические характеристики	IL-6	TNF- α
ДЧ, %	81	72
ДС, %	87	60
ОП+	4,60	1,80
ОП–	0,20	0,50
Площадь под ROC-кривой	0,90	0,70
Доверительный интервал (95%)	0,796–0,945	0,560–0,798
Cut-off, пг/мл	0,88	0,34

дотвращении цитокинового шторма. Возможно, связь между его высокой базальной концентрацией и ответом на РЛТ обусловлена способностью IL-17 блокировать апоптоз инфицированных клеток, поддерживая персистенцию *SARS-CoV-2* в организме и запускать продукцию цитокинов, например IL-6 и TNF- α , играющих основную роль в развитии гипервоспаления [11–13].

Таким образом, определение базального уровня провоспалительных цитокинов может являться важным инструментом для предсказания эффективности ИЯК у больных COVID-19.

Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы.

Список литературы / References

- Смирнов В. С., Тотолян А. А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 2. С. 259–268. Smirnov V. S., Totolyan A. A. Innate immunity during coronavirus infection. Infection and immunity. 2020. Vol. 10. No. 2. Pp. 259–268.
- K. D. Liu, S. L. Gaffen, Goldsmith M. A. JAK/STAT signaling by cytokine receptors. Curr. Opin. Immunol. 1998; 3: 271–278. DOI: 10.1016/s0952-7915(98)80165-9.
- A. C. Kalil, T. F. Patterson, A. K. Mehta et al. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (9): 795–807. DOI: 10.1056/nejmoa2031994
- G. Levy, P. Guglielmelli, P. Langmuir, et al. JAK inhibitors and COVID-19. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2022; 10: e002838. DOI: 10.1136/jitc-2021-002838.
- S. Satarker, A. Tom, R. Shaji et al. JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy. Postgrad Med; 2020: 1–19. DOI: 10.1080/00325481.2020.1855921.
- J. Hammersen, S. Birndt, K. Döhner et al. The JAK1/2 inhibitor ruxolitinib in patients with COVID-19 triggered hyperinflammation: The RuxCoFlam trial. Leukemia. 2023. DOI: 10.1038/s41375-023-01979-w. Epub ahead of print.
- P. Mehta, D. McAuley, M. Brown et al. HLH Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
- C. Qin, L. Zhou, Z. Hu et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. 2020 Jul 28; 71 (15): 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
- Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. Front. Pediatr. 2021 Mar 30; 8: 607647. DOI: 10.3389/fped.2020.607647. PMID: 33859967; PMCID: PMC8042162.
- Karashin EF, Sebin E, Akin Sen I, et al. The Value of Interleukin-17A as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. Jundishapur J. Microbiol. 2022; 15 (11): e130316. https://doi.org/10.5812/jjm-130316

Таблица 4
Динамика основных клинико-лабораторных показателей у пациентов COVID-19 на фоне применения ИЯК

	Температура тела, °С		Сатурация, %		СРБ, мг/л	
	Дни		Дни		Дни	
	1-й	5-й	1-й	5-й	1-й	5-й
БТЦ	37,9 (37,3–38,2)	36,6 (36,5–36,8)	96,0 (93,0–97,0)	98,0 (96,0–99,0)	51,0 (15,0–75,0)	8,0 (1,0–28,0)
ТФТ	38,0 (37,5–38,4)	36,6 (36,5–36,8)	94,0 (92,0–95,0)	96,0 (95,0–98,0)	76,7 (48,0–114,5)	23,4 (12,0–36,0)
РАТ	37,8 (37,2–38,5)	36,6 (36,5–36,6)	94,0 (93,0–96,0)	96,0 (95,0–97,0)	56,0 (31,0–85,3)	15,0 (5,1–53,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ во всех случаях.

11. W. Hou, Y. Jin, H. Kang et al. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T cell function. *J. Virol.* 2014; 88 (15): 8479–8489.
12. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271–280, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

13. A. Quintás-Cardama, K. Vaddi, P. Liu, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: Therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2010; 115: 3109–3117.

Статья поступила / Received 10.09.23
Получена после рецензирования / Revised 13.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Новиков Александр Александрович, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО³. E-mail: a.novikov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Александрова Е.Н., д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Баймаканова Г.Е., д.м.н., зав. отделом пульмонологии¹. ORCID: 0000-0001-8198-9313

Лукина Г.В., д.м.н., проф., зав. отделом ревматологии¹. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Бодунова Н.А., к.м.н., зав. центром персонализированной медицины¹. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Вечорко В.И., д.м.н., главный врач². ORCID: 0000-0003-4860-9256

Аверков О.В., д.м.н. проф. кафедры, зам. главного врача, руководитель регионального сосудистого центра². ORCID: 0000-0002-3010-755X

Щербо С.Н., д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО³.

Савина М.И., д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО³.

Туркина Т.И., д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО³.

Хатков И.Е., академик РАН, д.м.н., проф., директор¹. ORCID: 0000-0002-4088-8118

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Новиков Александр Александрович. E-mail: a.novikov@mknc.ru

Для цитирования: Новиков А.А., Александрова Е.Н., Баймаканова Г.Е., Лукина Г.В., Бодунова Н.А., Вечорко В.И., Аверков О.В., Щербо С.Н., Савина М.И., Туркина Т.И., Хатков И.Е. Роль цитокинов в прогнозировании эффективности терапии ингибиторами янус-киназы при новой коронавирусной инфекции (COVID 19). *Медицинский алфавит.* 2023; (23): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-7-10>

About authors

Novikov Alexander A., DBio Sci (habil.), leading researcher at Clinical Immunology Laboratory¹; associate professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept., Faculty of postgraduate education³. E-mail: a.novikov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Aleksandrova E. N., DM Sci (habil.), Head of Clinical immunology laboratory¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Bajmakanova G. E., DM Sci (habil.), head of Pulmonology Dept¹. ORCID: 0000-0001-8198-9313

Lukina G. V., DM Sci (habil.), professor, head of Rheumatology Dept¹. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Bodunova N. A., PhD Sci (habil.), head of Personalized Medicine Dept¹. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Vechorko V. I., DM Sci (habil.), chief physician². ORCID: 0000-0003-4860-9256

Averkov O. V., DM Sci (habil.), professor, deputy chief physician², head of Regional Vascular Centre². ORCID: 0000-0002-3010-755X

Shcherbo S. N., DBio Sci (habil.), professor, head of Clinical Laboratory Diagnostics Dept., Faculty of Postgraduate Education³

Savina M. I., DBio Sci (habil.), professor of Clinical Laboratory Diagnostics Dept., Faculty of Postgraduate Education³

Turkina T. I., DBio Sci (habil.), professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept., Faculty of Postgraduate Education³

Khatkov I. E., DM Sci (habil.), member of Russian Academy of Sciences, professor, director¹. ORCID: 0000-0002-4088-8118

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Novikov Alexander A. E-mail: a.novikov@mknc.ru

For citation: Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Bajmakanova G. E., Lukina G. V., Bodunova N. A., Vechorko V. I., Averkov O. V., Shcherbo S. N., Savina M. I., Turkina T. I., Khatkov I. E. Cytokines in predicting JAK inhibitors clinical efficacy for COVID 19. *Medical alphabet.* 2023; (23): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-7-10>

