

DOI: 10.37988/1811-153X_2022_2_45

М.В. Рыбовалов,
студент V курса стоматологического
факультета

Т.А. Павленко,
студентка V курса стоматологического
факультета

ЛГМУ, 91045, Луганск,
Луганская Народная Республика

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Рыбовалов М.В., Павленко Т.А. Цитокиновый статус ротовой жидкости при пародонтите у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. — *Клиническая стоматология*. — 2022; 25 (2): 45–49. DOI: 10.37988/1811-153X_2022_2_45

M.V. Rybovalov,

5th year student at the Dental Faculty

T.A. Pavlenko,

5th year student at the Dental Faculty

Lugansk State Medical University, 91045,
Lugansk, Lugansk People's Republic

FOR CITATION:

Rybovalov M.V., Pavlenko T.A. Cytokine status of the oral fluid in periodontitis in patients with a survey of coronavirus infection. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25 (2): 45–49 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2022_2_45

Цитокиновый статус ротовой жидкости при пародонтите у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

Реферат. На данном этапе развития стоматологии заболевания пародонта являются распространенной проблемой и занимают ведущее место в структуре стоматологических патологий. COVID-19 и пародонтит способны влиять на цитокиновый статус ротовой жидкости, потому актуально изучение уровня цитокинов слюны у лиц с заболеваниями пародонта, перенесших коронавирусную инфекцию, так как в случае активного влияния на процесс COVID-19 полученные данные могут быть неверно интерпретированы в отношении пародонтита. **Цель исследования** — определить иммунологические показатели ротовой жидкости больных пародонтитом, на которые не влияет коронавирусная инфекция. **Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 100 человек: 40 здоровых, 30 больных хроническим пародонтитом и 40 пациентов с пародонтитом, перенесших COVID-19. Факт перенесенной коронавирусной инфекции устанавливали на основе изучения анамнеза и иммуноферментного анализа для выявления антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. Концентрацию цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Условно здоровых участников концентрация всех цитокинов была достоверно ниже. У переболевших COVID-19 пациентов с пародонтитом концентрация IL-6 и IL-8 была выше (на 2 и 23 249 пг/мл соответственно), чем у больных пародонтитом, не перенесших коронавирусную инфекцию, однако разница в концентрации IL-2 и IL-4 (0,3 и 2,6 пг/мл соответственно) не была статистически достоверной. **Заключение.** Для оценки цитокинового статуса ротовой жидкости пациентов с пародонтитом целесообразно определять уровни IL-2 и IL-4, ввиду того что они остаются относительно неизменными при перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: цитокиновый статус, ротовая жидкость, пародонтит, COVID-19

Cytokine status of the oral fluid in periodontitis in patients with a survey of coronavirus infection

Abstract. On the development of the development of dentistry, periodontal diseases are an identified problem and occupy a leading position in the special dental diseases of countries in different countries. COVID-19 and periodontitis measure the proportion of the cytokine status of the oral fluid, therefore, the question of the calorie content of studying the level of salivary cytokines in people with periodontal diseases who have had a coronavirus infection is relevant, since in the case of studying the COVID-19 process, data were found that allow for accurate interpretation in relation to periodontitis. **The aim** of the study is to determine the immunological parameters of the oral fluid of patients with periodontitis who are not affected by coronavirus infection. **Materials and methods.** The study involved 100 people: 40 healthy participants, 30 patients with chronic periodontitis, 40 patients with periodontitis who had COVID-19. The fact of a coronavirus infection was established on the basis of anamnesis data and an enzyme immunoassay for IgG antibodies to the SARS-CoV-2 S protein. The level of cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8) is determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Apparently healthy participants have lower levels of all cytokines. Patients with periodontitis who have recovered from COVID-19 require higher levels of IL-6 and IL-8 (by 2 pg/ml and 23 249 pg/ml, respectively) compared to patients with periodontitis who have not had a coronavirus infection. However, the difference in the concentration of IL-2 and IL-4 (by 0.3 pg/ml and 2.6 pg/ml, respectively) was not statistically significant. No difference was found at the level of IL-2 and IL-4. **Conclusion.** To assess the cytokine status of the oral fluid in patients with periodontitis, the determination of IL-2 and IL-4 is most often used due to the fact that their level is relatively high in the presence of a coronavirus infection.

Key words: cytokine status, oral fluid, periodontitis, COVID-19

ВВЕДЕНИЕ

На данном этапе развития стоматологии заболевания пародонта являются распространенной проблемой и занимают ведущее место в структуре стоматологических патологий. Пародонтит способен негативно влиять на качество жизни, осложняя повседневное и социальное функционирование пациентов.

Существует много современных методов лечения и профилактики данного заболевания, однако поиск достоверных методов диагностики, которые позволили бы качественно прогнозировать заболевание, остается актуальным. Проблема большинства традиционных диагностических методов заключается в невозможности выявления патологического процесса на его ранних этапах [1], и в этой связи актуальными являются весьма чувствительные иммунологические методы исследования.

Большинство исследователей связывают патогенез пародонтита с нарушениями микрофлоры полости рта и местного иммунитета, что позволяет рассматривать некоторые иммунные маркеры, которые можно обнаружить в ротовой жидкости, в качестве предикторов клинического течения болезни [2, 3]. В процессе заболевания происходит поэтапное поражение тканей пародонта, их разрушение, приводящее к высвобождению различных веществ, которые впоследствии можно определить в ротовой жидкости [4–7]. Так, в качестве воспалительных маркеров рассматриваются С-реактивный и макрофагальный воспалительный белок [8, 9]. Роль цитокинового статуса в патогенезе заболеваний пародонта изучалась во многих исследованиях [10]. Хотя иницирующими факторами пародонтита являются микробные элементы зубного налета, известно, что патогенез обусловлен развитием хронического воспалительного иммунного ответа, выраженность которого считается важной составляющей прогрессирования болезни [11, 12].

Роль иммунных клеток в патогенезе заболеваний пародонта основана на их способности вырабатывать разнообразные цитокины [13]. Самые первые работы по изучению роли цитокинов в патогенезе заболеваний пародонта могут быть датированы 1980-ми годами, они совпадают с подробным изучением интерлейкина-1, интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли α [14]. С появлением иммуноферментного анализа (ИФА) интерлейкин- 1β стал первым цитокином, уровень которого был специально измерен у пациентов с пародонтитом. С того времени во многих работах сообщалось об определении уровня цитокинов в супернатантах культур клеток пародонта и ротовой жидкости. Изначально для определения цитокинового статуса больных пародонтитом исследовали десневую жидкость, однако в последние годы смешанная слюна (ротовая жидкость) стала рассматриваться как альтернативный источник биомаркеров [15–17]. Ранние исследования были сосредоточены на образцах сыворотки и жидкости из десневой борозды для исследования цитокинов, связанных

с пародонтитом; однако в последние годы слюна привлекла внимание как альтернативный источник биомаркеров [18].

Смешанная слюна состоит из секрета слюнных желез, смешанного с микробным компонентом, спущенным эпителием и остатками пищи [19]. Анализ ротовой жидкости дает лучшее представление о местных патологических изменениях в полости рта, чем анализ сыворотки крови, определяя значимое преимущество данного метода [20–22]. Также смешанная слюна имеет ряд преимуществ перед десневой жидкостью: большая доступность, количество, простота забора. Кроме того, в отличие от десневой жидкости, исследование которой будет информативно лишь для определения состояния отдельных участков пародонта, ротовая жидкость отражает воспалительный статус всей ротовой полости, что клинически более значимо.

Новая коронавирусная инфекция действует системно, и многие ее аспекты до сих пор не до конца изучены, однако роль цитокинов в развитии осложнений подтверждена в ряде исследований [23, 24]. В рамках коронавирусной инфекции наиболее известен «цитокиновый шторм». Сам этот термин активно используется с 1993 г. Многочисленные исследования показали важную роль ряда провоспалительных факторов в прогнозе заболевания COVID-19. Предполагается, что «цитокиновый шторм» имеет решающее значение в прогрессировании инфекции SARS-CoV-2, может быть основной причиной полиорганного поражения и повышения смертности у пациентов с ослабленным иммунитетом [25].

Ввиду того что и COVID-19, и пародонтит способны влиять на цитокиновый статус, актуален вопрос о целесообразности изучения уровня цитокинов ротовой жидкости у лиц с заболеваниями пародонта, перенесших коронавирусную инфекцию, так как в случае активного влияния на процесс COVID-19 полученные данные могут быть неверно интерпретированы в отношении пародонтита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 100 человек: 65 мужчин и 35 женщин (средний возраст — $31,2 \pm 3,5$ года), которые были разделены на 3 группы:

- I — контрольная, 40 человек без пародонтита, не болевшие COVID-19;
- II — 32 пациента с хроническим пародонтитом, не болевшие COVID-19;
- III — 28 пациентов с пародонтитом, перенесшие коронавирусную инфекцию.

Диагноз хронического пародонтита (K05.3) был верифицирован по критериям МКБ-10. Факт перенесенной коронавирусной инфекции устанавливался на основе изученных данных анамнеза и проведения ИФА для выявления антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2.

Работа проведена в соответствии с требованиями Комитета по биомедицинской этике, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской

ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие до начала проведения исследования. Работа не ущемляла права и не подвергала опасности субъектов исследования. Всем участникам исследования проводился стандартный стоматологический осмотр.

Дополнительно рассчитывали индекс интенсивности кариеса зубов (КПУ), определяли значения упрощенного индекса гигиены (ОHS), а также папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА). Цитокиновый профиль ротовой жидкости определяли путем измерения содержания интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-8 (IL-8) методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем eBioscience с регистрацией на фотометре Emax (Molecular Devices).

Нестимулированную ротовую жидкость получали не ранее чем через 3 ч после приема пищи и полоскания ротовой полости. Биологический материал замораживали и хранили при температуре -20°C , перед началом исследования пробы размораживали и центрифугировали.

При статистической обработке данных для проверки на нормальность распределения использовали тест Колмогорова—Смирнова. Для проведения основных сравнений применяли *H*-критерий Краскела—Уоллиса, апостериорный (post hoc) анализ проводили с использованием критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Поправленные на множественность сравнений значения *p* обозначены *p**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении стоматологических индексов выявлена достоверная разница по всем трем показателям. Апостериорный анализ позволил установить, что I группа имеет различия по всем трем показателям со II и с III группой. Парное сравнение по стоматологическим индексам II и III группы не позволило установить достоверной разницы между ними. Результаты по показателям КПУ, ОHS и РМА отражены в таблице 1.

Сравнение показателей провоспалительного статуса ротовой жидкости позволило установить разницу в показателях уровней IL-2, IL-4, IL-6, IL-8. Post hoc анализ показал, что участники исследования из контрольной группы имели достоверные различия со II группой по уровню IL-2, IL-4, IL-6, IL-8. При парном сравнении пациентов I и III групп обнаружен схожий результат. Апостериорный анализ различий между пациентами II и III групп показал достоверные различия по уровням IL-6 и IL-8. Разницы даже без учета поправки на множественность сравнений в показателях уровней IL-2 и IL-4 между II и III группой не обнаружено. Иммунологическая характеристика ротовой жидкости представлена в таблице 2.

Статистические показатели, полученные в ходе основных сравнений представлены в табл. 3. Стандартные

и поправленные на множественность тестов значения *p*, установленные в ходе попарных сравнений, показаны в табл. 4.

По результатам нашего исследования видно, что участники контрольной группы имели ожидаемо более низкие показатели стандартных стоматологических индексов, а также более низкий уровень интерлейкинов. При сравнении II и III группы выявлено, что уровни IL-6 и IL-8 более высокие у пациентов, перенесших COVID-19. IL-6 является одним из главных провоспалительных иммунологических факторов. Его способность действовать по так называемому механизму транс-сигналинга, а также большое количество клеток-мишеней делает IL-6 ключевым в «цитокиновом шторме». Высокий уровень IL-6 зачастую связан с тяжестью протекания COVID-19, а также может быть мишенью для фармакотерапии [26, 27]. Поэтому возможность определения IL-6 в ротовой жидкости могла бы стать ценным диагностическим инструментом для оценки динамики состояния больных. IL-8 ответственен за активацию хемотаксиса иммунокомпетентных клеток в очаг воспалительной реакции, а также за индукцию выработки провоспалительных цитокинов [28, 29]. Часто IL-8 рассматривается как надежный и легкий в обнаружении маркер «цитокинового шторма» [30].

Таблица 1. Показатели стандартных стоматологических индексов
[Table 1. Indicators of standard dental indices]

Показатель	I группа	II группа	III группа
КПУ, баллы	4,0±2,2	13,5±3,5	15,6±3,8
ОHS, баллы	1,1±1,3	2,1±1,2	2,4±1,6
РМА, %	9,0±2,0	42,0±4,0	46,0±3,0

Таблица 2. Иммунологическая характеристика ротовой жидкости, пг/мл
[Table 2. Immunological characteristics of oral fluid, pg/mL]

Цитокин	I группа	II группа	III группа
IL-2	9,2±3,3	13,8±4,5*	14,1±3,9*
IL-4	2,7±1,1	47,9±3,6*	50,5±2,9*
IL-6	0,3±0,4	2,1±0,8*	4,1±1,0*†
IL-8	122,9±6,5	8911,9±8,8*	32 160,6±8,4*†

Примечание. Различия статистически значимо достоверны при $p < 0,05$: * — в сравнении с I группой, † — в сравнении со II группой

Таблица 3. Статистические показатели межгрупповых сравнений
[Table 3. Statistical indicators of intergroup comparisons]

Показатель	<i>H</i> -критерий Краскела—Уоллиса	<i>p</i>	<i>p</i> * (с поправкой на множественность сравнений)
КПУ	15,865	0,001	0,003
ОHS	16,488	0,001	0,003
РМА	11,952	0,002	0,007
IL-2	16,991	0,001	0,003
IL-4	14,752	0,002	0,006
IL-6	19,347	0,001	0,003
IL-8	18,621	0,001	0,003

Таблица 4. Значения p при апостериорном анализе
[Table 4. P -values in post hoc analysis]

Сравниваемые группы	Показатели						
	КПУ	ОНС	PMA	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8
I и II	$p=0,001$	$p=0,003$	$p=0,004$	$p=0,002$	$p=0,002$	$p=0,001$	$p=0,002$
	$p^*=0,003$	$p^*=0,009$	$p^*=0,011$	$p^*=0,006$	$p^*=0,007$	$p^*=0,003$	$p^*=0,006$
I и III	$p=0,002$	$p=0,004$	$p=0,004$	$p=0,001$	$p=0,001$	$p=0,001$	$p=0,001$
	$p^*=0,006$	$p^*=0,011$	$p^*=0,012$	$p^*=0,003$	$p^*=0,003$	$p^*=0,003$	$p^*=0,003$
II и III	$p=0,061$	$p=0,068$	$p=0,075$	$p=0,059$	$p=0,088$	$p=0,001$	$p=0,001$
	$p^*=0,183$	$p^*=0,204$	$p^*=0,225$	$p^*=0,177$	$p^*=0,264$	$p^*=0,003$	$p^*=0,003$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сделать заключение, что повышение уровней IL-6 и IL-8 у пациентов с хроническим пародонтитом, перенесших COVID-19, свидетельствует о характерном отличии цитокинового статуса таких больных от обычных пациентов с пародонтитом. Данный факт важно учитывать при диагностике и опираться на другие иммунологические показатели, например на уровни IL-2 и IL-4, при определении цитокинового статуса больных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 03.04.2022 **Принята в печать:** 05.05.2022

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 03.04.2022 **Accepted:** 05.05.2022

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Taylor J.J. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. — *ISRN Inflamm.* — 2014; 2014: 593151. [PMID: 24944840](#)
- de Campos B.O., Fischer R.G., Gustafsson A., Figueredo C.M. Effectiveness of non-surgical treatment to reduce il-18 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease. — *Braz Dent J.* — 2012; 23 (4): 428–32. [PMID: 23207861](#)
- AlMoharib H.S., AlMubarak A., AlRowis R., Geevarghese A., Preethanath R.S., Anil S. Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva. — *J Int Oral Health.* — 2014; 6 (4): 95–103. [PMID: 25214743](#)
- Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. — *J Periodontol.* — 2008; 79 (8 Suppl): 1585–91. [PMID: 18673014](#)
- Heidari Z., Moudi B., Mahmoudzadeh-Sagheb H. Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview. — *BMC Oral Health.* — 2019; 19 (1): 29. [PMID: 30755190](#)
- Buduneli N., Kinane D.F. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. — *J Clin Periodontol.* — 2011; 38 Suppl 11: 85–105. [PMID: 21323706](#)
- Hasan A., Palmer R.M. A clinical guide to periodontology: pathology of periodontal disease. — *Br Dent J.* — 2014; 216 (8): 457–61. [PMID: 24762896](#)
- Andruxhov O., Ulm C., Reischl H., Nguyen P.Q., Matejka M., Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. — *J Periodontol.* — 2011; 82 (6): 885–92. [PMID: 21138356](#)
- Tisoncic J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. — *Microbiol Mol Biol Rev.* — 2012; 76 (1): 16–32. [PMID: 22390970](#)
- Ertugrul A.S., Sahin H., Dikilitas A., Alpaslan N., Bozoglan A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. — *J Periodontol Res.* — 2013; 48 (1): 44–51. [PMID: 22812409](#)
- Bonecchi R., Galliera E., Borroni E.M., Corsi M.M., Locati M., Mantovani A. Chemokines and chemokine receptors: an overview. — *Front Biosci (Landmark Ed).* — 2009; 14 (2): 540–51. [PMID: 19273084](#)
- Armitage G.C., Cullinan M.P. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. — *Periodontol 2000.* — 2010; 53: 12–27. [PMID: 20403102](#)
- Preshaw P.M., Taylor J.J. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? — *J Clin Periodontol.* — 2011; 38 Suppl 11: 60–84. [PMID: 21323705](#)
- Dinarelli C.A. Historical insights into cytokines. — *Eur J Immunol.* — 2007; 37 Suppl 1: S34–45. [PMID: 17972343](#)
- Balashova N., Dhingra A., Boesze-Battaglia K., Lally E.T. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin induces cytosol acidification in LFA-1 expressing immune cells. — *Mol Oral Microbiol.* — 2016; 31 (1): 106–14. [PMID: 26361372](#)
- Sorsa T., Mäntylä P., Tervahartiala T., Pussinen P.J., Gamonal J., Hernandez M. MMP activation in diagnostics of periodontitis and systemic inflammation. — *J Clin Periodontol.* — 2011; 38 (9): 817–9. [PMID: 21707693](#)
- Kachlany S.C. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin: from threat to therapy. — *J Dent Res.* — 2010; 89 (6): 561–70. [PMID: 20200418](#)

18. Wu Y., Shu R., Luo L.J., Ge L.H., Xie Y.F. Initial comparison of proteomic profiles of whole unstimulated saliva obtained from generalized aggressive periodontitis patients and healthy control subjects. — *J Periodontol Res.* — 2009; 44 (5): 636—44. [PMID: 19453860](#)
19. Baum B.J., Yates J.R. 3rd, Srivastava S., Wong D.T., Melvin J.E. Scientific frontiers: emerging technologies for salivary diagnostics. — *Adv Dent Res.* — 2011; 23 (4): 360—8. [PMID: 21917746](#)
20. Kapoor U., Sharma G., Juneja M., Nagpal A. Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. — *Eur J Dent.* — 2016; 10 (2): 292—300. [PMID: 27095913](#)
21. Song B., Zhang Y.L., Chen L.J., Zhou T., Huang W.K., Zhou X., Shao L.Q. The role of Toll-like receptors in periodontitis. — *Oral Dis.* — 2017; 23 (2): 168—180. [PMID: 26923115](#)
22. Lertpimonchai A., Rattanasiri S., Arj-Ong Vallibhakar S., Attia J., Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. — *Int Dent J.* — 2017; 67 (6): 332—343. [PMID: 28646499](#)
23. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. — *Clin Infect Dis.* — 2020; 71 (15): 762—768. [PMID: 32161940](#)
24. P. Bhargava, P. Panda, V. Ostwal, A. Ramaswamy Repurposing valproate to prevent acute respiratory distress syndrome/acute lung injury in COVID-19: A review of immunomodulatory action. — *Cancer Research, Statistics, and Treatment.* — 2020; 3 (5): 65—70. [DOI: 10.4103/crst.crst_156_20](#)
25. Peng X., Wang Y., Xi X., Jia Y., Tian J., Yu B., Tian J. Promising Therapy for Heart Failure in Patients with Severe COVID-19: Calming the Cytokine Storm. — *Cardiovasc Drugs Ther.* — 2021; 35 (2): 231—247. [PMID: 33404925](#)
26. Han H., Ma Q., Li C., Liu R., Zhao L., Wang W., Zhang P., Liu X., Gao G., Liu F., Jiang Y., Cheng X., Zhu C., Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. — *Emerg Microbes Infect.* — 2020; 9 (1): 1123—1130. [PMID: 32475230](#)
27. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. — *Autoimmun Rev.* — 2020; 19 (6): 102537. [PMID: 32251717](#)
28. Mulchandani R., Lyngdoh T., Kakkar A.K. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. — *Eur J Clin Invest.* — 2021; 51 (1): e13429. [PMID: 33058143](#)
29. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Muhammad J., Khan A., Sule A.A., Tirupathi R., Mutair A.A., Alhumaid S., Al-Omari A., Dhawan M., Tiwari R., Sharun K., Mohapatra R.K., Mitra S., Bilal M., Alyami S.A., Emran T.B., Moni M.A., Dhama K. Role of Inflammatory cytokines in COVID-19 patients: A review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. — *Vaccines (Basel).* — 2021; 9 (5): 436. [PMID: 33946736](#)
30. Li L., Li J., Gao M., Fan H., Wang Y., Xu X., Chen C., Liu J., Kim J., Aliyari R., Zhang J., Jin Y., Li X., Ma F., Shi M., Cheng G., Yang H. Interleukin-8 as a biomarker for disease prognosis of coronavirus disease-2019 patients. — *Front Immunol.* — 2020; 11: 602395. [PMID: 33488599](#)