

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

А. М. Караченова^{1*},
Е. Н. Романова¹, доктор медицинских наук
А. А. Дутова¹, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

РЕЗЮМЕ Цель – изучение полиморфизма генов цитокинов (фактор некроза опухоли – TNF G308A, интерлейкины – IL-10 C592A, IL-10 G1082A), гена регуляторной молекулы воспаления (CD14 C159T) у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких.

Материал и методы. В исследование вошли 156 пациентов после перенесенной пневмонии на фоне COVID-19 через месяц после выписки из стационара. Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени поражения легких по результатам компьютерной томографии (КТ): 1-я группа (n = 74) – КТ-1, 2; 2-я группа (n = 82) – КТ-3, 4. В группу контроля вошли 56 здоровых лиц.

Молекулярно-генетические исследования TNF G308A, IL-10 C592A, IL-10 G1082A, CD14 C159T проводились методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель специфичными праймерами (LEGENDplex™).

Результаты и обсуждение. При исследовании полиморфизма гена TNF G308A было выявлено более частое – в 1,3 раза ($p < 0,001$, отношение шансов (ОШ) = 3,6) по сравнению с группой контроля носительство аллели G, гена рецептора IL-10 G1082A – более частое (в 6 раз; $p < 0,001$) носительство аллели G у пациентов 2-й группы. У лиц 2-й группы в 7,5 раз ($p < 0,001$) чаще встречался генотип G/G, чем у больных 1-й.

Анализ полиморфизма гена IL-10 C592A показал более частую (в 3,4 раза) встречаемость у обследованных аллели C ($p < 0,001$; ОШ = 13), а также более частое носительство генотипа C/C (в 4,5 раза) у пациентов 2-й группы по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

Изучение полиморфизма гена рецептора CD14 C159T показало более частое (в 1,4 раза; $p < 0,001$; ОШ = 2,4) носительство аллели C у больных в сравнении с группой контроля.

Заключение. Проведенное исследование выявило взаимосвязь развития и тяжести течения COVID-19-ассоциированного поражения легких с носительством определенных полиморфизмов изученных цитокинов.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированное поражение легких, полиморфизм генов, грипп A/H1N1/09.

* Ответственный за переписку (corresponding author): b_a_m_2010@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), быстро переросшая в глобальную пандемию, повлияла практически на все сферы жизни человечества и обусловила необходимость проведения различных исследований, направленных

на поиск факторов, определяющих различное течение этого инфекционного заболевания [1, 2]. На сегодняшний день установлено, что полиморфизм единичных нуклеотидов за счет формирования специфических аллелей генов вно-

сит важный вклад в фенотипические различия между людьми, в том числе в персональные особенности развития защитных реакций, а также предрасположенность к целому ряду заболеваний. Различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут определять характер протекания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов [3, 4].

Цель настоящего исследования – изучение полиморфизма генов TNF G308A, интерлейкинов – IL-10 C592A, IL-10 G1082A, гена CD14 C159T у лиц, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 156 пациентов после перенесенной пневмонии на фоне COVID-19, которые ранее находились на лечении в стационаре г. Чита в период с 01 июня по 31 октября 2020 года. Исследование проведено через месяц после выписки.

Диагноз новой коронавирусной инфекции подтвержден обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью ПЦР в режиме реального времени. Критерии невключения в исследование: лимфо-, миелопролиферативные и системные заболевания, по поводу которых назначалась иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция, хроническая алкогольная интоксикация, беременность.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени поражения легких по результатам КТ: 1-я группа (n = 74) – КТ-1, 2, медиана возраста – 52,0 (50,8; 54,2); 2-я группа (n = 82) – КТ-3, 4, медиана возраста – 53,0 (52,3; 54,7); 3-я группа (контроль) (n = 56) – относительно здоровые лица, медиана возраста – 55,0 (51,2; 55,0). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Молекулярно-генетические исследования генов TNF G308A, IL-10 C592A, IL-10 G1082A, гена CD14 C159T проводились методом ПЦР с аллель специфичными праймерами (LEGENDplex™). Выделение ДНК – с помощью ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (PCR-RT) и ПЦР с электрофоретической детекцией результатов («ДНК-Технология»).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета про-

грамм IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (IC MJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Нормальность распределения признаков при численности исследуемых групп более 50 человек оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q₁; Q₃).

Для сравнения количественных признаков трех независимых групп использовали критерий Краскелла – Уоллеса. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами – коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами измеряли по шкале Чеддока. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, при малых выборках предпочтение отдавали определению критерия χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V). Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по закону Харди – Вайнберга осуществлялось по критерию χ^2 Пирсона. Оценка ассоциаций рассчитывалась в значениях ОШ.

Сравнительный анализ парных комбинаций генотипов и расчет ОШ использовался для изучения межгенных взаимодействий, проявляющихся в накоплении комбинаций определенных генотипов исследуемых генов в основной группе в отличие от контроля [5]. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Перед проведением комплекса исследований получено информированное добровольное согласие пациентов, работа выполнена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации (2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеются немногочисленные данные о роли полиморфизма генов цитокинов

в иммунопатогенезе коронавирусной инфекции COVID-19, причем эти данные неоднозначны.

В нашем исследовании при анализе полиморфизма гена TNF G308A у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких было выявлено более частое носительство аллели G – в 1,3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$, ОШ = 3,6). Оценка генотипов показала более частое (в 2,2 раза; $p < 0,001$) носительство гомозиготы G/G по сравнению с контрольной группой (табл. 1). При проведении корреляционного анализа была установлена прямая положительная взаимосвязь между более частым носительством аллели G у больных и частым носительством гомозиготы G/G в сравнении с контролем, установлена умеренная сила взаимосвязи ($V = 0,27$; $p < 0,001$).

Актуальность исследования полиморфизма гена TNF G308A у пациентов с COVID-19 обусловлена тем, что он является одним из наиболее значимых цитокинов при развитии патологии, и генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез б2тTNF сказывается на реактивности иммунной системы. В промоторную зону гена TNF α включены восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами, важной для человека считается замещение гуанина на аденин в положении G308A. В ряде работ продемонстрировано, что полимор-

физм G308A повышает транскрипционную активность гена TNF и, соответственно, продукцию цитокина. Так, аллель G308A был ассоциирован с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [6]. В отечественной медицинской литературе данные по изучению полиморфизма TNF G308A при COVID-ассоциированном поражении легких не представлены. Имеются многочисленные противоречивые зарубежные исследования [7].

При сравнении с аналогичным исследованием пациентов с пневмонией на фоне гриппа A/H1N1/09 обнаружена сходная картина: гомозиготное носительство аллели G у больных наблюдалось чаще, чем в контроле. Из 11 тяжелых пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом и острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппозной пневмонии у 8 (73 %) выявлен G/G генотип TNF G308A, в том числе у 3 умерших [2, 8]. ОШ того, что у носителей генотипа G/G изучаемого полиморфизма разовьется гриппозная пневмония, к тому, что событие не произойдет, было равно 2 [2, 8]. При изучении пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 установлено, что у носителей генотипа G/G полиморфизма TNF G308A разовьется COVID-ассоциированное поражение легких, к тому, что событие не произойдет, ОШ равно 5,8. Кроме того, ОШ того, что при данном генетиче-

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена TNF G308A у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

Генетический маркер	Контроль (n = 56)	1-я группа (n=74)	2я группа (n=82)	Тестовая статистика Пирсона	Попарное сравнение исследуемых групп
Аллель А	35 % (39/112)	14 % (20/148)	12 % (20/164)	$\chi^2 = 26,40$ $p < 0,001$	$\chi^2_{к-1} = 16,5, p_{1-к} < 0,001$ $\chi^2_{г-2} = 20,3, p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 0,12, p_{1-2} = 0,73$
Аллель G	65 % (73/112)	86 % (128/148)	88 % (144/164)		
G/A	62 % (35/56)	27 % (20/74)	22 % (18/82)	$\chi^2 = 31,54$ $p < 0,001$	$\chi^2_{1-к} = 16,4, p_{1-к} < 0,001$ $\chi^2_{2-к} = 23,1, p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 0,54, p_{1-2} = 0,46$
G/G	34% (19/56)	73 % (54/74)	77 % (63/82)		
A/A	4 % (2/56)	0	1 % (1/82)		
					$\chi^2_{1-к} = 19,7, p_{1-к} < 0,001$ $\chi^2_{2-к} = 25,41, p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 0,31, p_{1-2} = 0,58$
					$\chi^2_{1-к} = 0,18, p_{1-к} > 0,05$ $\chi^2_{2-к} = 0,57, p_{2-к} > 0,05$ $\chi^2_{1-2} = 1,0, p_{1-2} > 0,05$

Примечание: статистическая значимость различий между: $p_{1-к}$ – 1-й группой и группой контроля; $p_{2-к}$ – 2-й группой и группой контроля; p_{1-2} – между 1-й и 2-й группами.

ском маркере разовьется более тяжелое COVID-ассоциированное поражение легких КТ-3, КТ-4, к шансам менее тяжелого течения, равно 1,2 [2, 6, 8].

При исследовании полиморфизма гена рецептора IL-10 G1082A выявлено более частое (в 6 раз; $p < 0,001$) носительство аллели G у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне COVID-19 (КТ-3, 4) по сравнению с группой контроля. Обнаружены различия при сравнении групп пациентов по тяжести течения COVID-ассоциированного поражения легких: у лиц с тяжелым течением (КТ-3, 4) в 7,5 раз ($p < 0,001$) чаще встречался генотип G/G, чем у больных с менее тяжелым течением (КТ-1, 2) (табл. 2). В данном случае корреляционный анализ также положительный, обладает умеренной силой связи ($V = 0,26$; $p < 0,001$).

Включение в исследование полиморфизмов гена IL-10 обусловлено его резким и ранним повышением, что свидетельствует о гипервоспалении во время тяжелой инфекции SARS-CoV-2. И. Н. Шишиморов и др., основываясь на хорошо известной роли противовоспалительного и иммуносупрессивного цитокина, его повышение расценивают как попытку умерить гипервоспаление и предотвратить повреждение тканей [1]. Тем не менее одновременное повышение уровня IL-10 и различных провоспалительных

цитокинов и наблюдаемая взаимосвязь между повышенными уровнями IL-10 и тяжестью заболевания позволяют предположить, что IL-10 либо не способен надлежащим образом подавлять воспаление, либо действует способом, который отклоняется от его традиционной роли противовоспалительной молекулы [11]. P. Gallagher et al. выявили ассоциацию между генотипом -1082 G/G, степенью тяжести пневмонии и уровнем летальности [11]. M. Gong и et al. продемонстрировали взаимосвязь между генотипом -1082 G/G и развитием острого респираторного дистресс-синдрома [13].

Результаты анализа полиморфизма гена рецептора IL-10 G1082A у пациентов с пневмонией на фоне гриппа A/H1N1/09 в свое время показывали тенденцию преимущественного гомозиготного носительства генотипа G/G. ОШ того, что при генотипе G/G изучаемого полиморфизма разовьется пневмония, к ОШ того, что событие не произойдет, было равно 5 [2, 8]. В нашем исследовании ОШ того, что при аналогичном генотипе разовьется COVID-ассоциированное поражение легких, к ОШ того, что событие не произойдет, равно 3,9. Кроме того, ОШ при генотипе G/G полиморфизма гена IL-10 G1082A развития COVID-ассоциированного поражения легких КТ-3, КТ-4, к шансам того, что разовьется

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-10 G1082A у пациентов с COVID-19

Генетический маркер	Контроль (n = 56)	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=82)	Тестовая статистика Пирсона	Попарное сравнение исследуемых групп
Аллель А	69 % (77/112)	73 % (108/148)	51 % (83/164)	$\chi^2=18,74$ $p<0,001$	$\chi^2_{1-к} = 0,55,$ $p_{1-к} < 0,46$ $\chi^2_{2-к} = 8,99,$ $p_{2-к} = 0,003$ $\chi^2_{1-2} = 16,39,$ $p_{1-2} < 0,001$
Аллель G	31 % (35/112)	27 % (40/148)	49 % (81/164)		
A/A	43 % (24/56)	50 % (37/74)	32 % (26/82)	$\chi^2 = 27,82$ $p < 0,001$	$\chi^2_{1-к} = 0,65, p_{1-к} = 0,42$ $\chi^2_{2-к} = 1,8, p_{2-к} = 0,18$ $\chi^2_{1-2} = 5,4, p_{1-2} = 0,02$
G/A	52 % (29/56)	46 % (34/74)	38 % (31/82)		
G/G	5% (3/56)	4% (3/74)	30% (25/82)		
					$\chi^2_{1-к} = 1,0, p_{1-к} > 0,05$ $\chi^2_{2-к} = 12,99, p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 18,46, p_{1-2} < 0,001$

Примечание: статистическая значимость различий между: $p_{1-к}$ – 1-й группой и группой контроля; $p_{2-к}$ – 2-й группой и группой контроля; p_{1-2} – между 1-й и 2-й группами.

ся COVID-ассоциированное поражение легких меньшей тяжести, равно 10,4.

Анализ полиморфизма гена IL-10 C592A у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 показал наиболее частую (в 3,4 раза; $p < 0,001$; ОШ = 13) встречаемость у больных аллели С в сравнении с контрольной группой. Причем в 4 раза ($p < 0,001$; ОШ = 9,6) чаще встречалось гомозиготное носительство. Также выявлено, что генотип С/С у пациентов с тяжелым течением (КТ-3, 4) встречается 4,5 раза ($p < 0,001$) чаще по сравнению с контролем (табл. 3). Оценка корреляции полиморфизма гена подтверждает относительно сильная взаимосвязь ($V = 0,51$; $p < 0,001$) между частотой носительства генотипа С/С и развитием тяжелого COVID-19-ассоциированного поражения легких.

В зарубежной медицинской литературе имеются данные о наличии у пациентов с острым повреждением почек полиморфизма IL-10 G1082A [14]. В отечественной и зарубежной литературе данные по изучению полиморфизма гена рецептора IL10 C592A, G1082A при инфекции COVID-19 не представлены.

В аналогичном исследовании у пациентов с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09 было выявлено преимущественное (в 2 раза) гомозиготное носительство аллели С в сравнении с контролем [2, 8]. ОШ развития пневмонии у

носителей генотипа С/С полиморфизма IL-10 C592A и того, что событие не произойдет, было равно 3,5 [2, 8]. В нашем исследовании ОШ того, что при данном генетическом маркере разовьется COVID-ассоциированное поражение легких, к шансам того, что событие не произойдет, равно 9,6.

Изучение полиморфизма гена рецептора CD14 C159T у пациентов с COVID-19 показало более частое (в 1,4 раза; $p < 0,001$; ОШ = 2,4) носительство аллели С в сравнении с группой контроля. Оценка генотипа отразила преимущественно (в 2,5 раза; $p < 0,001$; ОШ = 4,5) гомозиготное носительство генотипа С/С у больных по сравнению с контролем. Также было выявлено, что генотип С/Т в 1,9 раза ($p = 0,01$) чаще встречался у пациентов с нетяжелым (КТ-1, 2) COVID-ассоциированным поражением легких (табл. 4). Проведение корреляционного анализа также подтвердило взаимосвязь между более частым носительством генотипа С/С у больных и большей встречаемостью генотипа С/Т у лиц с нетяжелым течением пневмонии, заключение обладает умеренной силой связи ($V = 0,51$; $p < 0,001$).

Немаловажное значение в предрасположенности к инфекционному процессу имеет полиморфизм гена, кодирующего экспрессию регуляторной молекулы воспаления CD14 как паттерн распознающего рецептора. По последним ми-

Таблица 3. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена IL-10 C592A у пациентов с COVID-19

Генетический маркер	Контроль (n = 56)	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=82)	Тестовая статистика Пирсона	Попарное сравнение исследуемых групп
Аллель А	77 % (86/112)	24 % (35/148)	16 % (27/164)	$\chi^2 = 119,26$, $p < 0,001$	$\chi^2_{1-к} = 72,35$, $p_{1-к} < 0,001$ $\chi^2_{2-к} = 100,15$, $p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 2,52$, $p_{1-2} = 0,11$
Аллель С	23 % (26/112)	76 % (113/148)	84 % (137/164)		
A/A	70 % (39/56)	4 % (3/74)	5 % (4/82)	$\chi^2 = 109,21$ $p < 0,001$	$\chi^2_{1-к} = 62,7$, $p_{1-к} < 0,001$ $\chi^2_{2-к} = 65,07$, $p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 1,0$, $p_{1-2} > 0,05$
C/A	14 % (8/56)	39 % (29/74)	23 % (19/82)		
C/C	16 % (9/56)	57 % (42/74)	72 % (59/82)		

Примечание: статистическая значимость различий между: $p_{1-к}$ – 1-й группой и группой контроля; $p_{2-к}$ – 2-й группой и группой контроля; p_{1-2} – между 1-й и 2-й группами.

Таблица 4. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена CD14 C159T у пациентов с COVID-19

Генетический маркер	Контроль (n = 56)	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=82)	Тестовая статистика Пирсона	Попарное сравнение исследуемых групп
Аллель С	52 % (58/112)	72 % (106/148)	72 % (118/164)	$\chi^2 = 14,82,$ $p < 0,001$	$\chi^2_{1-к} = 10,78, p_{1-к} = 0,002$ $\chi^2_{2-к} = 11,71, p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 0,004, p_{1-2} = 0,95$
Аллель Т	48 % (54/112)	28 % (42/148)	28 % (46/164)		
С/С	23 % (13/56)	53 % (39/74)	62 % (51/82)	$\chi^2 = 24,5,$ $p < 0,001$	$\chi^2_{1-к} = 8,4, p_{1-к} = 0,004$ $\chi^2_{2-к} = 20,33, p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 3,55, p_{1-2} = 0,06$
С/Т	57 % (32/56)	38 % (28/74)	20 % (16/82)		
Т/Т	20 % (11/56)	18 % (15/74)	18 % (15/82)		
					$\chi^2_{1-к} = 7,16, p_{1-к} = 0,008$ $\chi^2_{2-к} = 20,77, p_{2-к} < 0,001$ $\chi^2_{1-2} = 4,47, p_{1-2} = 0,04$
					$\chi^2_{1-к} = 0,03, p_{1-к} = 0,87$ $\chi^2_{2-к} = 0,04, p_{2-к} = 0,84$ $\chi^2_{1-2} = 0, p_{1-2} = 1,0$

Примечание: статистическая значимость различий между: $p_{1-к}$ – 1-й группой и группой контроля; $p_{2-к}$ – 2-й группой и группой контроля; p_{1-2} – между 1-й и 2-й группами.

ровым наблюдениям, прослеживается взаимосвязь гомозиготного варианта ТТ полиморфизма CD14 C159T с восприимчивостью к вирусным и микробным инфекциям и клинической тяжестью заболеваний, таких как туберкулез, респираторно-синцитиальный вирус и хронический гепатит С [14, 15]. Напротив, генотип С/С был связан с предрасположенностью к тяжелой форме SARS в популяции Гонконга [15, 16].

При ранее проведенном исследовании полиморфизма гена CD14 C159T было выявлено, что встречаемость генотипа Т/Т среди заболевших гриппом в 2,2 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$). Все умершие от осложнений внебольничной пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1/09 были носителями CD14 (159 СС) [2, 6].

При оценке межгенного взаимодействия в развитии тяжелого течения COVID-19-ассоциированного поражения легких необходимо отметить комбинацию генов IL-10 G1082A (GG) с CD14 C519T (CC): в вопросе о возникновении заболевания она обладает низкой чувствительностью ($Se = 0,29$), но тем не менее высокой специфичностью ($Sp = 0,96$). При данной комбинации полиморфизмов генов выявлен риск более тяжелого течения COVID-ассоциированного поражения легких (КТ-3, 4) в 10 раз ($RR = 9,79$; $p < 0,001$).

Полученные данные позволяют предположить, что с помощью генетического статуса пациента при COVID-19 можно прогнозировать тяжесть течения заболевания и возможные осложнения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких чаще встречалось гомозиготное носительство аллели G полиморфизма (308 G/A) гена TNF в сравнении с контролем ($p < 0,001$, ОШ = 3,6).
2. Анализ полиморфизма гена IL-10 (1082 G/A) у больных показал преобладание G аллели в виде гомозиготного носительства ($p < 0,001$, ОШ = 3,9), причем чаще у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне COVID-19 ($p < 0,001$, ОШ = 10,4).
3. Исследование полиморфизма гена IL-10 (С-592А) выявило частую встречаемость аллели С ($p < 0,001$; ОШ = 13), в виде гомозиготы С/С, причем чаще у тяжелых больных ($p < 0,001$; ОШ = 9,6).
4. Изучение полиморфизма гена рецептора CD14 C159T у пациентов показало более частое носительство аллели С ($p < 0,001$; ОШ = 2,4) в сравнении с контролем и также в виде гомозиготного наследования ($p < 0,001$; ОШ = 4,5).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):174-184. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184>.
2. Говорин А.В., Романова Е.Н., Мироманова Н.А., и др. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09. Новосибирск: Наука; 2015:303.
3. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(1):6-15.
4. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы; 2020:71.
5. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). Учебное пособие. М.: Логосфера; 2022:143.
6. Романова Е.Н., Говорин А.В. Генетические особенности у больных гриппом A/H1N1/09, осложненным пневмонией. *Пульмонология*. 2015; 25(4):425-432.
7. Saleh A, Sultan A, Elashry AM, et al. Association of TNF- α G-308 a Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients. *Molecular and Cellular Immunology*. 2022;51(3):546-557. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1851709>.
8. Романова Е.Н., Говорин А.В. Генетический полиморфизм TNF- α , IL-10, eNOS у больных гриппом A/H1N1, осложненным пневмонией. *Терапевтический архив*. 2013;3:58-62.
9. Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, Little JP. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action? *Front. Immunol*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677008>.
10. Байгозина Е.А., Совалкин В.И. Генетические особенности у больных гриппом. *Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии*. *Пульмонология*. 2008;1:116-120.
11. Petrov AA, Strambovskaya NN, Govorin AV, Vitkovskiy YuA. CD14, TNF α and FCGR2A genes polymorphisms in patients with influenza H1N1 at the Zabaykal'skiy kray. *Meditinskaya Immunologiya*. 2011;1:83-86.
12. Mu H, Zheng Q, Hao L. IL-10-1082 A/G polymorphism is related with the risk and clinical characteristics of acute kidney injury: a case-control study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02410-1>.
13. Zhao J, Lin G, Zhang W-H, Ge M, Zhang Y. Contribution of CD14-159 C/T polymorphism to tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:1472-1478. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0264>.
14. Goutaki M, Haidopoulou K, Pappa S, et al. The role of TLR₄ and CD14 polymorphisms in the pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis in greek infants. *Immunopathol Pharmacol*. 2014;27:563-572.
15. Yuan FF, Boehm I, Chan PK, et al. High prevalence of the CD₁₄-159CC genotype in patients infected with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(12):1644-1645. <https://doi.org/10.1128/CVI.00100-07>.
16. Pati A, Padhi S, Panda D, Suvankar S, Panda AK. A CD14 Polymorphism (C-159T rs2569190) Is Associated With SARS-CoV-2 Infection and Mortality in the European Population. *Infectious Diseases*. 2021;224(5):921-922. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab180>.

GENETIC PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT AND SEVERITY OF COVID-19-ASSOCIATED LUNG LESION

A. M. Karachenova, E. N. Romanova, A. A. Dutova

ABSTRACT *Objective* – to study the polymorphism of cytokine genes (tumor necrosis factor – TNFG308A, interleukins – IL10C592A, IL10G1082A), gene of regulatory molecule of inflammation (CD14C159T) in patients after Covid-19-associated lung lesion.

Material and methods. 156 patients after suffering pneumonia on the background of COVID-19 in one month after discharge from the hospital were enrolled in the study. All patients were divided into groups in dependence on the level of lung lesion upon the results of computer tomography (KT): the first group (n = 74) – KT-1, 2; the second group (n = 82) – KT-3, 4. 56 healthy persons composed the control group.

Molecular genetic studies of cytokine genes (TNFG308A, IL 10 C592A, IL 10 G1082A), gene of regulatory molecule of inflammation (CD14C159T) were performed by polymerase chain reaction (PCR) with allele-specific primers (LEGENDplex™).

Results and discussion. In the study of TNFG308A gene polymorphism the authors revealed 1,3 times more frequent G allele carriage ($p < 0,001$, odds ratio = 3,6) in comparison with control group, IL 10 G1082A receptor gene – more frequent (6 times) G allele carriage in patients from the second group ($p < 0,001$). G/G genotype was 7,5 times more common ($p < 0,001$) in the patients from the second group in comparison with the patients from the first group.

The analysis of IL10C592A gene polymorphism demonstrated more frequent (3,4 times) occurrence of C allele ($p < 0,001$; odds ratio = 13), and also more frequent carriage of C/C genotype (4,5 times) in the patients from the second group in comparison with the persons from the control group ($p < 0,001$).

The studying of CD14C159T receptor gene demonstrated more frequent (1,4 times) allele C carriage in the patients in comparison with healthy persons from the control group ($p < 0,001$; odds ratio = 2,4).

Conclusion. The performed study revealed the interrelation between the development and severity of COVID-19-associated lung lesion and certain polymorphisms of studied cytokines.

Key words: COVID-19-associated lung lesion, gene polymorphism, flu A/H1N1/09.