

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Баранова Н.И.<sup>1</sup>, Ащина Л.А.<sup>1</sup>, Болгова А.И.<sup>1,2</sup>, Лесина О.Н.<sup>1</sup>

### РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЗНАЧИМЫХ ЦИТОКИНОВ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ COVID-19

<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 440060, Пенза, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», 440052, Пенза, Россия

Пандемия COVID-19 привела к огромному распространению заболеваемости во всем мире, но с весьма различными исходами. Развитие тяжёлых форм заболевания и смертность чаще наблюдаются у пожилых людей, мужчин и лиц с сопутствующими заболеваниями. Доказано, что с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19 тесно связаны генетические мутации факторов иммунной системы. Особая роль в тяжести COVID-19 отводится про- и противовоспалительным цитокинам, избыточная секреция которых ведёт к эндотелиальной дисфункции, вызывающей повреждение жизненно важных органов, особенно легких. Выявление дефекта вариативности генов про- и противовоспалительных цитокинов, связанных с COVID-19, имеет решающее значение для прогнозирования риска развития заболевания. Цель исследования - изучение полиморфных вариантов генов IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17(G-197A), IL-4 (C-589T) у больных COVID-19. Обследованы 142 пациента с доказанным диагнозом COVID-19. Контрольную группу составили 72 здоровых донора. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) исследованы полиморфизмы генов цитокинов IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17(G-197A), IL-4 (C-589T) у больных COVID-19 по сравнению с показателями здоровых лиц. Среди изученных полиморфных вариантов генов цитокинов значимыми предикторами повышенного риска развития COVID-19 явились генотип -1082A/A гена IL-10, генотип -197A/A гена IL-17. Предикторами пониженного риска развития COVID-19 явились: генотип -589C/T гена IL-4, генотип -31C/C гена IL-1 $\beta$ , генотипы -308 G/A и -308 A/A гена TNF- $\alpha$ . Анализ полиморфизма генов наиболее значимых цитокинов, таких как IL-4, IL-10, IL-17A, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  даёт возможность оценить генетическую предрасположенность пациентов к повышенному риску развития COVID-19, является важным для прогноза рисков заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19; цитокины; полиморфизм генов; риск развития.

**Для цитирования:** Баранова Н.И., Ащина Л.А., Болгова А.И., Лесина О.Н. Роль полиморфных вариантов генов значимых цитокинов в оценке риска развития COVID-19. Клиническая лабораторная диагностика. 2024; 69 (1): 11-16.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-11-16>

**Для корреспонденции:** Баранова Надежда Ивановна, д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной и персонализированной медицины; e-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Разработка персонализированных алгоритмов прогнозирования тяжелых форм COVID-19 на основе иммуногенетических биомаркеров с целью оптимизации патогенетической терапии и улучшения исходов заболевания» № 123021300244-8 от 13.02.2023 года.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.11.2023  
Принята к печати 15.01.2024  
Опубликовано 17.01.2024

Baranova N.I.<sup>1</sup>, Ashchina L.A.<sup>1</sup>, Bolgova A.I.<sup>1,2</sup>, Lesina O.N.<sup>1</sup>

### THE ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES OF SIGNIFICANT CYTOKINES IN RISK ASSESSMENT OF COVID-19 DEVELOPMENT

<sup>1</sup>Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 440060, Penza, Russia;

<sup>2</sup>State Budget Health Care Institution «Penza Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care», 440052, Penza, Russia

The COVID-19 pandemic has resulted in a huge spread of disease worldwide, but with very different outcomes. The development of severe disease and mortality are more common in the elderly, men and those with comorbidities. Genetic mutations of immune system factors have been shown to be closely associated with an increased risk of severe COVID-19. A special role in the severity of COVID-19 is attributed to pro- and anti-inflammatory cytokines, the excessive secretion of which ultimately leads to endothelial dysfunction causing damage to vital organs, especially the lungs. Therefore, identifying a defect in COVID-19-related pro- and anti-inflammatory cytokine gene variability is crucial for predicting the risk of disease progression. The aim of the study was to investigate the polymorphic variants of IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17(G-197A), and IL-4 (C-589T) genes in COVID-19 patients. We examined 142 patients with proven diagnosis of COVID-19. The control group consisted of 72 healthy donors. Real-

time polymerase chain reaction method was used to study polymorphisms of cytokine genes *IL-1 $\beta$*  (T-31C), *TNF- $\alpha$*  (G-308A), *IL-10* (G-1082A), *IL-17*(G-197A), *IL-4* (C-589T) in COVID-19 patients compared to healthy individuals. Among the studied polymorphic variants of cytokine genes the most significant predictors of increased risk of COVID-19 development were: genotype -1082A/A of *IL-10* gene, genotype -197A/A of *IL-17* gene. On the contrary, the following were predictors of reduced risk of COVID-19 development: genotype -589C/T of *IL-4* gene, genotype -31C/C of *IL-1 $\beta$*  gene, genotypes -308 G/A and -308 A/A of *TNF- $\alpha$*  gene. Thus, the analysis of gene polymorphisms of the most important cytokines such as *IL-4*, *IL-10*, *IL-17A*, *IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$*  allows us to assess the genetic predisposition of patients to an increased risk of COVID-19 development, which is important for predicting the outcome of the disease.

**Key words:** COVID-19; cytokines; gene polymorphisms; risk of development.

**For citation:** Baranova N.I., Ashchina L.A., Bolgova A.I., Lesina O.N. The role of polymorphic variants of genes of significant cytokines in risk assessment of COVID-19 development. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (1): 11-16 (in Russ.). DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-11-16

**For correspondence:** Baranova Nadezhda Ivanovna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular and Personalized Medicine; e-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru

Information about authors:

Baranova N.I., <https://orcid.org/0000-0002-5930-846X>;

Ashchina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-4445-5619>;

Bolgova A.I., <https://orcid.org/0000-0003-4129-2815>;

Lesina O.N., <https://orcid.org/0000-0003-0434-1972>.

**Acknowledgment.** The study was supported financially by the state task "Development of personalized algorithms for prognosis of severe forms of COVID-19 based on immunogenetic biomarkers to optimize pathogenetic therapy and improve disease outcomes" № 123021300244-8 dated February 13, 2023.

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

Received 15.11.2023

Accepted 15.01.2024

Published 17.01.2024

**Введение.** Пандемия COVID-19 в связи с быстрым распространением привела к беспрецедентной по своим масштабам глобальной катастрофе, унесшей миллионы жизней и поставившей экономики многих стран в тупик [1-3]. Неоспоримым фактором развития тяжёлых осложнений у пациентов COVID-19 является пожилой возраст, мужской пол и наличие коморбидной патологии, осложняющей течение заболевания [4,5]. Воздействие вируса SARS-CoV-2 на человека различается большим разнообразием реакций со стороны иммунной системы и проявляется от бессимптомных форм до синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода [6-8]. Эти факторы риска не в полной мере объясняют, почему у одних пациентов симптомы отсутствуют или выражены слабо, а другие заболевают тяжело. В научной литературе активно обсуждается роль генетических факторов иммунной системы в тяжёлом течении COVID-19 [9-11]. Показано, что дефект цитокинов у больных COVID-19 в основном определяется избыточной продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, что, в конечном итоге, ведёт к эндотелиальной дисфункции, вызывающей повреждение жизненно важных органов, особенно лёгких [12-15]. Тем не менее, участие полиморфизмов генов цитокинов в риске развития COVID-19 остается на этапе накопления данных. Выявление дефекта варибельности генов значимых цитокинов, связанных с COVID-19, имеет решающее значение для прогнозирования риска развития заболевания.

Цель исследования - изучение полиморфных вариантов генов *IL-1 $\beta$*  (T-31C), *TNF- $\alpha$*  (G-308A), *IL-10* (G-1082A), *IL-17*(G-197A), *IL-4* (C-589T) у больных COVID-19.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 142 пациента с COVID-19 в возрасте от 32 до 68 лет, проходившие лечение в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской

помощи» с ноября 2021 г. по март 2022 года. Средний возраст больных составил 50±18 года. Среди них 65 мужчин и 77 женщин. В качестве контрольной группы обследованы 72 здоровых лица, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных, не болевших COVID-19. Диагностический алгоритм обследования пациентов при подозрении на COVID-19 включал сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический и биохимический анализы крови, этиологическую лабораторную диагностику, пульсоксиметрию, компьютерную томографию (КТ) лёгких. КТ у всех пациентов выявила пневмонию (КТ<sub>1</sub>-КТ<sub>4</sub>). Постановку диагноза проводили в соответствии с данными КТ и положительным результатом лабораторного исследования мазка из носа и ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этап экстракции нуклеиновых кислот осуществляли на процессоре магнитных частиц KingFisher Flex (Thermo Fisher Scientific, США). Этап амплификации проводили тест-системами «РеалБест РНК SARS-COV-2» (ВекторБест, Россия). Детекция и учёт результатов выполнены на термоциклере для амплификации нуклеиновых кислот C1000 Touch с реакционным оптическим модулем CFX 96 (Bio-Rad, США).

Проведено клиническое, открытое, проспективное, рандомизированное исследование. Критериями включения больных в исследование явились: подтверждённый диагноз COVID-19, возраст от 32 до 68 лет, информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включены беременные, пациенты с психическими, онкологическими заболеваниями и инфекциями дыхательных путей, вызванными другими респираторными вирусами.

Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проводимые исследования, оформленное в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Взятие крови для исследования у пациентов осуществляли в объеме 5 мл в вакутейнеры с ЭДТА. Выделение ДНК проводили из цельной венозной крови согласно прилагаемой инструкции («ДНК-технология», Россия). Оценка полиморфизмов генов *IL-4* (*C-589T*), *IL-10* (*G-1082A*), *IL-17* (*G-197A*), *IL-1β* (*T-31C*), *TNF-α* (*G-308A*) в полученных образцах ДНК проводилась методом ПЦР-РВ наборами «SNP-Экспресс» («НПО Литех», Россия) на амплификаторе DT-lite («ДНК-технология», Россия). Постановку ПЦР для выявления полиморфизмов генов *IL-1β* (*T-31C*), *TNF-α* (*G-308A*), *IL-10* (*G-1082A*), *IL-17* (*G-197A*), *IL-4* (*C-589T*) проводили согласно инструкции.

**Статистическая обработка результатов.** Ста-

тистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ STATISTICA 12.0 (США). Для оценки различия групп по качественному признаку использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Yates, при нарушении условий его применимости - двусторонний критерий Фишера ( $P_F$ ). Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и 95% доверительному интервалу. Различие групп считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ полученных результатов выявил различную встречаемость полиморфизма генов цитокинов у больных COVID-19 и здоровых лиц (см. таблицу). При изучении полиморфизма (*C-589T*) гена *IL-4* выявлено, что самым широко встречаемым полиморфизмом у больных COVID-19 являлся генотип *-589C/C* гена *IL-4* (60,6%) по сравнению с контрольной группой (44,4%). Достоверно значимое уменьшение встречаемости получено по генотипу *-589C/T* гена *IL-4* у больных COVID-19 (33,8%) по сравнению со здоровыми людьми ( $p=0,045$ ; OR=0,487).

Распределение полиморфных вариантов генов *IL-4*, *IL-10*, *IL-17A*, *IL-1β*, *TNF-α* у больных COVID-19 и лиц контрольной группы

Полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости				COVID-19 и контрольная группа	
		Контрольная группа (n=72)		COVID-19 (n=142)		OR	Критерий различий при df=1, $\chi^2$ (p)
		n	%	n	%		
<i>IL-4</i> ( <i>C-589T</i> )	<i>CC</i>	32	44,4	86	60,6	1,248 (0,449-3,465)	0,061
	<i>CT</i>	37	51,4	48	33,8	0,487 (0,159-1,480)	0,045*
	<i>TT</i>	3	4,2	8	5,6	2,667 (0,467-19,737)	0,306
<i>IL-10</i> ( <i>G-1082A</i> )	<i>GG</i>	25	34,7	18	12,7	1,088 (0,388-3,039)	0,076
	<i>GA</i>	43	59,7	76	53,5	0,773 (0,273-2,185)	0,636
	<i>AA</i>	4	5,6	48	33,8	1,027 (0,374-2,830)	0,002*
<i>IL-17A</i> ( <i>G-197A</i> )	<i>GG</i>	34	47,2	56	39,4	2,492 (0,176-1,362)	0,065
	<i>GA</i>	35	48,6	66	46,5	1,265 (0,672-3,755)	1,000
	<i>AA</i>	3	4,2	20	14,1	1,250 (0,863-2,532)	0,037*
<i>IL-1β</i> ( <i>T-31C</i> )	<i>TT</i>	24	33,3	61	42,9	2,564 (1,489-5,325)	0,646
	<i>TC</i>	26	36,1	65	45,8	0,487 (0,159-1,480)	0,198
	<i>CC</i>	22	30,6	16	11,3	2,532 (0,662-4,657)	0,015*
<i>TNF-α</i> ( <i>G308A</i> )	<i>GG</i>	40	55,6	118	83,1	1,789 (0,892-4,776)	0,075
	<i>GA</i>	23	31,9	23	16,2	0,561 (0,172-1,987)	0,048*
	<i>AA</i>	9	12,5	1	0,7	0,652 (0,436-1,756)	0,031*

Примечание. \* - Статистически значимое различие показателей в группе больных COVID-19 и контрольной группе ( $p < 0,05$ ; p - критерий различий при df=1,  $\chi^2$ ).

При анализе гена *IL-10* полиморфизма *-G-1082A* установлено, что наиболее часто среди больных COVID-19 встречался генотип *-1082G/A* (53,5%). Частота встречаемости данного генотипа практически сопоста-

вила по сравнению с контрольной группой (59,7%). Достоверные результаты получены по генотипу *-1082A/A* гена *IL-10*. В группе больных COVID-19 он регистрировался в 6 раз чаще (33,8%) по сравнению с группой

здоровых лиц - 5,6%, ( $p=0,002$ ;  $OR=1,027$ ).

По результатам изучения полиморфизма гена *IL-17(G-197A)* получено следующее распределение генотипов. Наиболее часто при изучении данного полиморфизма в группе пациентов встречался генотип *-197G/A* (46,5%), который отмечен с такой же частотой, как и в группе здоровых лиц (48,6%). При изучении генотипа *-197G/G* гена *IL-17* не выявлено достоверных различий по встречаемости у больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой. При изучении генотипа *-197A/A* гена *IL-17* получено, что его встречаемость достоверно выше в 3,3 раза у больных COVID-19 (14,1 %) по сравнению со здоровыми лицами - 4,2%, ( $p=0,037$ ;  $OR=1,250$ ).

При изучении полиморфизма гена *IL-1β (T-31C)* по генотипам *T/T* гена *IL-1β*, который встречался у больных COVID-19 (42,9 %) и *T/C* гена *IL-1β* (45,8 %), не выявлено достоверных различий по сравнению с контрольной группой. Установлены различия по встречаемости генотипа *-31C/C* гена *IL-1β*: так, в группе пациентов с COVID-19 данный генотип встречался достоверно ниже в 3 раза по сравнению с контрольной группой и составил 11,3%, ( $p=0,015$ ;  $OR=2,532$ ).

Анализ полиморфизма *G-308A* гена *TNF-α* показал, что наиболее часто у больных с COVID-19 встречался генотип *-308 G/G* (83,1%) по сравнению с контрольной группой, где данный генотип регистрировался у 55,6% здоровых лиц. Напротив, генотип *-308 G/A* встречался достоверно в 2 раза реже в группе пациентов COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами ( $p=0,048$ ;  $OR=0,561$ ). Генотип *-308 A/A* статистически более редко встречался у больных с COVID-19 ( $p=0,031$ ;  $OR=3,652$ ), что может являться фактором пониженного риска развития COVID-19.

Среди изученных полиморфных вариантов генов цитокинов наиболее значимыми предикторами ассоциации с повышенным риском развития COVID-19 явились: генотип *-1082A/A* гена *IL-10*, генотип *-197A/A* гена *IL-17*. Предикторами пониженного риска развития COVID-19 явились: генотип *-589C/T* гена *IL-4*, генотип *-31C/C* гена *IL-1β*, генотипы *-308 G/A* и *-308 A/A* гена *TNF-α*. Анализ полиморфизма генов наиболее значимых цитокинов, таких как *IL-4*, *IL-10*, *IL-17A*, *IL-1β*, *TNF-α* даёт возможность оценить генетическую предрасположенность пациентов к повышенному риску заболевания COVID-19, в связи с чем является важным не только для понимания иммуногенетики, но и для выявления рисков заболевания.

**Обсуждение.** В настоящее время большой интерес вызывают исследования по определению дефекта полиморфизма генов цитокинов. Доказанным является возникновение «цитокинового шторма» вследствие сильной воспалительной реакции у больных COVID-19 [16, 17]. Считается, что при возникновении дисбаланса в крови наблюдается всплеск провоспалительных медиаторов, включая такие цитокины, как интерлейкин (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-1β, IL-8, интерферон (IFN)-γ, фактор некроза опухоли (TNF)-α и противовоспалительных цитокинов с участием IL-10 [2]. Среди провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1β являются одними из движущих факторов поступления интерлейкинов цитокинового шторма в системную циркуляцию, которые мигрируют в другие органы, вызывая множественные органные поражения, приводящие к гибели

тяжелобольного пациента [18, 19]. Доказано, что IL-6, цитокин, опосредующий воспалительный ответ, часто повышен и ассоциируется с тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19 [20-23]. Вместе с тем, SARS-CoV-2 в ответ на активацию рецептора IFN ингибирует активацию факторов транскрипции, что дополнительно ограничивает механизмы противовирусного иммунного ответа. Всё это обуславливает массивное вторичное повреждение тканей, а, следовательно, развитие тяжёлых форм заболевания и увеличение смертности на более поздних этапах инфекционного процесса [24]. Такая сигнализация ведёт к значительной транскрипции и трансляции провоспалительных генов, высвобождая молекулы воспаления в системную циркуляцию, что вызывает дисбаланс в иммунной системе [25]. При изучении полиморфизма (*C-589T*) гена *IL-4* у больных COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами выявлено достоверно значимое снижение встречаемости генотипа *-589C/T* гена *IL-4* ( $p=0,045$ ;  $OR=0,487$ ). Можно предположить, что данный генотип может быть ассоциирован с пониженным риском развития COVID-19. Связь уровня *IL-4* после COVID-19 с развитием бесплодия у мужчин выявлена только в работе зарубежных авторов, которые полагают, что SARS-CoV-2 нарушает уровень *IL-4* через JAK-STAT-сигнализацию [26].

При изучении полиморфизма гена *IL-1β (T-31C)* установлены достоверные различия по встречаемости генотипа *-31C/C* гена *IL-1β*: так, в группе пациентов с COVID-19 данный генотип встречался достоверно ниже в 3 раза по сравнению с контрольной группой ( $p=0,015$ ;  $OR=2,532$ ). Можно предположить ассоциацию данного генотипа с пониженным риском развития заболевания. Сопоставимые результаты получены в работе M.G. Balzanetti и соавт. [27].

Анализ полиморфизма *G-308A* гена *TNF-α* у больных COVID-19 показал, что наиболее часто встречался генотип *-308 G/G* (83,1%) по сравнению с контрольной группой, где данный генотип регистрировался у 55,6% здоровых лиц. Генотип *-308 G/A* встречался достоверно в 2 раза реже в группе пациентов COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами ( $p=0,048$ ;  $OR=0,561$ ). Генотип *-308 A/A* статистически более редко встречался у больных с COVID-19 ( $p=0,031$ ;  $OR=3,652$ ), что может являться фактором пониженного риска развития COVID-19. Показано, что вирус SARS-CoV-2 эффективно подавляет активацию факторов, связанных с рецептором TNF (TRAF) 3 и 6, тем самым ингибирует факторы транскрипции NFκB и IRF 3 и 7, что ведёт к супрессии раннего провоспалительного ответа через интерфероны типа I (IFN) и провоспалительные эффекторные цитокины IL-1, IL-6 и TNF-α [28, 29].

При анализе гена *IL-10* полиморфизма *-G-1082A* установлено, что наиболее часто среди больных COVID-19 встречался генотип *-1082G/A* (53,5%). Частота встречаемости данного генотипа практически сопоставима по сравнению с контрольной группой (59,7%). Достоверные результаты получены по генотипу *-1082A/A* гена *IL-10*. В группе больных COVID-19 он регистрировался в 6 раз чаще по сравнению с группой здоровых лиц ( $p=0,002$ ;  $OR=1,027$ ). Данный факт можно рассматривать в качестве возможного участия генотипа *-1082A/A* гена *IL-10* в патогенезе COVID-19. Исследования других авторов оказались сопоставимы

с нашими исследованиями и показали связь полиморфизма гена *IL-10* (*rs1800872*) с тяжестью COVID-19, а генотип *CC* выполнял защитную роль в предотвращении тяжёлого прогрессирования заболевания [30].

По результатам изучения полиморфизма гена *IL-17* (*G-197A*) получено следующее распределение генотипов. Наиболее часто при изучении данного полиморфизма в группе пациентов встречался генотип *-197G/A* (46,5%), отмеченный с такой же частотой, как и в группе здоровых лиц (48,6%). При изучении генотипа *-197G/G* гена *IL-17* не выявлено достоверных различий по встречаемости у больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой. При изучении генотипа *-197A/A* гена *IL-17* получено, что его встречаемость достоверно выше в 3,3 раза у больных COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами ( $p=0,037$ ;  $OR=1,250$ ). Можно предположить, что генотип *-197A/A* гена *IL-17* можно рассматривать в качестве возможного предиктора повышенного риска в развитии COVID-19. В противоположность полученным данным проведены исследования, где клетки Th-17, индуцируемые  $CD_4$  Т-лимфоцитами, предложены в качестве возможной причины иммунных повреждений, связанных с COVID-19, однако полученные результаты указывают, что вариант *IL-17F N161R* не влияет на риск тяжёлого течения COVID-19 [31].

Изучение дефекта полиморфных вариантов генов ключевых цитокинов у больных COVID-19 представляет большой интерес. Доказано, что особая роль в риске развития COVID-19 отводится про- и некоторым противовоспалительным цитокинам, избыточная секреция которых в конечном итоге ведёт к эндотелиальной дисфункции, вызывающей повреждение жизненно важных органов. Выявление дефекта вариативности генов значимых цитокинов, связанных с COVID-19, имеет решающее значение для прогноза риска развития заболевания. В проведённом исследовании среди изученных вариантов полиморфизмов про- и противовоспалительных цитокинов выявлены генетические предикторы повышенного и пониженного риска развития COVID-19, что является важным для понимания генетических аспектов иммунопатогенеза заболевания.

**Заключение.** Среди изученных полиморфных вариантов генов цитокинов наиболее значимыми предикторами ассоциации с повышенным риском развития COVID-19 явились: генотип *-1082A/A* гена *IL-10* и генотип *-197A/A* гена *IL-17*. Предикторами пониженного риска развития COVID-19 явились: генотип *-589C/T* гена *IL-4*, генотип *-31C/C* гена *IL-1 $\beta$* , генотипы *-308 G/A* и *-308 A/A* гена *TNF- $\alpha$* . Анализ полиморфизма генов наиболее значимых цитокинов - *IL-1 $\beta$*  (*T-31C*), *TNF- $\alpha$*  (*G-308A*), *IL-10* (*G-1082A*), *IL-17* (*G-197A*), *IL-4* (*C-589T*) у больных COVID-19 даёт возможность оценить генетическую предрасположенность пациентов к повышенному и пониженному риску, в связи с чем дополняет знания в области иммуногенетики заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 7-15, 17-20, 22, 23, 25-31 см. REFERENCES)

1. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Современный взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 9(2):18-32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
2. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические ко-

ронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. *Иммунология.* 2020; 4 (3):197-205. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205.

4. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козиолова Н.А., Болдина М.В., Батюшин М.М. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2. *Терапевтический архив.* 2020; 92(9):108-24. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703.
5. Сабиров И.С., Абдувахатов Б.З., Мамедова К.М., Султанова М.С., Сабирова А.И. Геронтологические аспекты клинико-патогенетических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *The scientific heritage.* 2021; 61(2):45-53. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-61-2-45-53.
6. Кантемирова Б.И., Василькова В.В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2022; 11(3):130-7. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137.
9. Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Генетика COVID-19. *Клиническая практика.* 2021; 12(1):41-52. DOI: 10.17816/clinpract64972.
16. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А. и др. Временные методические рекомендации «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина.* 2020; 23(3-2):120-52. DOI: 10.17116/profmed202023032120.
21. Беляева С.В., Сташкевич Д.С., Баландина С.Э., Мякотина Д.Э. Полиморфизм гена *IL-6* у больных COVID-19 русских Челябинской области. *Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение.* 2022; 4(20):5-11. DOI: 10.24411/2409-4102-2022-10401.
24. Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И., Санин А.В., Пронин А.В. Система интерферона при COVID-19. *Иммунология.* 2022; 43(3):245-54. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-245-254.

## REFERENCES

1. Malinnikova E.Yu. A new coronavirus infection. Today's view of a twenty-first century pandemic. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2020; 9(2):18-32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32. (in Russian)
2. Boldyreva M.N. SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors in the development of infections. *Immunologiya.* 2020; 4 (3):197-205. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205. (in Russian)
3. Gupta K., Kaur G., Pathak T., Banerjee I. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. *Review Gene.* 2022; 30(844):146790. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146790.
4. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Koziolova N.A., Boldina M.V., Batyushin M.M. Agreed position of experts of the Eurasian Association of Therapists on the tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-CoV-2. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020; 92(9):108-24. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703. (in Russian)
5. Sabirov I.S., Abdvakhapov B.Z., Mamedova K.M., Sultanova M.S., Sabirova A.I. Gerontologic aspects of the clinical and pathogenetic features of novel coronavirus infection (COVID-19). *The scientific heritage.* 2021; 61(2):45-53. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-61-2-45-53. (in Russian)
6. Kantemirova B.I., Vasil'kova V.V. Gene polymorphisms in patients with novel coronavirus infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2022; 11(3): 130-7. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137. (in Russian)
7. Ahmadian E, Khatibi S.M., Soofiyan S.R., Abediazar S., Shoja M., Ardalan M., et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev. Med. Virol.* 2020; 3: e2176. DOI: 10.1002/rmv.2176.
8. Sakurai A., Sasaki T., Kato S., Hayashi M. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(3): 885-6. DOI: 10.1056/NEJMc2013020.
9. Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A., Shneyder O.V., Shcherbak S.G. Genetics of COVID-19. *Klinicheskaya praktika.*

- 2021; 12(1):41-52. DOI: 10.17816/clinpract64972. (in Russian)
10. Zeberg H., Paabo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*. 2020; (587):610-2. DOI: 10.1038/s41586-020-2818-3.
  11. Kaser A. Genetic risk of severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(16):1590-1. DOI: 10.1056/NEJMe2025501.
  12. Lu Q., Zhu Z., Tan C., Zhou H. Changes of serum IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$ , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2021; 75(9):14462. DOI: 10.1111/ijcp.14462.
  13. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. *J. biomol. Struct. Dyn.* 2020; 39(12):4563-5. DOI: 10.1080/07391102.2020.1776640.
  14. 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):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
  15. Schooling C.M., Li M., Yeung S.L. Interleukin-18 and COVID-19. *Epidemiol. Infect.* 2021; (150):e14. DOI: 10.1017/S0950268821002636.
  16. Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G., Nikonov E.L., Chulanov V.P., Belousova E.A. et al. Temporary methodological recommendations "Diseases of digestive organs in conditions of pandemic of new coronavirus1 infection (COVID-19)". *Profilakticheskaya meditsina*. 2020; 23(3-2):120-52. DOI: 10.17116/profmed202023032120. (in Russian)
  17. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15):248. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
  18. Manik M., Singh R.K. Role of toll-like receptors in modulation of cytokine storm signaling in SARS-CoV-2-induced COVID-19. *J. Med. Virol.* 2022; 94(3):869-77. DOI: 10.1002/jmv.27405.
  19. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(5): 2620-9. DOI: 10.1101/2020.02.16.20023903.
  20. Mulla S., Molla M.A., Ali-Ahmed S.M., Saleh A.A., Anwar S. Association of interferon gamma inducible protein-10, monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1 alpha, interleukin-6, and rs12252 single nucleotide polymorphism of interferon-induced transmembrane protein-3 gene with the severity of COVID-19 infection. *Egypt J. Intern. Med.* 2022; 34(1):53. DOI: 10.1186/s43162-022-00141-9.
  21. Belyaeva S.V., Stashkevich D.S., Balandina S.E., Myakotina D.E. IL-6 gene polymorphism in COVID-19 russian patients of the Chelyabinsk region. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. Obrazovanie i zdravookhraneniye*. 2022; 4 (20):5-11. DOI: 10.24411/2409-4102-2022-10401. (in Russian)
  22. Aladawy S.A., Lamiaa A Adel L.A. Abdel Salam S.A., Raafat R.H., Khattab M.A. Polymorphism in the promoter region of the IL6 gene as a predictor of disease severity in COVID-19 patients. *Egypt. J. Immunol.* 2022; 29 (2):1-9. PMID: 35436049.
  23. Verma S., Verma Su., Khan F. H, Siddiqi Z., Raza S.T., Abbas M., et al. Genetic polymorphisms of IL6 gene -174G > C and -597G > A are associated with the risk of COVID-19 severity. *Int. J. Immunogenet.* 2023; 50(1):5-11. DOI: 10.1111/iji.12605.
  24. Narovlyanskiy A.N., Ershov F.I., Sanin A.V., Pronin A.V. The interferon system in COVID-19. *Immunologiya*. 2022; 43(3):245-54. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-245-254. (in Russian)
  25. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846-8. DOI: .1007/s00134-020-05991-x.
  26. Renu K, Subramaniam M. D., Chakraborty R., Myakala H., Iyer M., Bharathi G. , et.al. The role of Interleukin-4 in COVID-19 associated male infertility - A hypothesis. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 142:103213. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103213.
  27. Balzanelli M.G., Distratis P., Lazzaro R., Pham V.H., Tran T. C., Dipalma G. Analysis of gene single nucleotide polymorphisms in COVID-19 disease highlighting the susceptibility and the severity towards the infection. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(11): 2824. DOI: 10.3390/diagnostics12112824.
  28. Vabret N., Britton, G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., et al. The Sinai Immunology Review Project, Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020; 52(6):910-41. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
  29. Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Adv. Virus. Res.* 2016; (96):219-43. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.006.
  30. Rizvi S., Rizvi M., Raza S.T., Abbas M., Fatima K., Zaidi Z.H. Effect of single nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) on the severity of COVID-19. *Egypt J. Med. Hum. Genet.* 2022; 23(1):145. DOI: 10.1186/s43042-022-00344-3.
  31. El-Desoky M.M., Tharwat S., Mostafa N., Rehabilitation E., Abdelhafez M.S., El-Ashri A.H. et.al. Association of interleukin-17F polymorphisms and predictors of mortality with COVID-19 risk. *International Clinical Practice*. 2022; Article ID 4761631:1-8. DOI: 10.1155/2022/4761631.