

УДК 616.24-002-06-092:575.174.015.3

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-10-1082G>A И ЭКСПРЕССИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 У ПАЦИЕНТОВ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

Загалаев Б.Т.<sup>1</sup>, Мироманова Н.А.<sup>1</sup>, Мироманов А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Минздрава России, Чита, e-mail: [miromanov\\_a@mail.ru](mailto:miromanov_a@mail.ru)

**Аннотация.** Цель исследования – определить влияние полиморфизма гена *IL10-1082G>G* на экспрессию IL-10 у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями. Обследованы 160 неродственных пациентов призывного возраста (18–20 лет) европейской расы. 1-я группа (n=80) – пациенты с COVID-19-инфекцией, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). 2-я группа – группа клинического сравнения (n=80) – пациенты с острой респираторной инфекцией (ОРИ) негриппозной этиологии, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). Контрольная группа – 86 практически здоровых мужчин аналогичного возраста. Критерии исключения: наличие родственных связей; пациенты с острой и/или хронической сопутствующей патологией. Методы исследования: клинические; лабораторные (иммунологический – определение IL-10; генетический (полиморфизм гена *IL10-1082G>A*); инструментальные (компьютерная томография)). Установлено преобладание -1082A-аллеля и -1082A/A генотипа у пациентов как с COVID-19, так и с ОРИ, осложненной тяжелой пневмонией. У пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 выявляется более высокое значение IL-10 (2 раза) по сопоставлению с тяжелой пневмонией на фоне ОРИ негриппозной этиологии (p<0,001). Уровень IL-10 значительно снижается при носительстве генотипа -1082A/A во всех исследуемых группах. **Выводы:** 1. У пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями регистрируется повышение концентрации IL-10 с наибольшими значениями в группе с тяжелыми пневмониями при COVID-19. 2. Носительство генотипа -1082A/A гена *IL10* характеризуется низким содержанием IL-10 в сыворотке крови. 3. Аллель -1082A- и генотип -1082A/A гена *IL10* ассоциируются с тяжелым течением внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста независимо от этиологии.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, COVID-19, призывной возраст, полиморфизм, гены, цитокины.

## POLYMORPHISM OF THE INTERLEUKIN-10-1082G>A GENE AND EXPRESSION OF INTERLEUKIN-10 IN CONTRACTION-AGE PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Zagalaev B.T.<sup>1</sup>, Miromanova N.A.<sup>1</sup>, Miromanov A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Chita State Medical Academy», Ministry of Health of Russia, Chita, e-mail: [miromanov\\_a@mail.ru](mailto:miromanov_a@mail.ru)

**Annotation.** The purpose of the study was to establish the effect of the *IL10-1082G>G* gene polymorphism on the expression of IL-10 in military-age patients with the development of community-acquired pneumonia. A survey of 160 unrelated patients of military age (18-20 years) of the Caucasian race was carried out. Group 1 (n=80) - patients with COVID-19 infection complicated by mild pneumonia (n=40) and severe pneumonia (n=40). Group 2 - clinical comparison (n=80) - patients with acute respiratory infection (ARI) of non-influenza etiology, complicated by mild pneumonia (n=40) and severe pneumonia (n=40). The control group consisted of 86 practically healthy men of the same age. Exclusion criteria: presence of family ties; patients with acute and/or chronic concomitant pathology. Research methods: clinical; laboratory (immunological - determination of IL-10; genetic (*IL10-1082G>A* gene polymorphism); instrumental (computed tomography). Studies were carried out upon admission to the hospital. The predominance of the -1082A allele and the -1082A/A genotype was established in patients with both COVID-19 and ARI complicated by severe pneumonia. In patients with severe pneumonia against the background of COVID-19, a higher value of IL-10 is detected (2.0 times), compared with severe pneumonia against the background of ARI of non-influenza etiology (p<0.001). The level of IL-10 decreases significantly in carriers of the -1082A/A genotype in all study groups. **Conclusions:** 1. In patients of military age with community-acquired pneumonia, an increase in the concentration of IL-10 is recorded with the highest values in the group with severe pneumonia with COVID-19. 2. Carriage of the -1082A/A genotype of the *IL10* gene contributes to a decrease in the level of IL-10. 3. The presence of the -1082A- allele and the -1082A/A genotype of the *IL10* gene is associated with severe community-acquired pneumonia in patients of military age.

Keywords: community-acquired pneumonia, COVID-19, conscription age, polymorphism, genes, cytokines.

Актуальность внебольничных пневмоний на современном этапе гражданской и военной медицины обусловлена высоким уровнем заболеваемости среди пациентов призывного возраста, тяжестью клинического течения, длительной утратой трудоспособности, склонностью к эпидемическому распространению и увеличивающимися летальными исходами на фоне эпидемий [1, 2].

Военный призыв является мощным стрессорным фактором, который может приводить к развитию синдрома хронического адаптационного перенапряжения и, как следствие, к дисбалансу различных систем организма, в том числе и иммунной системы [3].

При встрече макроорганизма с инфекционным агентом происходит активация иммунной системы (врожденный иммунитет), которая запускает каскад провоспалительных реакций, регулируемых цитокинами, направленных на элиминацию патогена. Через TLR (толл-рецепторы) одновременно происходит запуск противовоспалительных сигналов, что вызывает усиление экспрессии противовоспалительных интерлейкинов (IL-10, IL-4, IL-13) и других регуляторных молекул, необходимых для купирования воспалительного процесса [4].

Доказано, что IL-10 является ключевым регулятором иммунного ответа при вирусных инфекциях. Анализ структуры его рецепторной системы свидетельствует об идентичном с IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  пути проведения (Jak-STAT) сигнала, кроме того, они активируют одни и те же транскрипционные факторы комплекса рецепторов 2-го типа, приводящие к экспрессии гена [5, с. 328].

В связи с пандемией COVID-19 большое количество научных работ посвящено изучению роли генетического полиморфизма различных белков, в том числе и участвующих в патогенетических механизмах осложненного течения вирусных заболеваний, однако влияние полиморфизма гена *IL10*, на наш взгляд, недостаточно отображено при течении внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста.

Цель исследования – определить влияние полиморфизма *IL10-1082G>A* на экспрессию IL-10 у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследования проводились в период с 2020 по 2023 гг. в НИИ «Молекулярная медицина» при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, клинко-диагностической лаборатории и инфекционном отделении ВГУЗ «321 Окружной военный клинический госпиталь» (г. Чита).

Проведено клиническое обследование 160 неродственных пациентов русской национальности в возрасте 18–20 лет с внебольничными пневмониями. Первая группа представлена 80 пациентами призывного возраста с COVID-19-инфекцией, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). Вторая группа – группа

клинического сравнения (n=80) – пациенты призывного возраста с острой респираторной инфекцией (ОРИ) негриппозной этиологии, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). Контрольную группу составили 86 практически здоровых мужчин призывного возраста, сопоставимых по месту проживания и национальности.

Критерии исключения: наличие родственных связей; пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями/травмами. Кроме того, из исследования исключались пациенты и резиденты, получающие противовирусную, антибактериальную, дезагрегационную и антикоагуляционную терапию перед госпитализацией.

Формирование групп пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Клинические группы больных с внебольничными пневмониями были сопоставимы по полу, возрасту, классификационным, диагностическим характеристикам и проводимому лечению [6].

Этиологическую расшифровку возбудителей внебольничных пневмоний осуществляли с помощью ПЦР назофарингиальных мазков и мокроты для обнаружения РНК/ДНК вирусов, бактерий, атипичных патогенов [3]. Генетические исследования для определения мутации *IL10-1082G>A* осуществляли, используя набор праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Концентрацию IL-10 в сыворотке крови устанавливали с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) методом иммуноферментного анализа.

Клинические, лабораторные и инструментальные исследования выполняли при поступлении пациентов в стационар. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки производилась всем пациентам при поступлении в стационар. В последующем, с целью динамического наблюдения за течением инфекционного процесса, исследование выполнялось с интервалом в 10 дней. Протокол КТ формировался по стандартным правилам, принятым при описании данных, а также с применением стандартизованных экспресс-форм протоколов [7]. В условиях большого потока пациентов, для быстрой оценки изменений в легких после проведения КТ, использовалась «эмпирическая» визуальная шкала, основанная на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в легком с наибольшим поражением [8]: 1) отсутствие характерных проявлений (КТ-0); 2) минимальный объем / распространенность <25% объема легких (КТ-1); 3) средний объем / распространенность 25–50% объема легких (КТ-2); 4) значительный объем / распространенность 50–75% объема легких (КТ-3); 5) субтотальный объем / распространенность >75% объема легких (КТ-4).

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association

Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. С учетом распределения признаков, отличного от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическую значимость различий показателей между группами оценивали путем определения U-критерия Манна–Уитни и уровня значимости  $p$ . Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Оценку статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивали путем сравнения полученного значения критерия  $\chi^2$  с критическим (определяли уровень значимости  $p$ ) [9].

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

При клиническом наблюдении за пациентами зарегистрировано, что все они выписаны из стационара с полным разрешением как клинических проявлений, так и изменений в легких при контрольных КТ. Применение «эмпирической» визуальной шкалы обосновано, так как адаптированная шкала валидирована путем доказательства наличия статистически значимой тенденции направленного изменения доли умерших пациентов среди различных категорий КТ0 – КТ4 [10]. Данные визуализации интерпретировались только в контексте клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных показателей, так как доказано, что КТ играет важную, но не определяющую роль в оценке тяжести течения заболевания и прогнозе его развития. Эти ограничения связаны в том числе с отсутствием характеристик поражения легочной ткани («матовое» стекло и/или консолидация) и других проявлений патологии (плевральный выпот, отек легких и др.). Поэтому объем поражения легких при КТ может не иметь прямой корреляции с клинической тяжестью заболевания [7].

При определении встречаемости аллелей и генотипов гена *IL10-1082G>A* у пациентов с внебольничными пневмониями и группой контроля зарегистрировано отсутствие статистической значимости различий (табл. 1).

Таблица 1

Частота SNP *IL10-1082(G>A)* у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями ( $\chi^2$ , df=1)

	Аллель G OR [95% CI]	Аллель A OR [95% CI]	Генотип GG OR [95% CI]	Генотип GA OR [95% CI]	Генотип AA OR [95% CI]
Контроль (n=86)	0,378	0,622	0,151	0,453	0,395
COVID-19 (n=80)	0,413 1,2 [0,7–1,8]	0,588 0,9 [0,6–1,3]	0,150 1,0 [0,4–2,3]	0,525 1,3 [0,7–2,5]	0,325 0,7 [0,4–1,4]
$\chi^2$	0,42		1,0		
p	0,52		0,61		
ОРИ (n=80)	0,363 0,9 [0,6–1,5]	0,638 1,1 [0,7–1,7]	0,100 0,6 [0,2–1,6]	0,525 1,3 [0,7–2,5]	0,375 0,9 [0,5–1,7]
$\chi^2$	0,08		0,09		
p	0,77		0,77		

Примечание: p – различия значимы с контролем.

При анализе частоты распространенности SNP *IL10-1082(G>A)* у пациентов в зависимости от тяжести течения внебольничных пневмоний отмечена значимая частота преобладания -1082A- аллеля и -1082A/A генотипа у пациентов как с COVID-19, так и с ОРИ, осложненной тяжелой пневмонией (табл. 2, 3), тогда как при сравнении частоты носительства изучаемого полиморфизма гена *IL10* между группами с тяжелым течением внебольничных пневмоний такой значимости не отмечено (p>0,05).

Таблица 2

Частота SNP *IL10-1082(G>A)* у пациентов призывного возраста с COVID-19, осложненной нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонией ( $\chi^2$ , df=1)

	Аллель G OR [95% CI]	Аллель A OR [95% CI]	Генотип GG OR [95% CI]	Генотип GA OR [95% CI]	Генотип AA OR [95% CI]
Контроль (n=86)	0,378	0,622	0,151	0,453	0,395
COVID-19, нетяжелая пневмония (n=40), $\chi^2$	0,550 2,0 [1,2–3,4]	0,450 0,5 [0,3–0,9]	0,200 1,4 [0,5–3,7]	0,700 2,8 [1,3–6,3]	0,100 0,2 [0,1–0,5]
p	6,59 <b>0,01</b>		11,41 <b>0,003</b>		
COVID-19, тяжелая пневмония (n=40), $\chi^2$	0,275 0,6 [0,4–1,1]	0,725 1,6 [0,9–2,9]	0,100 0,6 [0,2–2,1]	0,350 0,7 [0,3–1,4]	0,550 1,9 [0,9–4,0]
p	2,56 0,11		2,69 0,26		
p <sub>1</sub>	<b>0,001</b>		<b>0,001</b>		

Примечание: p – различия значимы с контролем; p<sub>1</sub> – различия значимы с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Таблица 3

Частота SNP *IL10-1082(G>A)* у пациентов призывного возраста с ОРИ, осложненной нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонией ( $\chi^2$ , df=1)

	Аллель G OR [95% CI]	Аллель A OR [95% CI]	Генотип GG OR [95% CI]	Генотип GA OR [95% CI]	Генотип AA OR [95% CI]
Контроль (n=86)	0,378	0,622	0,151	0,453	0,395
ОРИ, нетяжелая пневмония (n=40), $\chi^2$ р	0,450 1,4 [0,8–2,3]	0,550 0,7 [0,4–1,3]	0,100 0,6 [0,2–2,1]	0,700 2,8 [1,3–6,3]	0,200 0,4 [0,2–0,9]
	1,18 0,28		6,78 <b>0,03</b>		
ОРИ, тяжелая пневмония (n=40), $\chi^2$ р р <sub>1</sub>	0,288 0,7 [0,4–1,2]	0,712 1,5 [0,9–2,7]	0,125 0,8 [0,3–2,4]	0,325 0,6 [0,3–1,3]	0,550 1,9 [0,9–4,0]
	1,96 0,16		2,69 0,26		
	<b>0,03</b>		<b>0,002</b>		

Примечание: р – различия значимы с контролем; р<sub>1</sub> – различия значимы с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Определение содержания кодируемого белка (IL-10) у исследуемых групп осуществили следующим этапом. Показано, что при сравнении его уровня между исследуемыми группами регистрировалось увеличение во второй группе в 51 раз по сопоставлению с аналогичным значением группы контроля и в 2,7 раза по сравнению с группой клинического сравнения (табл. 4).

Таблица 4

Содержание IL-10 у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями и практически здоровых лиц, Me [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы		
	Контроль (n=86)	COVID-19 (n=80)	ОРИ (n=80)
IL-10 (пг/мл)	0,17 [0,01; 3,43]	8,72 [4,0; 14,82] H=0, <b>p&lt;0,001</b>	3,20 [1,04; 8,0] H=198, <b>p&lt;0,001</b> H=602, <b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b>

Примечание: р – различия значимы с контролем; р<sup>1</sup> – различия значимы с первой группой.

При анализе концентрации IL-10 у пациентов с внебольничными пневмониями в зависимости от тяжести течения отмечен его более высокий уровень в группах с тяжелой пневмонией (табл. 5, 6).

Таблица 5

Содержание IL-10 у пациентов призывного возраста в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии на фоне COVID-19, Me [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы		
	Контроль (n=86)	COVID-19 с нетяжелой пневмонией (n=40)	COVID-19 с тяжелой пневмонией (n=40)
IL-10 (пг/мл)	0,2 [0,01; 3,4]	6,4 [4,0; 10,4] H=0, <b>p&lt;0,001</b>	11,5 [8,5; 14,8] H=0, <b>p&lt;0,001</b> H=56, <b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b>

Примечание: p – различия значимы с контролем; p<sub>1</sub> – различия значимы с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Таблица 6

Содержание IL-10 у пациентов призывного возраста в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии на фоне ОРИ негриппозной этиологии Me [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы		
	Контроль (n=86)	ОРИ с нетяжелой пневмонией (n=40)	ОРИ с тяжелой пневмонией (n=40)
IL-10 (пг/мл)	0,2 [0,01; 3,4]	1,9 [1,04; 4,1] H=190, <b>p&lt;0,001</b>	5,8 [2,4; 8,0] H=8, <b>p&lt;0,001</b> H=74, <b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b> H=0, <b>p<sub>2</sub>&lt;0,001</b>

Примечание: p – различия значимы с контролем; p<sub>1</sub> – различия значимы с группой нетяжелой внебольничной пневмонии; p<sub>2</sub> – различия значимы с группой тяжелой внебольничной пневмонии COVID-19.

Кроме того, зафиксировано, что у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 выявляется более высокое значение IL-10 (2 раза) по сопоставлению с тяжелой пневмонией на фоне ОРИ негриппозной этиологии (p<0,001).

При изучении влияния SNP *IL10-G-1082A* на синтез кодируемого цитокина отмечено снижение его уровня при носительстве генотипа -1082A/A во всех исследуемых группах (табл. 7).

Таблица 7

Содержание в крови IL-10 у пациентов с внебольничными пневмониями и практически здоровых лиц в зависимости от генотипа полиморфизма гена *IL10-G-1082A*, пг/мл (Me [P25-P75])

	Генотип G/G	Генотип G/A	Генотип A/A
Контроль (n=86)	1,33 [1,01; 2,01] (n=13)	0,33 [0,21; 0,48] (n=39) <b>p=0,001</b>	0,01 [0,01; 0,03] (n=34) <b>p=0,001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,006</b>
COVID-19 (n=80)	13,15 [12,88; 13,59] (n=12)	9,41 [7,55; 10,82] (n=42) <b>p=0,0001</b>	6,0 [4,59; 7,3] (n=26) <b>p=0,0001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b>
ОРИ	7,68 [7,35; 7,96]	3,29 [3,08; 5,32]	2,23 [1,94; 2,78]

(n=80)	(n=8)	(n=42) <b>p=0,0001</b>	(n=30) <b>p=0,0001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b>
--------	-------	---------------------------	--

Примечание: p – различия значимы с -1082G/G; p<sub>1</sub> – различия значимы с -1082G/A.

SARS-CoV-2 имеет 73% гомологии с SARS-CoV, и, подобно SARS-CoV, патогенез пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, вероятно, протекает в две фазы: сначала вирусная фаза характеризуется репликацией вируса, приводящей к прямому вирус-опосредованному повреждению тканей. Степень этого повреждения определяет патогенез вторичной фазы, которая характеризуется привлечением эффекторных иммунных клеток, вызывающих местную и системную воспалительную реакцию, которая может сохраняться даже после устранения вируса. Развитие легочных заболеваний связано с избыточной проницаемостью сосудов, приводящей к отложению микротромбов и повышению проницаемости сосудов, в дополнение к ряду системных симптомов. Хотя было выявлено несколько факторов риска тяжелой формы COVID-19, патофизиологические основы, которые способствуют тяжести заболевания, до конца не изучены [4].

Отмечено, что врожденные иммунные реакции модулируются инфекцией SARS-CoV-2. Избыточное выделение провоспалительных цитокинов вместе с лимфопенией, дисфункцией лимфоцитов и гранулоцитарными и моноцитарными аномалиями являются важными отличительными признаками в патогенезе тяжелой формы COVID-19. Более того, аномальные нейтрофилы, с точки зрения как фенотипа, так и функциональности, такие как образование внеклеточных ловушек (NET) нейтрофильных клеток, дендритные клетки (DC), в основном обычные DC типа 2 (cDC2) и плазмоцитойдные DC (pDC), а также клетки естественных киллеров (NK), влияют на тяжесть инфекций SARS-CoV-2. Также обнаружено, что дисфункция моноцитов и макрофагов (определяемая профилями экспрессии HLA-DR и FCN1 (фиколин 1) и SPP1 (секретируемый фосфопротеин 1)) влияет на тяжесть COVID-19 соответственно, как и значимое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов. Наконец, отсутствие противовирусного ответа, **опосредованного интерфероном (с.г. IFN (типы I и III)) в начале заболевания может повышать риск инфицирования [11].**

Неспособность обеспечить своевременный и эффективный иммунный ответ против SARS-CoV-2 является многофакторной и, возможно, зависит от: вирусной нагрузки (точный вклад вирусной нагрузки в течение заболевания установить трудно, и до сих пор не ясно, насколько это влияет на исход заболевания); дефектов реакции на IFN I типа (своевременная выработка IFN I типа клетками-хозяевами имеет решающее значение для ограничения репликации вируса и укрепления противовирусного иммунитета); несбалансированного адаптивного иммунитета за счет снижения количества DC и глубокой Т-клеточной

**Добавлено примечание (C1):** не поняла по смыслу, где именно нужно поставить запятую (боюсь исказить смысл) (до В НАЧАЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ или после

лимфопении, вызванных секвестрацией Т-клеток в тканях или апоптозом Т-клеток в результате действия увеличения провоспалительных цитокинов и снижения противовоспалительных цитокинов (часто встречаются у тяжелых пациентов и могут способствовать дефектному Т-клеточно-опосредованному клиренсу вируса). Было показано, что дефекты иммунных реакций 1-го типа и избыточный иммунитет 2-го типа коррелируют с тяжелым течением COVID-19, что позволяет предположить, что неадаптированный адаптивный иммунный ответ на вирус также может приводить к задержке выведения вируса и прогрессированию заболевания [4].

Тяжелая пневмония вызывает более сильное воспаление из-за индуцированного иммунного ответа. Установлено, что повышенное количество лейкоцитов и увеличение уровней цитокинов и хемокинов и других факторов в крови наблюдаются у пациентов, инфицированных вирусами. Уровни провоспалительных цитокинов, в том числе и IL-10, выше у пациентов с тяжелым течением пневмоний, что согласуется с результатами, полученными в процессе наших изысканий [12].

Заболеемость COVID-19 значительно различается между странами и континентами. До сих пор этому наблюдению не было четкого объяснения. Эпидемиологические исследования продемонстрировали большое различие в показателях инфицирования и смертности между мужчинами и женщинами. Это может быть связано с гендерным различием полиморфизма генов, сцепленных с X-хромосомой, которые играют важную роль в иммунном ответе. Кроме того, заболевание может иметь разную степень тяжести: от бессимптомного течения и легких симптомов до опасного для жизни состояния, требующего госпитализации в отделение интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких. С тяжестью COVID-19 связано несколько факторов, таких как пожилой возраст, множественные коморбидные заболевания, курение, гиперхолестеринемия и др. Однако мы наблюдаем тяжелое заболевание и у пациентов, не имеющих вышеуказанных факторов риска. Тяжелые формы COVID-19 стали регистрироваться и у детей, включая младенцев. В связи с этим представляется актуальным сфокусировать проблему на генетических факторах, таких как носительство однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), способных влиять на восприимчивость к инфекции и вариабельность тяжести заболевания [12, 13].

Установлено, что в пределах промоторной области, контролирующей транскрипцию гена IL-10, расположены три однонуклеотидных полиморфизма в позициях 1082 (от G до A), 819 (от C до T) и 592 (от C до A), которые, как было показано, влияют на экспрессию IL-10 и могут быть связаны с тяжелым течением и высоким уровнем летальности [14].

При анализе данных о результатах генотипирования, полученных в 98 странах, показана зависимость между частотой встречаемости полиморфизмов генов *HLA-B* и генов

цитокинов (IL-6, IL-10, IL-12B) с показателями уровня смертности от COVID-19 в этих странах. В частности, установлена такая зависимость между частотой носительства полиморфизма генов *IL-6(174C)*, *IL-10(592C)*, *IL-10(819C)*, *IL-10(1082G)*, *IL-12(1188A)* и летальностью [15].

Таким образом, вариабельность фенотипических проявлений полиморфизмов генов у пациентов с вирусными пневмониями, в том числе и COVID-19, требует дальнейшего всестороннего изучения и систематизации. Результаты таких изысканий могут оказать значимую помощь в создании персонализированного алгоритма лечения данной группы больных.

#### **Выводы**

1. У пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями регистрируется повышение концентрации IL-10 с наибольшими значениями в группе с тяжелыми пневмониями при COVID-19.

2. Носительство генотипа -1082A/A гена *IL10* характеризуется низким содержанием IL-10 в сыворотке крови.

3. Аллель -1082A- и генотип -1082A/A гена *IL10* ассоциируются с тяжелым течением внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста независимо от этиологии.

#### **Список литературы**

1. Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминев Р.М., Жоголев К.Д., Кузин А.А., Рубова С.Р., Горенчук А.Н., Михеева Е.А. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11. № 2. С. 116-123. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123.
2. Харитонов М.А., Иванов В.В., Журкин М.А., Данцев В.В., Кишицын В.П., Садьков Р.Р., Жоголев С.Д., Жоголев К.Д., Гришаев С.Л., Миронов И.В. Роль современных методик этиологической диагностики в изучении структуры возбудителей внебольничной пневмонии у военнослужащих // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. Т. 54. № 2. С. 61-65.
3. Салухов В.В., Харитонов М.А., Иванов В.В., Журкин М.А., Чумак Б.А., Николаев А.В., Рудаков Ю.В., Асямов К.В., Богомолов А.Б., Чугунов А.А., Мальцева О.А. Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 69. № 1. С. 45-52.

4. Merad M., Blish C.A., Sallusto F., Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19 // *Science*. 2022. Vol. 375. P. 1122–1127. DOI: 10.1126/science.abm8108.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.08.2021 г. «Внебольничная пневмония у взрослых» [Электронный ресурс]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1) (дата обращения: 07.02.2024).
7. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2023 г. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18». [Электронный ресурс]. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf) (дата обращения: 07.02.2024).
8. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M., Kunishima N., Watanabe S., Suzuki Y., Umeda S., Uwabe Y. Chest CT findings in cases from the cruise ship diamond princess with coronavirus disease (COVID-19) // *Radiology. Cardiothoracic imaging*. 2020. Vol. 2. Is. 2. P. e200110. DOI: 10.1148/rct.2020200110.
9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. № 1. С. 151-163.
10. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: методические рекомендации. М.: Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, 2021. 108 с.
11. Islam S., Wang Z., Abdel-Mohsen M., Chen X., Montaner L.J. Tissue injury and leukocyte changes in post-acute sequelae of SARS-CoV-2: review of 2833 post-acute patient outcomes per immune dysregulation and microbial translocation in long COVID // *Journal of leukocyte biology*. 2023. Vol. 113. Is. 3. P. 236–254. DOI: 10.1093/jleuko/qiac001.
12. Mohandas S., Jagannathan P., Henrich T.J., Sherif Z.A., Bime C., Quinlan E., Portman M.A., Gennaro M., Rehman J. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) // *eLife*. 2023. Vol. 12. P. e86014. DOI: 10.7554/eLife.86014.
13. Кантемирова Б.И., Василькова В.В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022. Т. 11. № 3. С. 130–137. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137.
14. Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Фомина Е.Г., Григорьева Е.Е., Зверко В.В. Клиническая значимость исследования ассоциации аллельного полиморфизма генов как предикторов

развития и неблагоприятного течения сепсиса (аналитический обзор литературы) // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2022. Т. 11. № 2. С. 236-244. DOI: 10.34883/PI.2022.11.2.020.

15. Leite M.M., Gonzalez-Galarza F.F., Silva B.C.C.D., Middleton D., Santos E.J.M.D. Predictive immunogenetic markers in COVID-19 // Human immunology. 2021. Vol. 82. Is. 4. P. 247-254. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.01.008.