

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19

Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А., Турянская А.И., Кондрашова Н.М.

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: gades.med@mail.ru*

**Цель исследования:** оценка структуры, встречаемости полиморфизма генов фактора некроза опухолей альфа во взаимосвязи с содержанием цитокина в сыворотке крови у взрослых пациентов при коронавирусной инфекции COVID-19 различной тяжести клинического течения. Группы наблюдения включали 59 взрослых пациентов с верифицированным диагнозом коронавирусной инфекции и 94 здоровых донора. В сыворотке крови иммуноферментным методом исследовали антитела к антигену SARS-CoV-2 и TNF- $\alpha$ . В образцах ДНК проводили молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена TNF- $\alpha$  rs1800629 308G/A. Все полученные цифровые данные статистически обрабатывали с использованием пакета программ Microsoft Excel 2018 и STATISTICA 12. В исследуемой группе выявлена aberrантная продукция TNF- $\alpha$ , нарастающая при утяжелении клинического течения коронавирусной инфекции во взаимосвязи с объемом поражения легочной ткани. По структуре и распространенности полиморфизма гена TNF- $\alpha$  среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией по сравнению со здоровыми донорами статистически значимо чаще определялись аллель А и генотип АА, реже аллель G и генотип GG. Выявлены значимые корреляции генотипа с содержанием TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и тяжестью клинического течения болезни. Высокое содержание TNF- $\alpha$  и тяжелое течение болезни зафиксированы у пациентов с генотипом АА. Среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией выявлены высокая встречаемость мутантного аллеля А и низкая частота нормального аллеля G, зафиксирована значимая корреляция структуры генотипа с уровнем содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови. Носительство аллеля G сопровождалось наименьшим содержанием TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, высокие показатели исследуемого в сыворотке крови цитокина были зафиксированы при носительстве гомозиготы А/А, у пациентов с гомозиготным генотипом G/G уровни TNF- $\alpha$  определялись в пределах референтных интервалов, что позволяет рекомендовать определение аллели А в качестве биомаркера риска развития и тяжести течения коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: фактор некроза опухолей альфа, полиморфизм, генотип, коронавирусная инфекция.

## GENE POLYMORPHISMS AND TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA CONTENT IN SERUM AT DIFFERENT SEVERITY OF CLINICAL COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY COVID-19

Prosekova E.V., Dolgoplov M.S., Sabynych V.A., Turyanskaya A.I., Kondrashova N.M.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education TSMU of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, e-mail: gades.med@mail.ru*

**Purpose of the study:** to evaluate the structure, occurrence of polymorphisms of tumor necrosis factor alpha genes in correlation with the cytokine content in serum in adult patients with coronavirus COVID-19 infection of different severity of clinical course. Observation groups included 59 adult patients with a verified diagnosis of coronavirus infection and 94 healthy donors. Antibodies to SARS-CoV-2 and TNF- $\alpha$  antigen were studied in blood serum by immunoenzymatic method. Molecular genetic analysis of TNF- $\alpha$  gene polymorphism rs1800629 308G/A was performed in DNA samples. All obtained numerical data were statistically processed using Microsoft Excel 2018 and STATISTICA 12 software package. Aberrant production of TNF- $\alpha$  was detected in the study group, increasing with increasing severity of the clinical course of coronavirus infection in correlation with the volume of lung tissue damage. According to the structure and prevalence of TNF- $\alpha$  gene polymorphism among patients with new coronavirus infection compared to healthy donors, allele A and genotype AA were significantly more frequently determined, and allele G and genotype GG were less frequently determined. Significant correlations of genotype with TNF- $\alpha$  content in serum and severity of clinical course of the disease were revealed. High TNF- $\alpha$  content and severe course of the disease were recorded in patients with AA genotype. A high incidence of mutant allele A and a low frequency of normal allele G was found among patients with new coronavirus infection, and a significant correlation between the genotype structure and the level of TNF- $\alpha$  in serum was recorded. Carrying the G allele was accompanied by the lowest content of TNF- $\alpha$  in serum, high values of the cytokine under study in serum were recorded when carrying the A/A homozygote, in patients with homozygous G/G genotype the levels of TNF- $\alpha$  were determined within the reference intervals, which allows us to recommend the determination of the A allele as a biomarker of the risk of development and severity of the course of coronavirus infection.

Keywords: tumor necrosis factor alpha, polymorphism, genotype, coronavirus infection.

## **Введение**

В иммунопатогенезе коронавирусной инфекции COVID-19 одним из ведущих механизмов является дисфункция иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 с aberrантной цитокиновой регуляцией, дефицитом интерферонов при инициации заболевания и гиперпродукцией провоспалительных пептидов в острый период болезни [1, 2, 3]. Одним из определяющих характеристики и направления развития воспалительного ответа цитокинов является фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ). Последний участвует в регуляции продукции провоспалительных цитокинов, вызывает активацию иммунных клеток и фагоцитоз [4]. Функциональные полиморфизмы генотипов цитокинов выступают в качестве важных факторов, влияющих на выраженные индивидуальные различия иммунного ответа, восприимчивости и исходов вирусных инфекций, модулирующих тяжесть течения болезни [5, 6]. Эффекты фактора некроза опухолей альфа, продуцируемого во время острого воспаления, зависят от его уровня выработки в организме. В малых количествах, при показателях в пределах референтных интервалов, TNF- $\alpha$  оказывает защитное действие, активируя эндотелиальные клетки и лейкоциты, индуцируя синтез воспалительных цитокинов и рекрутирование иммунокомпетентных клеток, а гиперпродукция TNF- $\alpha$  инициирует системное воспаление и повреждение жизненно важных органов [3, 7].

В литературных источниках представлены разноречивые данные о встречаемости полиморфизмов генов, динамике продукции TNF- $\alpha$  и взаимосвязи с тяжестью патологического процесса при коронавирусной инфекции. Авторами работы были выявлены высокие уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов в острый период COVID-19 при тяжелом течении болезни [8]. Однако в работе иных авторов было отмечено, что в период разгара COVID-19 тяжелого клинического течения уровни провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа, остаются в пределах референсных значений [9]. С. Huang с соавторами и E. Mortaz с соавторами отмечают, что у пациентов тяжелое клиническое течение новой коронавирусной инфекции сопровождается гиперпродукцией TNF- $\alpha$  [5, 10].

Разнонаправленность и вариативность генотипов и продукции TNF- $\alpha$  при реализации коронавирусной инфекции COVID-19 различной тяжести заболевания, представленные в литературных источниках, определили актуальность и цель настоящего исследования.

**Цель исследования** оценка структуры, встречаемости полиморфизма генов фактора некроза опухолей альфа во взаимосвязи с содержанием цитокина в сыворотке крови у взрослых пациентов при коронавирусной инфекции COVID-19 различной тяжести клинического течения.

**Материал и методы исследования.** Группы наблюдения включали 59 взрослых пациентов с верифицированным диагнозом коронавирусной инфекции с разными степенью тяжести и объемом поражения легочной ткани и 94 здоровых донора без коронавирусной инфекции в анамнезе. Средней тяжести клиническое течение диагностировано у 28 человек, тяжелое – у 31 человека. В группе наблюдения по данным компьютерной томографии у 9 пациентов с новой коронавирусной инфекцией не зафиксировано поражения легочной ткани (КТ-0), у 17 – поражение легочной ткани не превышало 25% (КТ-1), у 20 человек достигало 50% (КТ-2), и у 13 человек – до 75% (КТ-3). Возрастной диапазон пациентов варьировал от 18 до 70 лет, среди них преобладали женщины (n=31). При проведении данного исследования всеми участниками были подписаны информированные согласия и соблюдались этические принципы Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и Правил клинической практики в Российской Федерации, приказа Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

В качестве материалов исследования для оценки параметров, согласно цели и задачам данной работы, применялись медицинская документация и различные биологические материалы. Сыворотку крови использовали при определении уровня антител IgG к антигену SARS-CoV-2 и содержания TNF- $\alpha$ , а с выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью коммерческого набора реагентов ДНК-сорб-В («AmpliSens», Россия) геномной ДНК (гДНК) проводили молекулярно-генетический анализ.

Анализ антител IgG к антигену SARS-CoV-2 и содержания TNF- $\alpha$  проводили иммуноферментным твердофазным методом тест-системами и наборами реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Содержание TNF- $\alpha$  учитывали в пикограммах в миллилитре (пг/мл) при пороге чувствительности 1 пг/мл.

Измеряя оптическую плотность ДНК-содержащих растворов при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США), анализировали концентрацию и чистоту выделенной ДНК. Далее в аллель-специфичной ПЦР с использованием набора реагентов для АС-ПЦР методом «SNP экспресс» ЭФ (НПФ «Литех», Россия) проводили генотипирование образцов по мутациям 308 G/A в гене TNF- $\alpha$  (rs1800629) в промоторном регионе гена TNF- $\alpha$  rs1800629 308G/A в соответствии с инструкцией производителя. Продукты оценивали при помощи горизонтального гель-электрофореза в 3%-ном агарозном геле («Литех», Россия) с использованием электрофоретической камеры в TAE буфере и визуализацией VersaDoc MP 4000 Imaging System («Bio-Rad», США) красителем – 1%-ным раствором бромистого этидия. Результаты анализа интерпретировали в трех вариантах: гетерозигота, гомозигота по аллели 1 или по аллели 2. Все исследования проводили согласно инструкциям производителей.

Цифровые данные статистически обрабатывали с использованием пакета программ Microsoft Excel 2018 (Microsoft Inc., США) и STATISTICA 12. Используя критерии вариации Шапиро–Уилка, Колмогорова, Омега-квадрат, согласия Пирсона  $\chi^2$ , оценивали нормальности распределения значений признака с дополнительной проверкой гипотезы нормальности распределения значений визуализировали по графику кривой Гаусса. Критерием существенного отклонения от нормального распределения считали значение  $p < 0,05$ . Применяли методы параметрической статистики при коэффициенте вариации меньше 30% и непараметрической статистики при коэффициенте вариации больше 30%. При нормальном распределении значений дескриптивные статистики рассчитывали  $M \pm m$  ( $M$  – среднее,  $m$  – стандартная ошибка средней величины); при распределении, не соответствующем нормальному, рассчитывали  $M_e$  ( $H_{кв}$ ;  $V_{кв}$ ) ( $M_e$  – медиана,  $H_{кв}$  – нижний и  $V_{кв}$  – верхний квартили). При сравнении средних значений количественных признаков в нескольких группах применяли параметрический t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считали при уровне значимости 5% или  $p < 0,05$ . При определении различий между несколькими группами применяли критерий Краскела–Уоллиса. При попарном сравнении групп при ненормальном распределении использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони и при нормальном распределении – критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Используя равновесие Харди–Вайнберга, проводили оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям. В оценке развития событий рассчитывали коэффициент отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ 95%). Статистически значимость различий в распределении частот аллелей между группами выявляли, используя критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Проводили корреляционный анализ для выявления связи с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Оценка интенсивности корреляционной связи проводили в соответствии со следующими значениями коэффициента корреляции  $r$ : от 0 до  $\pm 0,199$  – очень слабая; от  $\pm 0,2$  до  $\pm 0,499$  – слабая; от  $\pm 0,5$  до  $\pm 0,699$  – средняя; от  $\pm 0,7$  до  $\pm 0,899$  – сильная; от  $\pm 0,9$  до 1 – очень сильная. Критерий уровня статистической значимости ( $p$ ) при проверке нулевых гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У пациентов с новой коронавирусной инфекцией при разных объемах поражения легких не было выявлено статистически значимых различий в уровнях титра IgG к антигену SARS-CoV-2, средние показатели которых составили 1:2000 $\pm$ 1398,01 при отсутствии поражения легких КТ-0, 1:2576,47 $\pm$ 1192,12 при степени поражения легких КТ-1, 1:3455 $\pm$ 1128,8 при степени поражения легких КТ-2 и 1:3592,31 $\pm$ 1477,28 при степени поражения легких КТ-3 соответственно при  $p > 0,05$ .

У пациентов с COVID-19 при исследовании в сыворотке крови содержания TNF- $\alpha$  медианы с верхним и нижним квартилями составили 2,86 (2,56; 4,12) пг/мл и статистически

значимо превышали таковые в группе здоровых доноров – 1,48 (1,33; 1,63) пг/мл соответственно при  $p < 0,01$ . В данном исследовании сопоставление показателей содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов с разной тяжестью течения болезни и различающимся объемом поражения легочной ткани определило достоверную разницу показателей. Так, у пациентов при тяжелом клиническом течении COVID-19 показатели медианы с верхними и нижними квартилями содержания TNF- $\alpha$  определены в пределах 3,57 (2,79; 5,26) пг/мл, а у пациентов со среднетяжелым клиническим течением болезни – 2,6 (2,37; 2,84) пг/мл соответственно при  $p < 0,01$ . Высокие показатели содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов при тяжелом и среднетяжелом клиническом течении болезни статистически значимо отличались от данных здоровых доноров ( $p < 0,01$ ) и отражали aberrантную продукцию TNF- $\alpha$ , сопровождающую утяжеление течения патологического процесса. В подгруппе пациентов с верифицированным диагнозом коронавирусной инфекцией и отсутствием поражения легочной ткани (по данным компьютерной томографии) зафиксирован статистически значимо более низкий уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови по сравнению с показателями у пациентов с поражением легочной ткани от пятидесяти и более процентов (КТ-2 и КТ-3 при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). У пациентов с COVID-19 и разной степенью поражения легочной ткани медианы с верхними и нижними квартилями содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови составили при КТ-0, КТ-1, КТ-2 и КТ-3 – 2,6 (2,27; 2,66) пг/мл, 2,73 (2,4; 3,64) пг/мл, 3,47 (2,66; 4,84) пг/мл и 3,05 (2,53; 4,09) пг/мл соответственно.

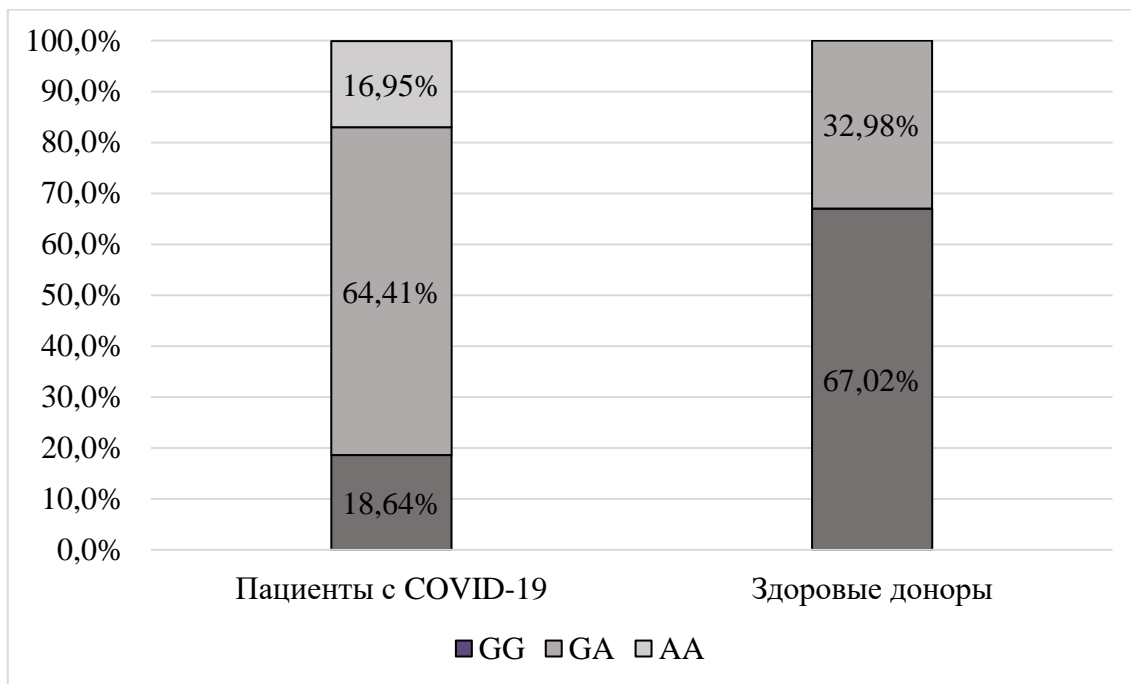
У пациентов с коронавирусной инфекцией по сравнению с группой здоровых доноров было выявлено статистически значимое отличие структуры полиморфизма и частоты аллелей в промоторном регионе гена TNF- $\alpha$  rs1800629 308G/A. Зафиксированы достоверные различия встречаемости функционально неблагоприятной аллели А и дикой аллели G среди пациентов определены в 49,15% и 50,85% случаев против 16,49% и 83,51% у здоровых доноров соответственно при  $\chi^2=37,500$   $p < 0,001$ . Полученные данные о распределении частот иллюстрируют, что шанс развития новой коронавирусной инфекции в 4,9 раза статистически значимо выше у пациентов при носительстве мутантной аллели А (ОШ (95 % ДИ) = 4,9 (2,88; 8,3)) (табл. 1).

Таблица 1

Встречаемость аллелей полиморфизма гена TNF- $\alpha$  у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и здоровых доноров

Частота аллели	Группы наблюдения	
	Пациенты с новой коронавирусной инфекцией (n=59)	Группа контроля (здоровые доноры) (n=94)
G	60 (50,85%)	157 (83,51%)
A	58 (49,15%)	31 (16,49%)
ОШ (ДИ 95%)	4,9 (2,88; 8,3)	
Критерий $\chi^2$	37,500 $p < 0,001$	

Среди пациентов с COVID-19 встречаемость гомозиготных генотипов G/G и A/A зафиксирована в 18,64% и 16,95% случаев соответственно, а гетерозиготного генотипа G/A – в 64,41% случаев. В то же время среди здоровых доноров частота определения генотипов была иной и составила: G/G – 67,02%, G/A – 32,98%, а носительства гомозиготного генотипа A/A в данной группе выявлено не было (рис. 1).



*Рис. 1. Частота генотипов полиморфизма гена TNF-α 308 G/A среди пациентов с коронавирусной инфекцией и здоровых доноров*

Проведенные исследования зафиксировали различия частоты наличия полиморфных вариантов гена TNF-α 308 G/A среди пациентов с разной тяжестью течения патологического процесса коронавирусной инфекции и такового в группе здоровых доноров. Встречаемость функционально неблагоприятной аллели A и дикой аллели G среди пациентов со среднетяжелым клиническим течением и здоровых доноров была равна 42,86% против 16,49% и 57,14% против 83,51% соответственно ( $\chi^2=17,181$ ,  $p<0,001$ ). При этом риск развития коронавирусной инфекции был в 3,8 раза статистически значимо выше при носительстве мутантной аллели A (ОШ (95 % ДИ) =3,8 (1,97; 7,31)). У пациентов с тяжелым клиническим течением болезни встречаемость мутантной аллели A была выше, чем у здоровых доноров, и составила 54,84% против 16,49%, а частота нормальной аллели G показала более низкие значения, чем у здоровых доноров (45,16% против 83,51%) ( $\chi^2=35,639$ ,  $p<0,001$ ). Шанс развития новой коронавирусной инфекции в 6,15 раза статистически значимо выше при носительстве мутантной аллели A (ОШ (95 % ДИ) = 6,15 (3,27; 11,56)). При анализе структуры распределения аллелей среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением болезни не было выявлено статистически значимых различий ( $\chi^2=1,690$ ,  $p>0,05$ ). У пациентов со

среднетяжелым клиническим течением новой коронавирусной инфекции гетерозиготный генотип G/A выявлен в 64,29% случаев, гомозиготный G/G и A/A – в 25% и в 10,71% соответственно. У пациентов с тяжелым клиническим течением болезни генотип G/A встречался в 64,52% случаев, генотипы A/A и G/G – в 22,58% и в 12,90% соответственно.

В ходе исследования было установлено, что среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией с разным объемом поражения легочной ткани частота полиморфных вариантов гена TNF- $\alpha$  308 G/A статистически значимо отличалась от встречаемости у здоровых доноров. Проведенные исследования зафиксировали наличие функционально неблагоприятной аллели A у 47,06%, 60% и 46,15% пациентов с различным объемом поражения легочной ткани при КТ-1, КТ-2 и КТ-3 соответственно, что статистически значимо превышает встречаемость у здоровых доноров. При этом дикая аллель G выявлена в 52,94% случаев у пациентов при коронавирусной инфекции с поражением легочной ткани КТ-1, в 40% – при КТ-2 и в 53,85% – при КТ-3, что статистически значимо реже, чем у здоровых доноров ( $\chi^2=16,122$ ,  $p<0,001$ ;  $\chi^2=34,11$ ,  $p<0,001$ ;  $\chi^2=12,519$ ,  $p<0,001$ ). Шанс развития новой коронавирусной инфекции при носительстве мутантной аллели A среди пациентов с КТ-1 в 4,5 раза, с КТ-2 в 3,92 раза и с КТ-3 в 4,34 раза статистически значимо выше (ОШ (95% ДИ)=4,5 (2,07; 9,78); ОШ (95% ДИ)=7,6 (3,62; 15,93); ОШ (95% ДИ)=4,34 (1,83; 10,28)). Гетерозиготный генотип G/A встречался с частотой 66,66% у пациентов с КТ-0, 58,82% – с КТ-1, 70% – с КТ-2 и 61,54% – с КТ-3. Гомозиготный генотип G/G при КТ-0, КТ-1, КТ-2 и КТ-3 степенями поражения легких был отмечен у 33,33%, 23,53%, 5% и 23,08% пациентов соответственно. Не выявлен генотип A/A у пациентов с коронавирусной инфекцией с КТ-0 (отсутствовали данные поражения легочной ткани при КТ), в то же время отмечены различия встречаемости генотипа A/A среди пациентов с поражением легочной ткани: при КТ-1 – 17,65%, при КТ-2 – 25% и при КТ-3 – 15,38% соответственно.

Исследуемый полиморфизм rs1800629 гена TNF- $\alpha$  расположен в промоторном регионе. Нами была установлена значимая корреляционная связь вариантов генотипов и уровня продукции (содержания в сыворотке крови) TNF- $\alpha$  ( $p<0,01$ ). При носительстве генотипа G/G у пациентов с новой коронавирусной инфекцией уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке крови определены в пределах 2,27 (2,18; 2,44) пг/мл, которые были статистически значимо ниже показателей у носителей генотипов G/A и A/A (2,92 (2,61; 3,62) пг/мл и 9,26 (7,14; 11,74) пг/мл соответственно, при  $p<0,01$ ). У пациентов при генотипе G/G и среднетяжелым клиническим течением болезни медианы с нижним и верхним квартилями содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови составили 2,21 (2,11; 2,24) пг/мл и были статистически значимо ниже, чем у обладателей генотипов G/A и A/A с показателями 2,66 (2,6; 2,78) пг/мл и 6,4 (5,67; 10,05) пг/мл соответственно, ( $p<0,01$ ).

Подобная тенденция отмечена и у пациентов с тяжелым течением. Уровень TNF- $\alpha$  у носителей гомозиготного генотипа G/G статистически значимо ниже, чем при гетерозиготном генотипе G/A и гомозиготном A/A ( $p < 0,01$ ). Медианы с нижним и верхним квартилями при данных генотипах определялись в диапазонах: 2,5 (2,45; 2,53) пг/мл, 3,38 (2,95; 4,10) пг/мл и 10,81 (7,64; 11,67) пг/мл соответственно

При исследовании структуры и распространенности полиморфизма гена TNF- $\alpha$  было выявлено преобладание носительства мутантной аллели A у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. При этом у здоровых доноров чаще отмечались нормальные аллели G. При оценке влияния SNP на продукцию TNF- $\alpha$  было установлено, что наиболее высокие уровни сывороточного содержания данного цитокина наблюдались у пациентов при носительстве гомозиготного генотипа A/A, а более низкие – при гомозиготном генотипе G/G, что согласуется с исследованием A. Saleh с соавторами (2022) и свидетельствует о генетической детерминированности продукции TNF- $\alpha$  [6] и позволяет расценивать аллель A как дополнительный предиктор риска развития и тяжелого клинического течения новой коронавирусной инфекции.

Проведенные исследования зафиксировали при реализации коронавирусной инфекции COVID-19 генетически опосредованные нарушения в иммунном ответе с дисбалансом в системе цитокинов, гиперпродукцией TNF- $\alpha$ , что согласуется с исследованиями M. S. Diamond с соавторами (2022) [8]. Определены взаимосвязь носительства гомозиготного генотипа мутантной аллели A/A с высоким шансом реализации гиперпродукции фактора некроза опухолей альфа и достоверная прямая корреляция содержания данного цитокина – с тяжестью клинического течения патологического процесса при COVID-19, что позволяет рекомендовать данные показатели как дополнительные биомаркеры риска развития и тяжелого течения коронавирусной инфекции. Выявленные изменения в системе цитокинов согласуются с данными исследований С. Huang с соавторами (2020), Е. Mortaz с соавторами (2021) и различаются с результатами F. Jia с соавторами (2021) [5, 9, 10].

**Выводы.** У пациентов с новой коронавирусной инфекцией выявлена aberrантная продукция TNF- $\alpha$ , нарастающая при утяжелении клинического течения заболевания с увеличением объема поражения легочной ткани.

По структуре и распространенности полиморфизма гена TNF- $\alpha$  у пациентов с новой коронавирусной инфекцией статистически значимо чаще определялись аллель A и генотип AA, реже – аллель G и генотип GG в сравнении со здоровыми донорами.

Выявлена взаимосвязь уровня TNF- $\alpha$  и тяжести клинического течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от генотипа данного цитокина. Наиболее высокое содержание TNF- $\alpha$  и тяжелое течение болезни зафиксировано у пациентов с генотипом AA, у



пациентов с генотипом GG уровень цитокина соответствовал границам здоровых доноров и отсутствовало поражение легочной ткани.

**Заключение.** По данным исследования структуры полиморфизма гена TNF- $\alpha$  среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией выявлены высокая встречаемость мутантного аллеля А и низкая частота нормального аллеля G, зафиксирована значимая корреляция структуры генотипа с уровнем содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови. Носительство аллели G сопровождалось наименьшим содержанием TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, высокие показатели исследуемого в сыворотке крови цитокина были зафиксированы при носительстве гомозиготы А/А, у пациентов с гомозиготным генотипом G/G уровни TNF- $\alpha$  определялись в пределах референтных интервалов, что позволяет рекомендовать определение аллеля А в качестве биомаркера риска развития и тяжести течения патологического процесса при коронавирусной инфекции.

### Список литературы

1. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. Критический анализ концепции "цитокиновой бури" у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. № 1. С. 57-68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68.
2. Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B., Lavin Y., Swartz T.H., Madduri D., Stock A., Marron T. U., Xie H., Patel M., Tuballes K., Oekelen O.V., Rahman A., Kovatch P., Aberg J.A., Schadt E., Jagannath S., Mazumdar M., Charney A.W., Firpo-Betancourt A., Mendu D.R., Jhang J., Reich D., Sigel K., Cordon-Cardo C., Feldmann M., Parekh S., Merad M., Gnjatic S., An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // Nature Medicine. 2020. Vol. 26 (10). P. 1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
3. Sen A., Nigam A., Vachher M. Role of Polypeptide Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Monitoring of COVID-19 // International Journal of Peptide Research and Therapeutics. 2022. Vol. 28 (2). P. 59. DOI: 10.1007/s10989-022-10366-5.
4. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. № 6 (9). С. 523-527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. // Lancet. 2020. Vol. 15. P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

6. Saleh A., Sultan A., Elashry M.A., Farag A., Mortada M.I., Ghannam M.A., Saed A.M., Saleh E.G. Association of TNF- $\alpha$  G-308 a Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients // Immunological Investigations. 2022. Vol. 51 (3). P. 546-557. DOI: 10.1080/08820139.2020.1851709.
7. Luo Y., Mao L., Yuan X., Xue Y., Lin Q., Tang G., Song H., Wang F., Sun Z. Prediction Model Based on the Combination of Cytokines and Lymphocyte Subsets for Prognosis of SARS-CoV-2 Infection // Clin Immunol. 2020 Vol. 40 (7) P. 960-969. DOI: 10.1007/s10875-020-00821-7.
8. Diamond M.S. Kanneganti T.D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2 // Nature Immunology. 2022. Vol. 23 (2). P. 165-176. DOI: 10.1038/s41590-021-01091-0.
9. Jia F., Wang G., Xu J., Long J., Deng F., Jiang W. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia // Aging (Albany NY). 2021 Vol. 13 (21). P. 23895-23912. DOI: 10.18632/aging.203663.
10. Mortaz E., Tabarsi P., Jamaati H., Roofchayee N.D., Dezfuli N.K., Hashemian S.M.R., Moniri A., Marjani M., Malekmohammad M., Mansouri D., Varahram M., Folkerts G., Adcock I. M. Increased Serum Levels of Soluble TNF- $\alpha$  Receptor Is Associated With ICU Mortality in COVID-19 Patients // Frontiers in Immunology. 2021. Vol. 12. 592-598. DOI: 10.3389/fimmu.2021.592727.