



## СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

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

<sup>1</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

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

### The association of cytokine gene polymorphisms with the development and course of COVID-19

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

<sup>1</sup> Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

<sup>2</sup> Penza Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia

#### Резюме

**Цель:** изучение полиморфных вариантов генов IL-2 (T330G), IL-10 (A592C), IL-6(rs180795), INF a/b receptor (rs9984273), INFL4 (rs368234815), INFL3 (rs12979860), INF-γ (rs2430561) у больных COVID-19 для определения риска развития и степени тяжести заболевания.

**Материалы и методы:** генетический анализ изучаемых полиморфизмов генов был проведен у 172 пациентов с COVID-19 (1-я группа – с легкой, 2-я группа – со среднетяжелой и 3-я группа – с тяжелой и крайне тяжелой степенями заболевания). Контрольную группу составили 40 здоровых доноров. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 12.0

**Результаты:** выявлено, что у пациентов с COVID-19 достоверно чаще по сравнению с контрольной группой встречались генотипы: TT гена IL-2 (T330G), T/TT полиморфизма гена INFL4 (rs368234815), T/T полиморфизма гена INFL3 (rs12979860), A/A полиморфизма гена INF-γ (rs2430561). В группе пациентов с легкой степенью тяжести генотип G/G полиморфизма IL-2 (T330G) и генотип C/T полиморфизма INF a/b receptor (rs9984273) достоверно чаще встречались по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести. При сравнении группы с легким течением заболевания по сравнению с группой с тяжелым и крайне тяжелым течением было выявлено повышение встречаемости по генотипам T/G полиморфизма IL-2 (T330G) и A/A полиморфизма INF-γ (rs2430561).

**Заключение:** достоверно высокая встречаемость у пациентов с COVID-19 генотипа TT полиморфизма гена IL-2 (T330G), T/TT полиморфизма гена INFL4 (rs368234815), генотипа T/T полиморфизма гена INFL3 (rs12979860) и генотипа A/A полиморфизма гена INF-γ (rs2430561) может свидетельствовать об их роли в риске развития заболевания. Различия в генотипах T/G и G/G гена IL-2 (T330G), C/T гена INF a/b-receptor (rs9984273), T/T гена INFL3 (rs12979860) и A/A гена INF-γ (rs2430561) могут играть роль в развитии тяжелого течения COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, цитокины, полиморфизм генов, генотипы, тяжесть заболевания.

#### Abstract

**Objective:** to study polymorphic variants of IL-2 (T330G), IL-10 (A592C), IL-6 (rs180795), INF a/b receptor (rs9984273), INFL4 (rs368234815), INFL3 (rs12979860), INF-γ (rs2430561) genes in COVID-19 patients to determine the risk of development and severity of the disease.

**Materials and methods:** genetic analysis of the studied gene polymorphisms was performed in 172 patients with COVID-19 (group 1 – with mild, group 2 – with moderate and group 3 – with severe and extremely severe degrees of severity). The control group consisted of 40 healthy donors. Statistical processing of the obtained results was carried out with the help of STATISTICA 12.0 programs.

**Results:** It was found that genotypes were significantly more frequent in COVID-19 patients compared to controls: TT of IL-2 gene (T330G), T/TT polymorphism of INFL4 gene (rs368234815), T/T polymorphism of INFL3 gene (rs12979860), A/A polymorphism of INF-γ gene (rs2430561). In the group of patients with mild severity, genotype G/G polymorphism of IL-2 (T330G) and genotype C/T polymorphism of INF a/b receptor (rs9984273) were significantly more frequent compared to patients with moderate severity. When comparing the group with a mild course of the disease in comparison with the group with a severe and extremely severe course of the disease, an increase in the occurrence of genotypes T/G polymorphism of IL-2 (T330G) and A/A polymorphism of INF-γ (rs2430561) was revealed.

**Conclusions:** significantly high occurrence of genotype TT polymorphism of IL-2 gene (T330G), T/TT polymorphism of INFL4 gene (rs368234815), genotype T/T polymorphism of INFL3 gene (rs12979860) and genotype A/A polymorphism of INF-γ gene (rs2430561) in patients with COVID-19 may indicate their role in the risk of disease development. Differences in T/G and G/G genotypes of IL-2 gene (T330G), C/T of INF a/b-receptor gene (rs9984273), T/T of INFL3 gene (rs12979860) and A/A of INF-γ gene (rs2430561) may play a role in the development of severe COVID-19.

**Key words:** COVID-19, cytokines, gene polymorphisms, genotypes, disease severity.

## Введение

Пандемия COVID-19, охватившая все человечество и приведшая к многомиллионным жертвам, стала вызовом для ученых всего мира [1]. За прошедший период были проведены глобальные исследования по изучению иммунопатогенеза заболевания с выявлением основных причин тяжелого течения COVID-19, приводящих к летальному исходу, к которым, прежде всего, относятся пожилой возраст [2], коморбидный фон [3, 4] и генетический состав иммунной системы [5, 6]. В последнее время всё больше внимания уделяется тому факту, что гены цитокинов, наряду с другими факторами, могут определять степень дефекта и влиять на исход COVID-19 [7]. За прошедший период существования пандемии была доказана роль про- и противовоспалительных цитокинов в развитии и течении COVID-19 [8, 9]. Так, было показано, что провоспалительные цитокины играют важную роль в патофизиологии поражения легких у пациентов COVID-19 [10, 11]. Вместе с тем, стало известно, что провоспалительные цитокины, такие как *IL-1*, *IL-6* и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (*TNF- $\alpha$* ), играют основную роль в начальном ответе, в то время как противовоспалительные цитокины (*IL-10* и др.) вырабатываются во время устойчивой инфекции, чтобы держать под контролем воспаление и иммунный гомеостаз [12]. Было выявлено, что в некоторых случаях избыточное воспаление, характеризующееся повышенным уровнем цитокинов и известное как цитокиновый шторм, может приводить к серьезным состояниям, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), и даже к летальному исходу из-за полиорганной недостаточности [13, 14]. Огромная роль в иммунопатогенезе COVID-19 отводится интерферонам (*IFN*), которые выполняют значительную роль в противовирусной защите организма, и вариабельность генов *IFN* зачастую влияет на восприимчивость и тяжесть течения COVID-19 [15]. Так, стало известно, что некоторые SNPs интерферона лямбда типа 3 и 4 (*IFNL3*, *IFNL4*), обладая устойчивым противовирусным действием, также способны ограничивать репликацию различных вирусов, в том числе SARS-CoV-2 [16]. Тем не менее, участие генов цитокинов в оценке развития и тяжести течения COVID-19 остается на этапе накопления данных. В связи с вышесказанным дальнейшее изучение иммуногенетики COVID-19 представляется актуальным для пополнения исследований в данной области, что будет иметь решающее значение для определения риска развития и степени тяжести заболевания.

**Цель исследования** – изучение полиморфных вариантов генов *IL-2* (*T330G*), *IL-10* (*A592C*), *IL-6*(*rs180795*), *INF a/b receptor* (*rs9984273*), *INFL4*

(*rs368234815*), *INFL3* (*rs12979860*), *INF- $\gamma$*  (*rs2430561*) у больных COVID-19 для определения риска развития и степени тяжести заболевания.

## Материалы и методы исследования

Проведен генетический анализ полиморфизма генов *IL-2* (*T330G*), *IL-10* (*A592C*), *IL-6*(*rs180795*), *INF a/b receptor*(*rs9984273*), *INFL4* (*rs368234815*), *INFL3* (*rs12979860*), *INF- $\gamma$*  (*rs2430561*) у 172 больных с COVID-19 в возрасте от 20 до 60 лет, находившихся на лечении в Пензенском клиническом центре специализированных видов медицинской помощи. Средний возраст пациентов составил  $40 \pm 20$  лет. Диагноз был установлен на основе обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и зева методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В группу контроля были включены 40 здоровых доноров из Пензенского областного клинического центра крови, сопоставимых по возрасту с больными COVID-19, не имеющими признаков респираторных заболеваний, с отсутствием в анамнезе клинических проявлений перенесённого COVID-19. Доноры из контрольной группы прошли проверку на отсутствие заражения вирусом SARS-CoV-2. Мазки из зева и носа на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР и антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 в крови были отрицательными. Обследование пациентов в амбулаторном центре диагностики и лечения COVID-19 включало: сбор анамнеза, физикальное обследование, методы общей лабораторной диагностики (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, этиологическую лабораторную диагностику), компьютерную томографию (КТ) легких. В зависимости от степени тяжести заболевания больные COVID-19 были разделены на 3 группы согласно действующим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 12 от 12.09.2021, версия 13 от 14.10.2021, версия 14 от 27.12.2021 [17]. В 1-ю группу вошли пациенты с COVID-19 ( $n = 86$ ), которые характеризовались легким течением заболевания и минимальным поражением обоих легких, не превышающим КТ 1. Во 2-ю группу больных COVID-19 ( $n = 46$ ) вошли пациенты со средней степенью тяжести заболевания ( $SpO_2 < 95\%$ ;  $ЧД > 22$ ). У них отмечались изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний – КТ 2). Третью группу составили пациенты с COVID-19 ( $n = 40$ ) с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, наличием изменений в легких при КТ, типичных для вирусного поражения с объемом поражения средним, значительным или субтотальным (КТ 3–4), с выраженными лабораторными изменениями, прогрессирующей клинической симптоматикой. У пациентов с крайне тяжелым течением заболевания наблюдались стой-

кая фебрильная лихорадка, ОРДС, острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью инвазивной вентиляции легких, септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких, соответствующие КТ 4.

Было проведено клиническое открытое проспективное рандомизированное исследование. Критериями включения больных в исследование явились: диагноз COVID-19, возраст от 20 до 60 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: ОРВИ, вызванные другими респираторными вирусами, возраст пациентов до 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании.

Изучение полиморфизма генов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INF a/b receptor (rs9984273)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF-γ (rs2430561)* у пациентов было проведено в Пензенском институте усовершенствования врачей – филиале Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проводимые исследования. Сбор проб от пациентов с COVID-19 и здоровых людей из контрольной группы осуществлялся с сентября 2021 г. по февраль 2022 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей – филиала РМАНПО (протокол № 20 от 15.12.2021). Забор крови для исследования осуществляли в вакутейнеры с ЭДТА.

Выделение ДНК проводили из цельной венозной крови («ДНК-технология», Россия). Полученные препараты ДНК хранили при температуре до  $-80^{\circ}\text{C}$  в течение 2 лет. Типирование полиморфных вариантов генов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, (ООО НПО «Литех», г. Москва); *IL-6(rs180795)*, *INF a/b receptor(rs9984273)*, *INFL4(rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF-γ (rs2430561)*, («ДНК-синтез», г. Москва) осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе «ДТ-лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 12.0 (США). Для оценки различия групп по качественному признаку использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Yates, а при нарушении условий его применимости – двусторонний критерий Фишера (PF). Различия групп считали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и 95% доверительному интервалу.

#### Результаты исследования

Изучены полиморфные варианты генов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6(rs180795)*, *INF a/b receptor(rs9984273)*, *INFL4(rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF-γ (rs2430561)* у больных COVID-19 и группе контроля. Полученные данные о частотах генотипов или аллелей были подвергнуты уравнению Харди Вайнберга и отражены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение полиморфных вариантов генов *IL-2*, *IL-10*, *IL-6*, *INFL4*, *INFL3*, *INF-γ* у больных COVID-19 и лиц контрольной группы

Полиморфизм	Генотип	Пациенты с COVID-19 n = 172		Контрольная группа n = 40		OR (95%ДИ)	P
		абс.	%	абс.	%		
<i>IL-2 (T330G)</i>	T/T	83	48,3	8	20,0	3,94 [2,08 – 7,43]	0,003
	T/G	67	38,9	20	50,0	0,64 [0,36 – 1,12]	0,06
	G/G	22	12,8	12	30,0	0,33 [0,16 – 0,68]	0,002
<i>IL-10 (A592C)</i>	C/C	100	58,2	23	57,5	1,0 [0,57 – 1,75]	0,8
	C/A	62	36,0	15	37,5	0,92 [0,52 – 1,63]	0,7
	A/A	10	5,8	2	5,0	1,53 [0,42 – 5,60]	0,85
<i>IL-6 (rs180795)</i>	C/C	38	22,2	6	15,0	1,56 [0,82 – 2,95]	0,75
	C/G	84	48,8	16	40,0	1,38 [0,85 – 2,25]	0,83
	G/G	50	29,0	18	45,0	0,53 [0,52 – 0,98]	0,04
<i>INFL4 (rs368234815)</i>	T/T	11	6,3	2 (5,0)	5,0	1,47 [0,40 – 5,37]	0,85
	T/TT	153	89,0	16	40,0	12,0 [6,18 – 23,58]	0,001
	TT/TT	8	4,7	22	55,0	0,04 [0,02 – 0,09]	0,0001
<i>INFL3 (rs12979860)</i>	C/C	81	47,0	22	55,0	0,77 [0,47 – 1,36]	0,35
	C/T	67	39,0	16	40,0	1,00 [0,56 – 1,80]	0,35
	T/T	24	14,0	2	5,0	2,02 [0,73 – 5,55]	0,005

Полиморфизм	Генотип	Пациенты с COVID-19 n = 172		Контрольная группа n = 40		OR (95%ДИ)	P
		абс.	%	абс.	%		
INF- $\gamma$ (rs2430561)	A/A	38	22,1	2	5,0	4,81 [2,57 – 8,85]	0,001
	A/T	62	36,1	13	32,5	1,23 [0,81 – 1,86]	0,7
	T/T	72	48,1	25	62,5	0,43 [0,28 – 0,74]	0,05

\* – p – статистически значимые различия больных COVID-19 и контрольной группы (p<0,05).

В результате исследования было выявлено, что у пациентов с COVID-19 в 48,3% случаев встречался генотип *TT* полиморфизма гена *IL-2 (T330G)*, что было достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $p=0,03$ ;  $OR=3,94$ ). Наиболее редким был генотип *GG* (12,8%), который встречался достоверно реже группы контроля ( $p=0,02$ ;  $OR=0,33$ ). При сравнительном анализе частот генотипов полиморфизма гена *IL-10 (A592C)* у больных COVID-19 и здоровых людей не было выявлено достоверных различий. Изучение полиморфизма гена *IL-6 (rs180795)* у больных COVID-19 и здоровых людей выявило следующие особенности. Наиболее часто встречающимся генотипом в сравниваемых группах явился генотип *CG* (48,8%), далее по частоте встречаемости был генотип *GG*, который достоверно реже встречался у больных ( $p=0,02$ ;  $OR=0,53$ ). Сравнительный анализ частот генотипов *INFL4 (rs368234815)* у пациентов с COVID-19 и контрольной группы показал, что встречаемость генотипа *T/TT* у больных была достоверно выше

в 2,2 раза ( $p=0,001$ ;  $OR=12,0$ ), а генотип *TT/TT*, напротив, встречался достоверно реже у больных ( $p=0,0001$ ;  $OR=0,04$ ). Анализ другого полиморфизма *INFL3 (rs12979860)* выявил различия по генотипу *T/T*, который встречался достоверно чаще у больных по сравнению с контролем ( $p=0,05$ ;  $OR=2,02$ ). Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизма *INF- $\gamma$  (rs2430561)* показал, что генотип *A/A* в группе больных COVID-19 встречался в 4,4 раза чаще в сравнении с контрольной группой ( $p=0,001$ ;  $OR=4,81$ ). Однако генотип *T/T* регистрировался достоверно реже в группе больных по сравнению с контролем ( $p=0,05$ ;  $OR=0,43$ ).

В соответствии с целью исследования больные с COVID-19 были разделены на 3 группы по степени тяжести заболевания, и был проведен сравнительный анализ по частоте встречаемости генотипов полиморфизмов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6(rs180795)*, *INF a/b receptor (rs9984273)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF- $\gamma$  (rs2430561)* (табл. 2).

Таблица 2

**Встречаемость генотипов полиморфизмов *IL-2*, *IL-10*, *IL-6*, *INF a/b receptor*, *INFL4*, *IFNL3*, *INF- $\gamma$*  у пациентов COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания**

Полиморфизмы	Генотипы	Группы больных COVID-19					
		Группа 1 (n = 86)		Группа 2 (n = 46)		Группа 3 (n = 40)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>IL-2</i> ( <i>T330G</i> )	<i>T/T</i>	38	44,1	22	47,8	22	55,0
	<i>T/G</i>	34	39,5	21	45,6	13	32,5
	<i>G/G</i>	14	16,4	3	6,6	5	12,5
<i>IL-10</i> ( <i>A592C</i> )	<i>C/C</i>	48	55,8	27	58,8	24	60,0
	<i>C/A</i>	34	39,5	17	36,9	12	30,0
	<i>A/A</i>	4	4,7	2	4,3	4	10,0
<i>IL-6</i> ( <i>rs180795</i> )	<i>C/C</i>	18	20,9	9	19,6	10	25,0
	<i>C/G</i>	41	47,7	22	47,8	21	52,5
	<i>G/G</i>	27	31,4	15	32,6	9	22,5
<i>INF a/b –receptor</i> ( <i>rs9984273</i> )	<i>C/C</i>	5	5,9	5	10,8	4	10,0
	<i>C/T</i>	13	15,1	4	8,7	8	20,0
	<i>T/T</i>	68	79,0	38	82,6	28	70,0

Полиморфизмы	Генотипы	Группы больных COVID-19					
		Группа 1 (n=86)		Группа 2 (n=46)		Группа 3 (n=40)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>INFL4</i> (rs368234815)	T/T	4	4,6	3	6,5	4	10,0
	T/TT	78	90,8	40	87,0	35	87,5
	TT/TT	4	4,6	3	6,5	1	2,5
<i>IFNL3</i> (rs12979860)	C/C	46	53,5	21	45,6	12	30,0
	C/T	31	36,1	19	41,3	18	45,0
	T/T	9	10,4	6	13,1	10	25,0
<i>INF-γ</i> (rs2430561)	A/A	24	27,9	7	15,2	6	15,0
	A/T	28	32,5	18	39,2	16	40,0
	T/T	34	49,5	21	45,6	18	45,0

Сравнительный анализ встречаемости полиморфизмов генов цитокинов у больных COVID-19 с различными степенями тяжести выявил различия, отраженные в таблице 3. Так, в группе

пациентов с легкой степенью тяжести заболевания генотип G/G полиморфизма *IL-2* (T330G) встречался достоверно чаще по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести ( $p=0,05$ ;

Таблица 3

**Генотипы полиморфных вариантов генов *IL-2*, *IL-10*, *IL-6*, *INF a/b receptor*, *INFL4*, *INFL3*, *INF-γ* у пациентов COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания**

Полиморфизмы	Генотипы	Группы больных COVID-19					
		1 (n=86) и 2 (n=46)		2 (n=46) и 3 (n=40)		1 (n=86) и 3 (n=40)	
		OR [ДИ 95%]	различия при df=1, $\chi^2$ (p)	OR [ДИ 95%]	различия при df=1, $\chi^2$ (p)	OR [ДИ 95%]	различия при df=1, $\chi^2$ (p)
<i>IL-2</i> (T330G)	T/T	0,87 [0,50 – 1,51]	0,071	1,02 [0,55 – 1,87]	0,102	1,57 [0,78 – 3,14]	0,23
	T/G	0,77 [0,43 – 1,36]	0,68	0,61 [0,27 – 1,36]	0,069	0,71 [0,34 – 1,49]	0,05
	G/G	3,02 [1,13 – 8,08]	0,05	1,87 [0,49 – 7,06]	0,052	0,76 [0,27 – 2,11]	0,08
<i>IL-10</i> (A592C)	C/C	0,88 [0,50 – 1,56]	0,91	0,98 [0,44 – 2,22]	0,65	1,19 [0,58 – 2,44]	0,124
	C/A	1,14 [0,64 – 2,03]	0,132	0,81 [0,35 – 1,88]	0,55	0,71 [0,33 – 1,50]	0,26
	A/A	1,0 [0,24 – 4,12]	0,11	2,49 [0,43 – 14,26]	0,06	1,76 [0,45 – 6,88]	0,07
<i>IL-6</i> (rs180795)	C/C	1,30 [0,53 – 3,19]	0,13	1,49 [0,55 – 4,04]	0,15	1,26 [0,53-2,94]	0,54
	C/G	1,35 [0,68 – 2,68]	0,160	1,14 [0,50 – 2,59]	0,11	1,15 [0,55 – 2,40]	0,123
	G/G	0,63 [0,31 – 1,28]	0,157	0,61 [0,24 – 1,54]	0,08	0,68 [0,29 – 1,57]	0,07
<i>INF a/b – receptor</i> (rs9984273)	C/C	0,52 [0,19 – 1,47]	0,07	0,80 [0,17 – 3,84]	0,34	1,48 [0,31 – 6,04]	0,68
	C/T	2,05 [0,83 – 5,08]	0,05	2,92 [0,69 – 12,32]	0,06	1,43 [0,49 – 4,14]	0,142
	T/T	0,87 [0,44 – 1,74]	0,166	0,56 [0,19 – 1,70]	0,87	0,66 [0,26 – 1,69]	0,174

Полиморфизмы	Генотипы	Группы больных COVID-19					
		1 (n = 86) и 2 (n = 46)		2 (n = 46) и 3 (n = 40)		1 (n = 86) и 3 (n = 40)	
		OR [ДИ 95%]	различия при df = 1, $\chi^2(p)$	OR [ДИ 95%]	различия при df = 1, $\chi^2(p)$	OR [ДИ 95%]	различия при df = 1, $\chi^2(p)$
INFL4 (rs368234815)	T/T	0,66 [0,18 – 2,41]	0,132	1,22 [0,29 – 5,18]	0,49	2,10 [0,50 – 7,04]	0,09
	T/TT	1,56 [0,60 – 3,98]	0,112	1,19 [0,35 – 4,05]	0,69	0,78 [0,24 – 2,54]	0,49
	TT/TT	0,66 [0,18 – 2,41]	0,116	0,39 [0,04 – 3,85]	0,135	0,49 [0,05 – 4,50]	0,31
IFNL3 (rs12979860)	C/C	1,38 [0,79 – 2,42]	0,009	0,54 [0,20 – 1,45]	0,062	0,39 [0,16 – 0,96]	0,074
	C/T	0,81 [0,46 – 1,43]	0,122	1,17 [0,46 – 3,04]	0,36	1,46 [0,62 – 3,45]	0,159
	T/T	0,74 [0,31 – 1,78]	0,231	2,02 [0,60 – 6,76]	0,173	2,65 [0,89 – 6,84]	0,05
INF- $\gamma$ (rs2430561)	A/A	1,94 [0,96 – 3,89]	0,06	0,90 [0,23 – 3,45]	0,120	2,97 [1,05 – 7,54]	0,045
	A/T	0,64 [0,36 – 1,14]	0,72	1,11 [0,41 – 3,00]	0,169	1,52 [0,74 – 3,12]	0,134
	T/T	0,98 [0,57 – 1,69]	0,09	0,96 [0,36 – 2,55]	0,291	0,46 [0,23 – 0,94]	0,192

\* – статистически значимое различие показателей в группах больных COVID-19 ( $p < 0,05$ ;  $p$  – критерий различий при  $df = 1$ ,  $\chi^2$ ).

OR = 3,02). В группе пациентов с легкой по сравнению со средней степенью тяжести заболевания по полиморфизмам *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF- $\gamma$  (rs2430561)* не было выявлено статистически значимых различий. Однако по полиморфизму *INF a/b receptor (rs9984273)* было выявлено достоверное повышение встречаемости генотипа C/T в 1,7 раза у больных с легкой степенью по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести ( $p = 0,05$ ; OR = 2,05).

Сравнительный анализ изучаемых полиморфизмов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INF a/b receptor (rs9984273)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF- $\gamma$  (rs2430561)* между группой со средней степенью тяжести и группой с тяжелым и крайне тяжелым течением по частоте встречаемости генотипов не выявил достоверно значимых различий. Однако при сравнении группы с легким течением заболевания по сравнению с группой с тяжелым и крайне тяжелым течением по генотипу T/G полиморфизма *IL-2 (T330G)* было выявлено достоверное повышение встречаемости ( $p = 0,05$ ; OR = 0,71). Дальнейшие исследования полиморфизмов *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INFL4 (rs368234815)* не выявили статистически значимых различий в изучаемых группах. Однако частота встречаемости генотипа T/T полиморфизма *INFL3 (rs12979860)* у пациентов с легкой степенью тяжести была достоверно ниже по сравнению с паци-

ентами с тяжелым и крайне тяжелым течением ( $p = 0,05$ ; OR = 2,65). Вместе с тем, были получены достоверные отличия в данных группах по генотипу A/A полиморфизма *INF- $\gamma$  (rs2430561)*, который достоверно в 1,9 раза чаще встречался в группе с легким течением заболевания по сравнению с пациентами с тяжелым и крайне тяжелым течением ( $p = 0,045$ ; OR = 2,97).

Сравнительный анализ изучаемых полиморфизмов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INF a/b receptor (rs9984273)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF- $\gamma$  (rs2430561)* между группой со средней степенью тяжести и группой с тяжелым и крайне тяжелым течением по частоте встречаемости генотипов не выявил достоверно значимых различий. Однако при сравнении группы с легким течением заболевания по сравнению с группой с тяжелым и крайне тяжелым течением по генотипу T/G полиморфизма *IL-2 (T330G)* было выявлено достоверное повышение встречаемости ( $p = 0,05$ ; OR = 0,71). Дальнейшие исследования полиморфизмов *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INFL4 (rs368234815)* не выявили статистически значимых различий в изучаемых группах. Однако частота встречаемости генотипа T/T полиморфизма *INFL3 (rs12979860)* у пациентов с легкой степенью тяжести была достоверно ниже по сравнению с паци-

A/A полиморфизма *INF-γ* (*rs2430561*), который достоверно в 1,9 раза чаще встречался в группе с легким течением заболевания по сравнению с пациентами с тяжелым и крайне тяжелым течением ( $p=0,045$ ;  $OR=2,97$ ).

### Обсуждение

В проведенном исследовании было отмечено достоверное повышение встречаемости генотипа *TT* полиморфизма гена *IL-2* (*T330G*) у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой ( $p=0,03$ ;  $OR=3,94$ ), а генотип *GG*, наоборот, встречался достоверно реже группы контроля ( $p=0,02$ ;  $OR=0,33$ ). Кроме того, в группе пациентов с легкой степенью тяжести заболевания генотип *G/G* гена *IL-2* (*T330G*) встречался достоверно чаще по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести ( $p=0,05$ ;  $OR=3,02$ ). Полученные в ходе исследования данные перекликаются с данными авторов, которые выявили у взрослых в группе риска заражения COVID-19 генотип *GT* полиморфизма *T-330G* гена *IL2*, что может ассоциироваться с повышенным риском возникновения заболевания [18]. Аналогичные данные были получены при ветряной оспе, где генотип *TG* гена *IL-2* (*T330G*) является фактором риска развития заболевания, а генотип *GG* – протекторным (защитным фактором) ветряной оспы [19].

При сравнительном анализе частот генотипов полиморфизма *IL-10* (*A592C*) у больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой не было выявлено достоверных различий. Однако проведенные нами ранее исследования другого полиморфизма *IL-10* (*G-1082A*) выявили, что в группе больных COVID-19 генотип *A/A* регистрировался достоверно в 6 раз чаще по сравнению с группой здоровых лиц ( $p=0,002$ ;  $OR=1,027$ ). Был сделан вывод о возможном участии генотипа *-1082A/A* гена *IL-10* в патогенезе COVID-19 [20]. В исследованиях других авторов была показана связь полиморфизма гена *IL-10* (*rs1800872*) с тяжестью COVID-19, а генотип *CC* выполнял защитную роль в предотвращении тяжелого прогрессирующего заболевания [21].

Исследований по изучению генетики провоспалительного цитокина *IL-6* в литературе самое большое количество. Как известно, данный цитокин играет ключевую роль в развитии «цитокинового шторма». Проведенные исследования показали, что наиболее часто встречающимся среди полиморфизма *IL-6* (*rs180795*) явился генотип *CG* (48,8%), однако достоверно редко встречаемым был генотип *GG* у больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой ( $p=0,02$ ;  $OR=0,53$ ). При сравнении данного полиморфизма в зависимости от тяжести заболевания достоверных различий не было выявлено. Сопоставимые данные были полу-

чены в работе Ивановой Е.С. и др. [22] и работах других авторов, в которых были проанализированы ассоциации полиморфизма гена *IL-6* (*rs180795*) и не было выявлено связи генотипов с развитием заболевания, но была найдена связь в зависимости от тяжести COVID-19 [23–25].

Интерфероны (IFN) являются ранними цитокинами в ответ на вирусное заражение. Соответственно, дефект генов, ответственных за способность вырабатывать их в достаточном количестве, может приводить к неблагоприятному исходу заболевания. По полиморфизму *INF a/b receptor* (*rs9984273*) было выявлено достоверное повышение встречаемости генотипа *C/T* в 1,7 раза у больных с легкой степенью тяжести по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести ( $p=0,05$ ;  $OR=2,05$ ). Сопоставимые с нашими данные были получены в работе, где преобладание минорного аллеля *SNP rs9984273* ассоциировалось с благоприятным исходом, в то время как преобладание основного аллеля ассоциировалось с тяжелым течением и неблагоприятным исходом COVID-19 [26].

Исходя из важной роли, которую играют *IFNL3*, *IFNL4* в ограничении вирусной репликации, предполагается, что *SNPs* данных интерферонов могут быть связаны с устойчивостью и восприимчивостью к инфекции COVID-19. Сравнительный анализ частоты генотипов *INFL4* (*rs368234815*) у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми контрольной группы показал, что встречаемость генотипа *T/TT* у больных была достоверно выше в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой ( $p=0,001$ ;  $OR=12,0$ ), а генотип *TT/TT*, напротив, встречался у больных достоверно реже по сравнению с контрольной группой ( $p=0,0001$ ;  $OR=0,04$ ). Так, в работе [27] обнаружили, что пациенты, у которых одновременно экспрессируются благоприятные генотипы *SNP* (*rs12979860 CC*, *rs12980275 AA*, *rs8099917 TT* и *rs368234815 TT/TT*), показали более высокие шансы на устойчивость к COVID-19-инфекции по сравнению с теми, кто имел неблагоприятные генотипы. В первом случае ко-экспрессия *IFNL3 rs12979860 CC* и *IFNL4 rs368234815 TT/TT* была предиктором устойчивости к инфекции COVID-19. Также авторы продемонстрировали, что лица, имеющие неблагоприятные генотипы *IFNL3 rs1297860 TT* и *IFNL4 rs368234815 G/G*, показали меньшую способность к клиренсу вируса. В исследованиях [28] по изучению *INFL4* было показано, что наличие аллеля *CC* гена (*rs12979860*) было достоверно ниже ( $p<0,001$ ) у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой без COVID-19. Эти результаты не зависели от пола, возраста и тяжести заболевания. Полученные данные позволяют предположить, что аллель *CC* гена (*rs12979860*) полиморфизма *INFL3* может также обеспечивать защиту от COVID-19.

Проведенный анализ частот генотипов гена *INF-γ* (*rs2430561*) показал, что генотип *A/A* в группе больных COVID-19 встречался достоверно чаще в сравнении с контрольной группой ( $p=0,001$ ;  $OR=4,81$ ). Вместе с тем, были получены достоверные отличия в зависимости от тяжести по генотипу *A/A* полиморфизма *INF-γ* (*rs2430561*), который встречался в 1,9 раза чаще в группе с легким течением заболевания по сравнению с пациентами с тяжелым и крайне тяжелым течением ( $p=0,045$ ;  $OR=2,97$ ). Полученные данные согласуются с результатами других ученых. Так, в выполненных исследованиях у пациентов с COVID-19 из Ирака был изучен полиморфизм гена *IFN-γ* *T/A+874*, где было установлено, что генотипы *AA* и *TA* предопределяют риск заболевания COVID-19, тогда как генотип *TT* является протективным, позволяющим снизить восприимчивость к SARS-CoV-2 [29]. Однако при изучении гена *IFN-γ* *T/A+874* у больных туберкулезом легких в Китае было показано, что комбинации SNP цитокинов с SNP *IFN-γ* +874 *T/A* заметно влияют на тяжесть и исход туберкулеза [30].

Таким образом, результаты по изучению роли полиморфных вариантов генов *IL-2* (*T330G*), *IL-10* (*A592C*), *IL-6* (*rs180795*), *INF α/b receptor* (*rs9984273*), *INFL4* (*rs368234815*), *INFL3* (*rs12979860*), *INF-γ* (*rs2430561*) у больных COVID-19 могут сыграть важную роль в прогнозе риска развития и оценке степени тяжести заболевания. Полученные данные следует рассматривать как предварительные, изучение в данной области продолжается, однако хочется верить, что эти результаты помогут внести свой вклад в изучение иммуногенетики заболевания.

### Заключение

Выявлены достоверно значимые различия по частоте встречаемости генотипа *TT* полиморфизма (*T330G*) гена *IL-2*; генотипа *T/TT* полиморфизма (*rs368234815*) гена *INFL4*; генотипа *T/T* полиморфизма (*rs12979860*) гена *INFL3* и генотипа *A/A* полиморфизма (*rs2430561*) гена *INF-γ* у больных COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. Полученные данные могут играть важную роль в оценке риска развития COVID-19.

Анализ различных вариантов полиморфизмов изучаемых генов в зависимости от тяжести заболевания показал различия в генах *IL-2* (*T330G*), *INF α/b-receptor* (*rs9984273*), *IFNL3* (*rs12979860*), *INF-γ* (*rs2430561*). Предполагается, что генотипы *T/G* и *G/G* гена *IL-2* (*T330G*), генотип *C/T* гена *INF α/b-receptor* (*rs9984273*), генотип *T/T* гена *IFNL3* (*rs12979860*) и генотип *A/A* гена *INF-γ* (*rs2430561*) могут играть роль в развитии тяжелого течения COVID-19 и иметь решающее значение в оценке тяжести заболевания.

### Литература

1. Хайтович, А.Б. Особенности патогенеза COVID-19 (в помощь лектору) / А.Б. Хайтович, П.А. Ермачкова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. -2023. - Т. 12, № 2. - С. 105–112. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-105-112>.
2. Starke K.R., Reissig D., Petereit-Haack G., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis / *BMJ Global Health*. -2021; (12):006434.
3. Арутюнов, Г.П. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2 / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, Н.А. Козиолова и др. // Терапевтический архив. -2020. - Т. 92, №9. - С. 108–124. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703>.
4. Сабилов, И.С. Геронтологические аспекты клинкопатогенетических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И.С. Сабилов, Б.З. Абдувахалов, К.М. Мамедова и др. // *The scientific heritage*. -2021. - Т.61, №2. - С.45-53. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-61-2-45-53>.
5. Вологжанин, Д.А. Генетика COVID-19 / Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, Т.А.Камилова и др. // Клиническая практика. - 2021. - Т. 12, №1. - С.41-52. <https://doi.org/10.17816/clinpract64972>.
6. Zeberg H., Paabo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals / *Nature*. 2020; (587): P.610-612. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>.
7. Кантемирова, Б.И. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией / Б.И. Кантемирова, В.В. Василькова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11, №3. - С. 130–137. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137>.
8. Dhar S. K., Vishnupriyan K, Damodar S., et al. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression at 2021 / *Heliyon*. 2021; 7(2): e06155. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>.
9. Tan M., Liu Y., Zhou R., et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China / *Immunology*. 2020; 160(3): 261–268.
10. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans / *J. biomol. Struct. Dyn*. 2020; 39(12):4563-4565. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1776640>.
11. Lu Q., Zhu Z., Tan C., et al. Changes of serum IL-10, IL-1β, IL-6, MCP-1, TNF-α, IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients / *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(9):14462. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14462>.
12. Rojas J.M., Avia M., Martín V., et al. IL-10: a multi-functional cytokine in viral infections. / *J Immunol Res*. 2017; 6104054. <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>.
13. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / *Lancet*. - 2020. - Vol.395, N.10223. - P. 497–506.
14. Guan W.J., Guan, Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. / *Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720.
15. Chong W.P., Eddie Ip W. K., Wan Tso G. H., et al. The interferon gamma gene polymorphism + 874 A/T is associated with severe acute respiratory syndrome / *BMC Infect. Dis*. 2006; 6(1): 1–4. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-82>.
16. Zhou J.H., Wang YN, Chang QY, et al. Type III interferons in viral infection and antiviral immunity / *Cell Physiol Biochem*. 2018; 51(1):173–185.
17. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной ин-

фекции (COVID-19)». Версия 12 от 12.09.2021 г.; Версия 13 от 14.10.2021 г.; Версия 14 от 27.12.2021 г.

18. Агеева, Е.С. Особенности частоты встречаемости полиморфизма гена T-330G IL2 у пациентов с COVID-19 / Е.С. Агеева, Р.Н. Аблаева, И.А. Яцков и др. // Медицинская иммунология. - 2023. - Т. 25, № 4. - С. 779-784. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOT-281>.

19. Кривоуцкая, Т.А. Полиморфизм промотора IL-2 (T330G) у взрослых с ветряной оспой / Т.А. Кривоуцкая, А.Б. Макаров // Вестник СурГУ. Медицина. - 2022. - Т. 4, № 54. - С. 69 – 74. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-4-69-74>.

20. Баранова, Н.И. Роль полиморфных вариантов генов цитокинов в оценке риска развития COVID-19 / Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, А.И. Болгова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2024. - Т. 69, №1. - С. 11-16. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-11-16>.

21. Rizvi S., Rizvi M., Raza S.T., et al. 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. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00344-3>.

22. Иванова, Е. С. Ассоциация полиморфизма rs1800795 гена IL 6 с восприимчивостью и тяжестью COVID-19: мета-анализ / Е. С. Иванова, М. А. Ид, Т. П. Шкурат // Медицинская генетика. - 2024. - Т.23, №5. - С. 22-30. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.22-30>.

23. Беляева, С.В. Полиморфизм гена IL-6 у больных COVID-19 русских Челябинской области / С.В. Беляева, Д.С. Сташкевич, С.Е. Баландина и др. // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение - 2022. - Т.4, №20. - С.5- 11. <https://doi.org/10.24411/2409-4102-2022-10401>.

24. Falahi S., Zamanian M. H., Feizollahi P. et al. Evaluation of the relationship between IL-6 gene single nucleotide polymorphisms and the severity of COVID-19 in an Iranian population / Cytokine. 2022; (154): 155889. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155889>.

25. Noureddine R., Baba H., Aqillouch S., et al. The Interleukin-6 gene variants may protect against SARS-CoV-2 infection and the severity of COVID-19: a case-control study in a Moroccan population / BMC Medical Genomics. 2024; (17): 139. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01911-w>.

26. Jalkanen J., Khan S., Elima K., et al. Polymorphism in interferon alpha/beta receptor contributes to glucocorticoid response and outcome of ARDS and COVID-19 / Critical Care. 2023; 27(112): P.2-13. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04388-8>.

27. Rahimi P., Tarharoud R., Rahimpour A., et al. The association between interferon lambda3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients / Virology Journal. 2021; (18): 221. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01692-z>.

28. Saponi-Cortes J. M. R., Rivas M. D., Muñoz-Torrero J. F. S., et al. Genetic variation of IFNL4 is associated with COVID-19 / MedRxiv. - 03 mar.2021: 1-8. <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252696>.

29. Dhakaan A.A.N., Alwan M.H. Polymorphisms of IFN- $\gamma$  T/A + 874 gene and relationship with COVID 19 in Iraqi population / IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021; 790(1): Article ID 012049. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/790/1/012049>.

30. Hu Y., Wu L., Li D., Zhao Q., et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case – control study // BMC Immunology. 2015; 16(8): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0071-6>.

## References

1. Khaytovich A.B., Ermachkova P.A. Osobennosti patogenezna COVID-19 (v pomoshch' lektoru). Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2023; 12(2): 105 – 112. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-105-112> (in Russian).

2. Starke K.R., Reissig D., Peterit-Haack G., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis / BMJ Global Health. -2021; (12):006434.

3. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Koziolova N.A. i dr. Soglasovannaya pozitsiya ekspertov Evraziyskoy assotsiatsii terapevtov po voprosam taktiki vedeniya patsientov s komorbidnoy patologiyey, infitsirovannykh SARS-Cov-2. // Terapevticheskiy arkhiv. -2020; 92 (9): 108 – 124. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703> (in Russian).

4. Sabirov I.S., Abduvakhapov B.Z., Mamedova K.M. i dr. Gerontologicheskie aspekty kliniko-patogeneticheskikh osobennostey novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) // The scientific heritage. -2021;61(2):45-53. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-61-2-45-53> (in Russian).

5. Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A. i dr. Genetika COVID-19 // Klinicheskaya praktika. 2021; 12(1):41-52. <https://doi.org/10.17816/clinpract64972> (in Russian).

6. Zeberg H., Paabo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals / Nature. - 2020; (587): P.610-612. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>.

7. Kantemirova B.I., Vasil'kova V.V. Polimorfizm genov u bol'nykh novoy koronavirusnoy infektsiyey // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2022; 11(3):130 – 137. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137> (in Russian).

8. Dhar S. K., Vishnupriyan K, Damodar S., et al. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression at 2021 // Heliyon. 2021; 7(2):e06155. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>.

9. Tan M., Liu Y., Zhou R., et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China / Immunology. 2020; 160(3): 261 – 268.

10. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans // J. biomol. Struct. Dyn. 2020; 39(12):4563-4565. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1776640>.

11. Lu Q., Zhu Z., Tan C., et al. 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. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14462>.

12. Rojas J.M., Avia M., Martín V., et al. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. // J Immunol Res. 2017; 6104054. <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>.

13. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020; 395(10223): 497 – 506.

14. Guan W.J., Guan, Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. // Engl J Med. 2020; 382(18): 1708-1720.

15. Chong W.P., Eddie Ip W. K., Wan Tso G. H., et al. The interferon gamma gene polymorphism + 874 A/T is associated with severe acute respiratory syndrome // BMC Infect. Dis. 2006; 6(1): 1 – 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-82>.

16. Zhou J.H., Wang YN, Chang QY, et al. Type III interferons in viral infection and antiviral immunity // Cell Physiol Biochem. 2018; 51(1):173 – 185.

17. Provisional Methodological Recommendations "Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19), Version 12 or 12.09.2021 r.; Version 13 or 14.10.2021 r.; Version 14 or 27.12.2021 r. (In Russian).

18. Ageeva E.S., Ablava R.N., Yatskov I.A., i dr. Osobnosti chastoty vstrechaemosti polimorfizma gena T-330G IL2 u patsientov s COVID-19 // *Meditsinskaya immunologiya*. 2023; 25(4): 779-784. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOT-281> (in Russian).
19. Krivolutskaya T.A., Makarov A.B. Polimorfizm promotora IL-2 (T330G) u vzroslykh s vetryanoy ospoy / T.A. Krivolutskaya, A.B. Makarov // *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022; 4(54): 69–74. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-4-69-74> (in Russian).
20. Baranova N.I., Ashchina L.A., Bolgova A.I., i dr. Rol' polimorfnykh variantov genov tsitokinov v otsenke riska razvitiya COVID-19 // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2024; 69(1):11-16. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-11-16> (in Russian).
21. Rizvi S., Rizvi M., Raza S.T., et al. 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. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00344-3>.
22. Ivanova E. S., Id M. A., Shkurat T. P. Assotsiatsiya polimorfizma rs1800795 gena IL 6 s vospriimchivost'yu i tyazhest'yu COVID-19: metaanaliz // *Meditsinskaya genetika*. 2024; 23(5): 22-30. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.22-30> (in Russian).
23. Belyaeva S.V., Stashkevich D.S., Balandina S.E. i dr. Polimorfizm gena IL-6 u bol'nykh COVID-19 russkikh Chelyabinskoy oblasti // *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. Obrazovanie i zdravookhranenie*. 2022; 4(20):5-11. <https://doi.org/10.24411/2409-4102-2022-10401> (in Russian).
24. Falahi S., Zamanian M. H., Feizollahi P. et al. Evaluation of the relationship between IL-6 gene single nucleotide polymorphisms and the severity of COVID-19 in an Iranian population // *Cytokine*. 2022; (154): 155889. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155889>.
25. Nouredine R., Baba H., Aqillouch S., et al. The Interleukin-6 gene variants may protect against SARS-CoV-2 infection and the severity of COVID-19: a case-control study in a Moroccan population // *BMC Medical Genomics*. 2024; (17): 139. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01911-w>.
26. Jalkanen J., Khan S., Elima K., et al. Polymorphism in interferon alpha/beta receptor contributes to glucocorticoid response and outcome of ARDS and COVID-19 // *Critical Care*. 2023; 27(112): 2-13. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04388-8>.
27. Rahimi P., Tarharoud R., Rahimpour A., et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients // *Virology Journal*. 2021; (18): 221. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01692-z>.
28. Saponi-Cortes J. M. R., Rivas M. D., Muñoz-Torrero J. F. S., et al. Genetic variation of IFNL4 is associated with COVID-19 // *MedRxiv*. — 03 mar.2021: 1-8. <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252696>.
29. Dhabaan A.A.N., Alwan M.H. Polymorphisms of IFN- $\gamma$  T/A+ 874 gene and relationship with COVID 19 in Iraqi population // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021; 790(1): Article ID 012049. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/790/1/012049>.
30. Hu Y., Wu L., Li D., Zhao Q., et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case–control study // *BMC Immunology*. 2015; 16(8): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0071-6>.

**Авторский коллектив:**

*Баранова Надежда Ивановна* — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.б.н., профессор; тел.: +7-937-408-16-90, e-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru

*Ащина Людмила Ангреевна* — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н.; тел.: +7-937-400-48-20, e-mail: pushino2008@yandex.ru

*Кулиева Оксана Александровна* — ассистент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: +7-965-635-23-42, e-mail: kulieva.oksana@outlook.com

*Болгова Александра Игоревна* — аспирант кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; заведующий инфекционным отделением Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи; тел.: +7-937-913-33-13, e-mail: albolgova@mail.ru