

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ, ТЯЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ ТА ПОЄДНАННЯ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА КЛІТИННУ ТА ЗАГАЛЬНУ РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА COVID-19

¹Соколенко М.О. <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>

¹Соколенко А.А. <https://orcid.org/0000-0003-0010-2771>

²Соколенко Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-1285-1596>

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²«Уманський Державний Педагогічний Університет імені Павла Тичини», Умань, Україна

sokolenko.max@bsmu.edu.ua

Актуальність. У патогенезі розвитку COVID-19 важливими показниками є клітинна та загальна реактивність організму хворого у відповідь на екзо- та ендоінтоксикацію, вони являються діагностичними маркерами тяжкості хвороби.

Ціль: з'ясувати та проаналізувати вплив поліморфізму генів, тяжкості клінічного перебігу хвороби та поєднання із супутньою патологією на клітинну та загальну реактивність організму хворих на COVID-19.

Матеріали та методи. До дослідження було включено 204 хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію легкого, помірного та важкого ступенів, які мали супутню патологію: захворювання серцево-судинної системи (82 хворих), ендокринопатії (46 хворих) та супутні патології ЛОР органів, сполучної тканини, шлунково-кишкового тракту, хронічну хворобу нирок (ХХН), яких об'єднали у групу «інші супутні захворювання (76 хворих)». Серед хворих було 51,97% (106) жінок, 48,03% (98) чоловіків. Середній вік пацієнтів – 55,93±8,75 року. Поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) досліджували за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real Time PCR).

Рівень клітинної і загальної реактивності організму хворих на коронавірусну інфекцію визначали за індексом клітинної резистентності та лейкоцитарними індексами інтоксикації (ЛІІ) за Я.Я. Кальф-Каліфом, Рейсом, Хімічем, модифікованим лейкоцитарним індексом, показником інтоксикації, гематологічним показником інтоксикації за В.С. Васильєвим та за ядерним індексом ступеня ендотоксикозу.

Результати. Виявили, що у хворих на коронавірусну інфекцію носіїв мутаційних Т-алеля гена (особливо ТТ-генотипу) гена TMPRSS2 (rs12329760), А-алеля гена FGB (rs1800790) і Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) формується найвищий рівень клітинної резистентності та клітинної реактивності у відповідь на ендо- та екзоінтоксикацію, що зумовлює вірогідне зниження показників інтоксикації і є пристосувальною захисною реакцією організму. Встановили, що за легкого клінічного перебігу коронавірусної інфекції спостерігається найвищий рівень клітинної реактивності і клітинної резистентності, за помірного перебігу клітинна реактивність організму знижується на 81,34 %, а за важкого – на 45,35 %, при цьому зберігається від високої до помірної ендо- та екзоінтоксикація відповідно. За коморбідності з ендокринопатіями, чи серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) виявили нижчу клітинну резистентність (особливо за ССЗ), ніж за поєднання COVID-19 з іншими супутніми патологіями у фазі ремісії / компенсації – на 32,64% (p<0,001) і 38,60% (p<0,001) на тлі вищої ендогенної інтоксикації за модифікованим індексом інтоксикації та ЛІІ за Рейсом – на 30,21-40,0% (p≤0,032-0,017) відповідно.

Висновок. Тяжкість клінічного перебігу, наявність супутніх захворювань, поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790), NOS3 (rs2070744) різноспрямовано впливають на клітинну та загальну реактивність у хворих на COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, коронавірусна інфекція, клітинна реактивність, лейкоцитарний індекс, індекс інтоксикації.

Актуальність. Фундаментальні питання щодо імунної відповіді на SARS-CoV-2 залишаються відкритими. Окрім імунних корелятив захисту та тривалості імунітету, які мають очевидне значення для розробки вакцин, існує потреба у з'ясуванні питань патогенезу COVID-19 та корелятив прогресування до тяжкого та, можливо, летального перебігу хвороби, на які поки що немає відповідей [1-3]. Цитоплазматичне проникнення вірусу SARS-CoV-2 через клітини респіраторного епітелію, що експресують АПФ2 і TMPRSS2, включаючи легеневі пневмоцити типу II, провокує початкову імунну відповідь, що характеризується продукцією запальних цитокінів у поєднанні зі слабкою інтерфероновою відповіддю, зокрема, в рамках ІФН- λ -залежного епітеліального захисту [4-6].

Зважаючи на неповні знання про патофізіологію нового коронавірусу SARS-CoV-2 існує нагальна потреба зрозуміти механізми розвитку захисних та патологічних імунних реакцій, які розвиваються у організмі хворого у відповідь на проникнення вірусу [7-10].

Клітинна реактивність організму хворого є важливим показником у патогенезі розвитку коронавірусної інфекції у відповідь на екзо- та ендоінтоксикацію та діагностичним маркером тяжкості хвороби. Провідними чинниками, що визначають перебіг, ускладнення і летальність хворих на коронавірусну інфекцію є ступінь ендогенної інтоксикації та імунологічної реактивності організму [11-12]. Визначення та аналіз показників клітинної і загальної імунологічної реактивності у хворих на коронавірусну інфекцію у залежності від поліморфізму генів, тяжкості клінічного перебігу хвороби та поєднання із супутньою патологією сприятиме більш поглибленому розумінню механізмів розвитку імунної відповіді при COVID-19 та надасть змогу ефективніше прогнозувати розвиток захворювання та визначення подальшої тактики діагностики та лікування хворих.

Ціль: з'ясувати та проаналізувати вплив поліморфізму генів, тяжкості клінічного перебігу хвороби та поєднання із супутньою патологією на клітинну і загальну реактивну відповідь у хворих на COVID-19.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяло участь 204 хворих на COVID-19, госпіталізовані до Комунального некомерційного підприємства (КНП) "Уманська центральна міська лікарня", інфекційне відділення упродовж 2021-2023 рр. Лабораторне обстеження, лікування та встановлення діагнозу COVID-19 із урахуванням тяжкості перебігу здійснювали відповідно до діючого Протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)" (наказами МОЗ України від 02.04.2020 року №762 в редакції від 20.09.2021 року №1979) зі змінами і доповненнями (наказ МОЗ України від 17.05.2023 № 913) [13], Стандартів медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" (наказ МОЗ України від 28.03.2020 року №722 у редакції від 17.09.2020 року № 2122) [14], а також рекомендацій ВООЗ, CDC та світових стандартів із діагностики, лікування та профілактики COVID-19 [15]. Серед хворих було 51,97% (106) жінок, 48,03% (98) чоловіків. Вік пацієнтів становив у середньому $55,93 \pm 8,75$ року (від 18 до 80 років). Всі хворі шпиталізовані до інфекційного відділення з ковід-асоційованою пневмонією від легкого (29,41%), помірного (35,29%) до тяжкого (35,29%) ступенів тяжкості перебігу.

Серед хворих, які взяли участь у дослідженні, були виявлені супутні захворювання: у 46 хворих – ендокринна патологія (супутній компенсований цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), тиреоїдит, гіпотиреоз); у 82 хворих – серцево-судинна патологія (перенесений гострий коронарний синдром в анамнезі понад 6 місяців тому, захворювання периферійних судин, міокардити в анамнезі, артеріальна гіпертензія); у 76 хворих – інші коморбідні хвороби, хворих з якими об'єднали у одну групу «Інші супутні захворювання» (хронічна патологія ЛОР органів (синусити, риніти, бронхіти), хронічні обструктивні захворювання легень, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту в період ремісії (хронічні холециститу, панкреатити, гастрити, ентероколіти, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатити неінфекційного походження), хронічна хвороба нирок).

Поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) досліджували за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real Time PCR).

Клітинну та загальну реактивність організму хворих визначали на основі показників: клітинна резистентність, ЛПІ за Я.Я. Каліф-Каліфа, ЛПІ за Б.А. Рейсом, ЛПІ за Хімчем, Гематологічний ЛПІ за ВС Васильєвим, Модифікований ЛПІ, Показник інтоксикації, Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу.

Розширений загально-клінічний аналіз крові (ЗАК) виконали на гематологічному Аналізаторі CELL-DYN 3700 SL (виробник – “Abbott Laboratories”, США). Електронну базу даних створювали в програмі Excel® 2016 (Microsoft). Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2016™ та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок при розподілі масивів наближеному до нормального розраховували за t-критерієм Student, за нерівномірного розподілу – за критерієм U Wilcoxon-Mann-Whitney. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження рівня клітинної реактивності організму хворих на COVID-19 залежно від поліморфізму генів TMPRSS2 (rs12329760), NOS3 (rs2070744) та FGB (rs1800790) наведено в таблиці 1. Встановили вищу клітинну резистентність у носіїв ТТ-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760), А-алеля гена FGB (rs1800790) і Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) на 11,99% і 9,68% ($p_{TT} < 0,001$), 19,37% і 49,60% ($p_{AA,AG} \leq 0,049-0,002$), 30,50% і 25,53% ($p_{TC,CC} < 0,001$) відповідно. Тоді як модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛПІ) та показник інтоксикації навіпаки був нижчим у зазначених вище хворих: у носіїв Т-алеля гена TMPRSS2 (rs12329760) – на 4,64% і 6,06% ($p_{TT} \leq 0,005-0,002$) та 21,62% і 29,73% ($p_{TT,TC} \leq 0,031-0,012$), у пацієнтів із А-алелем гена FGB (rs1800790) – на 30,09% і 20,58% ($p_{AA,AG} \leq 0,005-0,002$) та 42,86% і

25,71% ($p_{AA,AG} \leq 0,047-0,022$), у осіб із Т-алелем гена NOS3 (rs2070744) – на 18,63% і 23,0% ($p_{CC} < 0,001$) та 19,35 % і 22,58% ($p_{CC} \leq 0,039-0,034$), відповідно. Окрім того, ЛПІ за ЛПІ Кальф-Каліфа був нижче у осіб із А-алелем гена FGB (rs1800790), особливо АА-генотипом, ніж у таких із GG-генотипом – на 29,0% ($p_{AA} = 0,037$).

Таким чином, у хворих на коронавірусну інфекцію носіїв мутаційних Т-алеля гена (особливо ТТ-генотипу) гена TMPRSS2 (rs12329760), А-алеля гена FGB (rs1800790) і Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) формується найвищий рівень клітинної резистентності та клітинної реактивності у відповідь на ендо- та екзоінтоксикацію, що зумовлює вірогідне зниження показників інтоксикації і є пристосувальною захисною реакцією організму. Більш односпрямовані залежності встановили для 455G>А поліморфізму гена FGB (rs1800790) із найнижчим рівнем ендогенної інтоксикації за ЛПІ Я.Я. Каліф-Каліфа у осіб із АА-генотипом, що вказує на посилену активність природнього апоптозу клітин організму, високу клітинну реактивність і резистентність та ступінь зсуву лейкоцитарної формули (табл. 2).

Імунологічні показники (абсолютна та відносна кількість основних популяцій ІКК, рівні адаптаційного напруження) завжди віддзеркалюють тяжкість перебігу інфекційного процесу. У зв'язку з цим нами проведено розрахунок та аналіз гематологічних індексів клітинної реактивності та ЛПІ організму хворих на коронавірусну інфекцію залежно від ступеня тяжкості перебігу недуги (табл. 2).

За легкого перебігу коронавірусної інфекції встановили вищий рівень клітинної резистентності, ніж за помірного і, особливо, тяжкого перебігу – у 2,31 і 1,52 разу ($p < 0,001$), а також ЛПІ за Рейсом, Хімчем та модифікований ЛПІ – у 1,71 разу ($P_{\text{лег}} = 0,008$) і 1,4 разу ($P_{\text{лег}} = 0,002$) відповідно, що свідчить про напруження клітинної імунологічної реактивності та підвищення екзо- та ендогенної інтоксикації.

Тоді як за тяжкого перебігу COVID-19 індекс клітинної резистентності нижчий, ніж за легкого перебігу – на 34,33% ($p < 0,001$), на тлі нижчих показників ЛПІ за Кальф-Каліфа

Таблиця 1

**Клітинна реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію
залежно від поліморфізму генів FGB (rs1800790), TMPRSS2 (rs12329760)
та eNOS (rs2070744)**

Показник	Генотипи гена TMPRSS2			Генотипи гена FGB			Генотипи гена eNOS		
	ТТ (n=9)	СТ (n=38)	СС (n=49)	АА (n=11)	АГ (n=43)	ГГ (n=42)	СС (n=19)	СТ (n=40)	ТТ (n=37)
Клітинна резистентність, у.о.	100,5± 1,05	91,63± 0,34 $P_{ТТ} < 0,001$	89,74± 0,31 $P_{ТТ} < 0,001$	122,0± 11,21	102,2± 8,37	81,55± 6,19 $P_{АА} = 0,002$ $P_{АГ} = 0,049$	86,58± 0,72	112,6± 0,89 $P_{СС} < 0,001$	89,70± 0,77 $P_{СТ} < 0,001$
ЛПІ за Я.Я. Кальф- Каліфа, у.о.	0,88± 0,12	0,95± 0,10	1,05± 0,10	0,71± 0,08	0,90± 0,10	1,00± 0,11 $P_{АА} = 0,037$	0,97± 0,11	0,80± 0,08	0,90± 0,09
ЛПІ за Б.А. Рейсом, у.о.	1,23± 0,11	1,30± 0,12	1,15± 0,12	1,05± 0,27	1,20± 0,31	1,21± 0,12	1,24± 0,12	1,18± 0,12	1,18± 0,11
ЛПІ за Хімчем, у.о.	0,31± 0,03	0,28± 0,03	0,28± 0,03	0,29± 0,08	0,29± 0,09	0,28± 0,03	0,29± 0,09	0,30± 0,10	0,27± 0,08
Гематологічний ЛПІ за В.С. Васильєвим, у.о.	1,23± 0,12	1,24± 0,12	1,15± 0,11	1,03± 0,24	1,19± 0,30	1,14± 0,09	1,25± 0,12	1,18± 0,11	1,18± 0,12
Модифіко- ваний ЛПІ, у.о.	26,72± 0,27	28,34± 0,29 $P_{ТТ} = 0,005$	27,96± 0,29 $P_{ТТ} = 0,002$	22,21± 1,77	25,23± 2,31	31,77± 1,94 $P_{АА} = 0,007$ $P_{АГ} = 0,034$	31,35± 0,61	25,51± 0,53 $P_{СС} < 0,001$	24,14± 0,51 $P_{СТ} < 0,001$
Показник інтоксикації, у.о.	0,29± 0,02	0,26± 0,03	0,37± 0,03 $P_{ТТ} = 0,031$ $P_{ТС} = 0,012$	0,20± 0,06	0,26± 0,04	0,35± 0,02 $P_{АА} = 0,022$ $P_{АГ} = 0,047$	0,31± 0,02	0,25± 0,02 $P_{СС} = 0,039$	0,24± 0,025 $P_{СТ} = 0,034$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	0,11± 0,01	0,09± 0,01	0,10± 0,01	0,11± 0,02	0,09± 0,01	0,10± 0,01	0,10± 0,01	0,10± 0,01	0,10± 0,01

Примітка. ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації. Р – вірогідність відмінностей показника в межах кожного гена окремо з відповідним нижнім індексом (генотипом, з яким проводиться порівняння).

на 29,56% ($p=0,049$), ЛПІ за Рейсом – на 41,50% ($p=0,008$) і 39,44% ($p=0,01$), ЛПІ за Хімічем – на 30,55% ($p=0,003$), гематологічним індексом інтоксикації за Васильєвим – на 15,70% і 21,13% ($p<0,001$) та модифікованим ЛПІ – на 40,82% ($p=0,01$) і 38,73% ($p=0,003$) відповідно.

Для комплексної оцінки імунних порушень та розвитку екзо- та ендогенної інтоксикації визначили коефіцієнт діагностичної цінності, що дозволило з врахуванням середніх показників ЛПІ та її дисперсії, відібрати найбільш прогностично значимий. Таким показником виявився ЛПІ за Я.Я. Каліф-Каліфа: чутливість – 0,73 [95% СІ: 0,59-0,83], специфічність – 0,76 [95% СІ: 0,50-0,92], прогностична цінність позитивного результату – 0,91 [95% СІ: 0,77-0,97], поширеність – 0,76 [95% СІ: 0,64-0,85] ($p<0,001$).

Таким чином, за легкого клінічного перебігу коронавірусної інфекції спостерігається

найвищий рівень клітинної реактивності і клітинної резистентності, за помірного перебігу клітинна реактивність організму знижується на 81,34 %, а за тяжкого – на 45,35 %, при цьому зберігається від високої до помірної ендотоксикація відповідно.

Супутня патологія може впливати на клітинну реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію. Тому нами проаналізовано ЛПІ та клітинну реактивність у хворих на COVID-19, асоційовану з ендокринопатіями, серцево-судинними та іншими супутніми захворюваннями (табл. 3).

За коморбідності з ендокринопатіями, чи серцево-судинними захворюваннями (СС3) виявили нижчу клітинну резистентність (особливо за СС3), ніж за поєднання COVID-19 з іншими супутніми патологіями у фазі ремісії / компенсації – на 32,64% ($p<0,001$) і 38,60%

Таблиця 2

Клітинна реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію залежно від ступеня тяжкості, $M \pm m$

Аналітичні показники	Тяжкість клінічного перебігу		
	Легкий (n=60)	Помірний (n=72)	Тяжкий (n=36)
Клітинна резистентність, у.о.	146,77 $\pm$ 1,51	63,61 $\pm$ 0,41 $P_{\text{лег}} < 0,001$	96,39 $\pm$ 0,37 $P_{\text{лег}}, P_{\text{пом}} < 0,001$
ЛПІ за Я.Я. Каліф-Каліфа, у.о.	0,89 $\pm$ 0,10	1,15 $\pm$ 0,12	0,81 $\pm$ 0,12 $P_{\text{пом}} = 0,049$
ЛПІ за Б.А. Рейсом, у.о.	1,47 $\pm$ 0,15	1,42 $\pm$ 0,14	0,86 $\pm$ 0,09 $P_{\text{лег}} = 0,008$; $P_{\text{пом}} = 0,01$
ЛПІ за Хімічем, у.о.	0,36 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,03 $P_{\text{лег}} = 0,076$	0,25 $\pm$ 0,03 $P_{\text{лег}} = 0,003$
Гематологічний індекс інтоксикацій за В.С. Васильєвим, у.о.	29,36 $\pm$ 0,27	31,38 $\pm$ 0,29 $P_{\text{лег}} = 0,002$	24,75 $\pm$ 0,23 $P_{\text{лег}}, P_{\text{пом}} < 0,001$
Модифікований індекс інтоксикації, у.о.	1,46 $\pm$ 0,15	1,41 $\pm$ 0,14	0,87 $\pm$ 0,11 $P_{\text{лег}} = 0,01$ $P_{\text{пом}} = 0,003$
Показник інтоксикації, у.о.	0,29 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,03	0,25 $\pm$ 0,03
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	0,08 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,03

Примітка: ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

($p < 0,001$) на тлі вищої ендogenous інтоксикації за модифікованм індексом інтоксикації та ЛПІ за Рейсом – на 30,21-40,0% ($p \leq 0,032-0,017$) відповідно (табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. У хворих на коронавірусну інфекцію носіїв мутаційних Т-алеля гена (особливо ТТ-генотипу) гена TMPRSS2 (rs12329760), А-алеля гена FGB (rs1800790) і Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) формується найвищий рівень клітинної резистентності та клітинної реактивності (на 9,68-30,55%, $p \leq 0,049-0,001$) у відповідь на ендо- та екзоінтоксикацію, що зумовлює вірогідне зниження лейкоцитарних показників інтоксикації (6,06-42,86%, $p \leq 0,031-0,001$) і є пристосувальною захисною реакцією організму.

2. Тяжкий перебіг COVID-19 та, дещо менше, помірний супроводжується неспецифічною реактивністю і реактивною відповіддю НГ – на 45,34% ($p = 0,002$) і 15,02%, із гіршою відповіддю організму на ендо- і екзоінтоксикацію за коронавірусної інфекції за меншими ЛПІ на 29,56-41,50% ($p \leq 0,049-0,003$). За легкого перебігу недуги рівень неспецифічної реактивності найвищий і переважає над таким за помірного і, особливо, тяжкого перебігу COVID-19 – у 2,31 і 1,52 рази ($p < 0,001$) та на 54,58% ($p = 0,011$), як і ЛПІ – у 1,71 рази ($P_{\text{лег}} = 0,008$) і 1,4 рази ($P_{\text{лег}} = 0,002$) відповідно, що свідчить про виражене напруження клітинної імунологічної реактивності за екзо- та ендogenous інтоксикації.

3. Супутня патологія значно погіршує клінічний і лабораторний перебіг COVID-19: найнижчу клітинну реактивність із найвищою реактивною відповіддю нейтрофільних грану-

Таблиця 3

Клітинна реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію асоційовану із супутньою патологією, $M \pm m$

Аналітичні показники	Супутня патологія		
	Ендокринна (n=46)	Серцево-судинна (n=82)	Інші супутні захворювання (n=76)
Клітинна резистентність, у.о.	$85,29 \pm 0,39$	$77,75 \pm 0,37$ $P_1 < 0,001$	$126,62 \pm 0,41$ $P_1, P_2 < 0,001$
ЛПІ за Я.Я. Каліф-Каліфа, у.о.	$0,84 \pm 0,02$	$1,00 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,08$
ЛПІ за Б.А. Рейсом, у.о.	$1,33 \pm 0,14$	$1,25 \pm 0,13$	$0,95 \pm 0,10$ $P_1 = 0,032$ $P_2 = 0,071$
ЛПІ за Хімічем, у.о.	$0,24 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,03$ $P_1 = 0,039$
Гематологічний індекс інток-сик. за В.С. Васильєвим, у.о.	$23,99 \pm 0,25$	$29,29 \pm 0,31$ $P_1 < 0,001$	$29,17 \pm 0,29$ $P_1 < 0,001$
Модифікований індекс інтоксикації, у.о.	$1,33 \pm 0,11$	$1,25 \pm 0,11$	$0,96 \pm 0,10$ $P_1 = 0,017$ $P_2 = 0,054$
Показник інтоксикації, у.о.	$0,24 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	$0,11 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$

Примітка. ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації. P_1 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної ендокринної патології; P_2 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної серцево-судинної патології.

лоцитів встановили за коморбідності із ССЗ на тлі більш вираженої ендогенної інтоксикації – на 38,60%, ($p < 0,001$) і 30,21-40,0% ($p \leq 0,032-0,017$), відповідно.

Конфлікт інтересів. Автори стверджують що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

REFERENCES

1. Varchetta S, Mele D, Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, Cerino A, Bruno R, Castelli A, Mosconi M, Vecchia M, Roda S, Sachs M, Klersy C, Mondelli MU. Unique immunological profile in patients with COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2021 Mar;18(3):604-612. DOI: 10.1038/s41423-020-00557-9.
2. Azkur, A.K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brüggen, M.C., ... & Akdis, C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;5(7):1564-1581. DOI: 10.1111/all.14364
3. García, L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Frontiers in immunology* 2020;11:556786. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01441
4. Meckliff, B.J., Ramírez-Suástegui, C., Fajardo, V., Chee, S.J., Kusnadi, A., Simon, H., ... & Vijayanand, P. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4⁺ T cells in COVID-19. *Cell*. 2020;183(5): 1340-1353. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.001
5. Melenotte, C., Silvin, A., Goubet, A.G., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., ... & Zitvogel, L. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1807836. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1807836
6. Sydorchuk LP, Syrota BV, Sydorchuk AR, Gerush OV, Muzyka NY, Sheremet MI, Korovenkova OM, Bohdan NS, Skrynychuk OS, Nikyfor LS, Iftoda OM, Ivashchuk SI, Kushnir OV. Clinical markers of immune disorders in the pathogenesis of Escherichia coli enteritis. *Arch Balk Med Union*, 54(1), 89-96. DOI: 10.31688/ABMU.2019.54.1.1
7. Mortaz, E., Tabarsi, P., Varahram, M., Folkerts, G., & Adcock, I. M. The immune response and immunopathology of COVID-19. *Frontiers in immunology* 2020;11:558378. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02037
8. Napoli, C., Benincasa, G., Criscuolo, C., Faenza, M., Liberato, C., & Rusciano, M. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunology letters*. 2021;231:28-34. DOI: 10.1016/j.imlet.2021.01.001
9. Song, E., Bartley, C.M., Chow, R D., Ngo, T T., Jiang, R., Zamecnik, C. R., ... & Farhadian, S.F. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Reports Medicine*. 2020;2(5):659-676. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100288
10. Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Y, Kyfiak P, Sydorchuk R, Iftoda O. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Gen Physiol Biophys*. 2023 Mar;42(2):179-190. DOI: 10.4149/gpb_2022060.
11. Wong AKH, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa DA, Silvestri G, Maier CL. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill patients, including those with COVID-19. *Cell Rep Med*. 2021 Jun 15;2(6):100321. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100321.
12. Sattler A, Angermair S, Stockmann H, Heim KM, Khadzhynov D, Treskatsch S, Halleck F, Kreis ME, Kotsch K. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6477-6489. DOI: 10.1172/JCI140965.
13. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» / Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 17 травня 2023 року № 913). Available on: https://moz.gov.ua/uploads/9/46447-dn_913_17052023_dod.pdf
14. Стандарти медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" / Затвер-

джено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 28 березня 2020 року № 722. Available on: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_722_standart_covid_19.pdf

15. Center for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: saving lives, protecting people. Prevention Actions to Use at All COVID-19 Community Levels. Available on: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/preventing-getting-sick/prevention.html>

Article history:

Received: 20.04.2024

Revision requested: 24.04.2024

Revision received: 02.05.2024

Accepted: 25.06.2024

Published: 30.06.2024

INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISM, SEVERITY OF CLINICAL COURSE OF THE DISEASE AND COMBINATION WITH COMORBIDITIES ON CELLULAR AND GENERAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH COVID-19

¹Sokolenko M.O., ¹Sokolenko A.A., ²Sokolenko L.S.

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Pavlo Tychyna Uman State Pedagogical University, Uman, Ukraine

sokolenko.max@bsmu.edu.ua

Background. In the pathogenesis of COVID-19 development, cellular and general reactivity of the patient's body in response to exo- and endo-intoxication are important indicators, they are diagnostic markers of the severity of the disease.

Aim: to find out and analyze the effect of gene polymorphism, severity of the clinical course of the disease and combination with comorbidities on the cellular and general body reactivity of patients with COVID-19.

Materials and methods. The study included 204 patients with mild, moderate, and severe COVID-19-associated pneumonia who had comorbidities: cardiovascular disease (82 patients), endocrinopathy (46 patients), and comorbidities of the ENT organs, connective tissue, gastrointestinal tract, chronic kidney disease (CKD), who were grouped into the group "other comorbidities (76 patients). Among the patients were 51.97% (106) women and 48.03% (98) men. The average age of patients was 55.93 ± 8.75 years. The polymorphism of the TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) and NOS3 (rs2070744) genes was investigated by real-time polymerase chain reaction (Real Time PCR). The level of cellular and general reactivity of the body of patients with coronavirus infection was determined by the cellular resistance index and leukocyte indices of intoxication (LII) according to J.Y. Kalf-Kalf, Reis, Himich, modified leukocyte index, intoxication index, hematological index of intoxication according to V.S. Vasiliev and nuclear index of endotoxemia.

Results. It was found that patients with coronavirus infection carry mutational T-alleles of the gene (especially TT genotype) of the TMPRSS2 gene (rs12329760), A-allele of the FGB gene (rs1800790) and T-allele of the NOS3 gene (rs2070744) have the highest level of cellular resistance and cellular reactivity in response to endo- and exo-intoxication, which leads to a probable decrease in intoxication and is an adaptive defense response of the body. It was found that in the mild clinical course of coronavirus infection, the highest level of cellular reactivity and cellular resistance is observed, in the moderate course, the cellular reactivity of the body decreases by 81.34%, and in the severe course - by 45.35%, while high to moderate endo- and exo-intoxication, respectively, persists. In comorbidity with endocrinopathies or cardiovascular diseases (CVD), lower cellular resistance (especially in CVD) was found than in the combination of COVID-19 with other comorbidities in the remission/compensation phase - by 32, 64% ($p < 0.001$) and 38.60% ($p < 0.001$) against the background of higher endogenous intoxication according to the modified intoxication index and Reiss LI - by 30.21-40.0% ($p \leq 0.032-0.017$), respectively.

Conclusion. The severity of the clinical course, the presence of comorbidities, polymorphism of the genes TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790), NOS3 (rs2070744) have a multidirectional effect on cellular and general reactivity in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, cellular reactivity, leukocyte index, intoxication index.