

НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ПРОТИІНФЕКЦІЙНИЙ ЗАХИСТ У ХВОРИХ НА COVID-19 ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ, ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ І КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

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

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

sokolenko.max@bsmu.edu.ua

Актуальність. Рівень протиінфекційного захисту має важливе значення у комплексній оцінці імунного статусу пацієнтів, вивчення якого надасть можливість розробити якісний комплекс терапевтичних та профілактичних заходів для підвищення ефективності надання медичної допомоги хворим на COVID-19.

Ціль: проведення комплексного аналізу рівня неспецифічного протиінфекційного захисту у хворих на COVID-19 залежно від поліморфізму генів TMPRSS2 (С-алель; rs12329760), FGB (G-алель; rs1800790) та eNOS (Т-алель; rs2070744), тяжкості перебігу недуги та поєднання із супутньою патологією.

Матеріали та методи. Обстежено 204 пацієнтів із коронавірусною інфекцією, які були госпіталізовані до інфекційного відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) "Уманська центральна міська лікарня" упродовж 2021-2023 роках, серед хворих було 51,97% (106) жінок, 48,03% (98) чоловіків, середній вік пацієнтів – 55,93±8,75 року. У хворих, які брали участь у когортному дослідженні ретроспективно встановлено коморбідність: 82 хворих мали супутню серцево-судинну патологію; у 46 хворих була виявлена ендокринна патологія; у 76 хворих – інші коморбідні хвороби, хворих з якими об'єднали у одну групу «Інші супутні захворювання». Поліморфізм генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) досліджували за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real Time PCR) у 96 хворих. Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту хворих визначали за показниками: реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів, нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, індекс зсуву нейтрофілів, співвідношення нейтрофілів і моноцитів тощо.

Результати. Встановлено, що реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів (НГ) вища у хворих на COVID-19 носіїв дикого G-алеля (особливо GG-генотипу) гена FGB (rs1800790) – на 60,0% ($p=0,007$), TT-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760) – на 41,38% ($p=0,012$) та дикого Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) – на 29,87% ($p=0,046$). Тяжкий перебіг COVID-19 та, дещо менше, помірний супроводжується нижчим рівнем клітинної неспецифічної резистентності – на 34,33% ($p<0,001$), неспецифічною реактивністю і реактивною відповіддю – на 45,34% ($p=0,002$) і 15,02%, із гіршою відповіддю організму на ендо- і екзоінтоксикацію за коронавірусної інфекції за меншими лейкоцитарними індексами інтоксикації (ЛІІ) на 29,56-41,50% ($p\leq 0,049-0,003$). Супутня патологія значно погіршує клінічний і лабораторний перебіг COVID-19: найнижчу клітинну реактивність із найвищою реактивною відповіддю НГ встановили за коморбідності із серцево-судинною патологією на тлі більш вираженої ендогенної інтоксикації – на 38,60%, ($p<0,001$) і 30,21-40,0% ($p\leq 0,032-0,017$), відповідно.

Висновки. Поліморфізм генів FGB (rs1800790), TMPRSS2 (rs12329760), NOS3 (rs2070744), тяжкість захворювання і наявність коморбідної патології різноспрямовано впливають на неспецифічний протиінфекційний захист у хворих на COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, неспецифічний протиінфекційний захист, гени, супутня патологія.

Актуальність. При першому контакті зі слизовою оболонкою дихальних шляхів коронавіруси, включаючи SARS-Cov-2, проникають у клітини через рецептор ангіотензин-перетворюючого ферменту-2 (АПФ-2) і після транскрипції своєї рибонуклеїнової кислоти (РНК) продукують структурні та неструктурні білки. Серед цих білків N-білок здатний бло-

кувати вироблення інтерферону (IFN) та його вплив на сусідні клітини [1-3]. У перші дні після інфікування вірус підриває початкову вроджену імунну відповідь організму хазяїна, що дозволяє йому розмножуватися непомітно для організму.

Разом із загальним вірусним навантаженням та адаптивною імунною відповіддю

роль вродженої імунної системи в результаті COVID-19 видається надзвичайно важливою [4-5]. Коли клітини вродженого імунітету, природні кілери (NK), макрофаги та нейтрофіли, розпізнають інфіковані вірусом клітини слизової оболонки з самого початку, вони можуть зменшити реплікацію вірусу та знищити інфіковані клітини, і SARS-CoV-2 не зможе розвиватися в організмі – тим більше, якщо адаптивна імунна відповідь розвиватиметься задовільно і подбає про залишки вірусу [6-7].

На більш пізній фазі, коли імунна регуляція зможе краще збалансувати імунну активацію, можна буде уникнути надмірної активації імунітету. Нарешті, вищий рівень антиоксидантів в організмі пацієнта може врівноважити механізми, за допомогою яких коронавірус спричиняє пошкодження ендотелію. На кожному з цих етапів може бути можливість для медикamentозного втручання [8].

Провідна роль у неспецифічному протиінфекційному захисті організму людини належить нейтрофільним гранулоцитам (НГ), які першими надходять до вогнища інтервенції збудника інфекційного запалення [9-11].

Ціль: дослідити неспецифічний протиінфекційний захист організму хворих на COVID-19 шляхом визначення рівня реактивної відповіді НГ за аналітичними показниками залежно від поліморфізму генів TMPRSS2 (С-алель; rs12329760), FGB (G-алель; rs1800790) та eNOS (Т-алель; rs2070744), тяжкості перебігу недуги та супутньої патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У когортному дослідженні взяло участь 204 хворих на COVID-19, які були госпіталізовані до інфекційного відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) "Уманська центральна міська лікарня", упродовж 2021-2023 рр. Встановлення діагнозу COVID-19 лабораторне обстеження та лікування із урахуванням тяжкості перебігу здійснювали відповідно до рекомендацій CDC, ВООЗ, світових стандартів із діагностики, лікування та профілактики COVID-19 [12], діючого національного Протоколу "Надання медичної допомоги для лі-

кування коронавірусної хвороби (COVID-19)" (наказ 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]. Серед пацієнтів було 51,97% (106) жінок та 48,03% (98) чоловіків. Середній вік учасників дослідження становив – $55,93 \pm 8,75$ року (від 18 до 80 років). Критерієм включення у дослідження був підтверджений лабораторно (за допомогою полімеразної ланцюгової реакції) діагноз: ковід-асоційована позалікарняна пневмонія легкого (29,41%), помірного (35,29%) та тяжкого (35,29%) ступенів тяжкості перебігу.

У хворих, які брали участь у когортному дослідженні ретроспективно встановлено коморбідність: 82 хворих мали супутню серцево-судинну патологію (перенесений гострий коронарний синдром в анамнезі понад 6 місяців тому, захворювання периферійних судин, міокардити в анамнезі, артеріальна гіпертензія); у 46 хворих була виявлена ендокринна патологія (супутній компенсований цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), тиреоїдит, гіпотиреоз); 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 холецистити, 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, набір для генотипування TaqMan™ SNP Genotyping Assay, S, 300 reactions (4351379) Thermo Fisher Scientific, USA, набір для екстракції ДНК із цільної крові GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit, 50 reactions (K0781) Thermo Fisher Scientific, USA) у 96 хворих.

Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту хворих визначали за показниками гематологічних індексів і коефіцієнтів (табл. 1) [15].

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 ОБГОВОРЕННЯ

Показники реактивної відповіді НГ периферійної крові хворих на коронавірусну інфекцію залежно від поліморфізму генів TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) наведено в таблиці 2.

У носіїв AA-генотипу гена FGB (rs1800790) реактивна відповідь НГ нижче, ніж у таких

із GG-генотипом на 37,5% ($p_{AA}=0,007$) на тлі більшого співвідношення лейкоцитів до ШЗЕ – на 26,50% і у 3,75 рази ($p < 0,001$).

За рештою показників односпрямованих змін з урахуванням алельного стану гена FGB (rs1800790) не встановили.

Аналіз поліморфних варіантів гена TMPRSS2 (rs12329760) у хворих на COVID-19 засвідчив, що у гомозиготних власників мутаційного Т-алеля вищі показники неспецифічної реактивності та рівень її підвищення – на 31,33% ($p=0,038$), 10,61-45,13% ($p \leq 0,008-0,001$), реактивної відповіді НГ – на 41,38% ($p=0,012$), співвідношення лейкоцитів до ШЗЕ – на 41,86% ($p=0,028$) та співвідношення НГ до моноцитів – на 10,11% ($p=0,002$) і 11,81% ($p=0,001$) відповідно, ніж у осіб із CC-генотипом, що засвідчує недостатню активність макрофагальної системи захисту у порівнянні з мікрофагальною.

Стосовно гена NOS3 (rs2070744) встановили, що індекс неспецифічної реактивності та рівень її підвищення були найнижчими у осіб із мутаційним CC-генотипом – на 23,0% ($p=0,039$) і 18,74% ($p=0,046$), за вищого співвідношення НГ до моноцитів – на 14,01% ($p=0,004$), що свідчить про перевагу мікрофагального компоненту у неспецифічному протиінфекційному захисті.

Таблиця 1

Гематологічні індекси і коефіцієнти

Назва показника, у.о.	Формула
Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів	$(\text{ММЦ} + \text{МЦ} + \text{ПЯНГ}) / \text{СЯНГ}$
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	$\text{ЛІМ} \times 10 / (\text{Е} + \text{Б} + \text{ММЦ} + \text{МЦ} + \text{ПЯНГ} + \text{СЯНГ})$
Індекс зсуву лейкоцитів	$(\text{Б} + \text{Е} + \text{НГ}) / (\text{М} + \text{ЛІМ})$
Індекс неспецифічної реактивності	$\text{ЛІМ} \times 100 / \text{СЯНГ}$
Індекс імунологічної резистентності	$\text{ЛІМ} / \text{Вік} \times \text{ЛП}$
Рівень підвищення імунологічної реактивності	$\text{Індекс імунол. реактивності} / \text{індекс імунол. резистентності}$
Співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів	$\text{Л} \times \text{ШОЕ} / 100$
Співвідношення нейтрофілів і моноцитів	$(\text{ПЯНГ} + \text{СЯНГ}) / \text{М}$
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	$(\text{ММЦ} + \text{МЦ} + \text{ПЯНГ} + \text{СЯНГ}) / \text{ЛІМ}$

Примітки: ПЯНГ – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, СЯНГ – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, Л – лейкоцити, Б – базофіли, Е – еозинофіли, ММЦ – метамієлоцити, МЦ – мієлоцити, НГ – нейтрофільні гранулоцити, ЛІМ – лімфоцити, М – моноцити; ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Таблиця 2

Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту організму людини у хворих на COVID-19 залежно від поліморфізму генів FGB (rs1800790), TMPRSS2 (rs12329760) та ENOS (rs2070744), M+m

Аналітичні показники	ген FGB			ген TMPRSS2			ген eNOS		
	AA (n=11)	AG (n=43)	GG (n=42)	TT (n=9)	CT (n=38)	CC (n=49)	CC (n=19)	CT (n=40)	TT (n=37)
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, уо	1,25±0,14	1,46±0,16	1,47±0,15	1,49±0,16	1,51±0,16	1,40±0,13	1,51±0,16	1,43±0,14	1,45±0,15
Індекс зсуву НГ, уо	0,10±0,02	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
Співвідношення нейтрофілів і моноцитів, уо	8,21±0,18	8,78±0,13	8,74±0,21	9,04±0,11	9,18±0,12 PCC=0,001	8,21±0,11 PTT=0,002	9,52±0,21	8,68±0,18	8,35±0,17 PCC=0,004
Індекс зсуву лейкоцитів, уо	1,13±0,12	1,30±0,12	1,29±0,14	1,32±0,12	1,34±0,14	1,24±0,11	1,35±0,14	1,23±0,12	1,24±0,13
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, уо	7,65±2,11	6,59±1,97	6,62±2,01	6,70±1,07	6,39±1,07	7,12±1,12	6,39±1,73	6,77±1,87	6,64±1,14
Співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, уо	1,05±0,11	0,28±0,03 PAA<0,001	0,83±0,09 PAG=0,001	1,22±0,13	0,86±0,09 PTT=0,028	0,93±0,10	0,87±0,09	0,94±0,10	0,95±0,10
Індекс неспецифічної реактивності, уо	12,19±0,81	10,70±0,79	11,48±0,77	11,18±0,67	9,16±0,83	8,97±0,79 PTT=0,038	8,67±0,81	11,26±0,92 PCC=0,039	8,97±0,84 PCT=0,069
Індекс неспецифічної резистентності, уо	0,89±0,10	1,02±0,64	0,75±0,09	0,67±0,10	0,72±0,08	0,78±0,09	0,73±0,08	0,77±0,09	0,75±0,08
Рівень підвищення неспецифічної реактивності, рази	13,70±1,03	10,55±1,01 PAA=0,034	15,31±1,07 PAG=0,01	16,69±0,37	12,72±0,34 PTT<0,001	11,50±0,29 PTT<0,001 PCT=0,008	11,88±0,93	14,62±0,97 PCC=0,046	11,96±1,02 PCT=0,062
Реактивна відповідь НГ, уо	2,00±0,20	2,61±0,24	3,20±0,27 PAA=0,007	3,69±0,31	2,84±0,33 PTT=0,066	2,61±0,27 PTT=0,012	3,00±0,31	2,89±0,29	2,68±0,27

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

Таким чином, більш ефективний вплив на реактивну відповідь НГ здійснюють дикий G-алель (особливо GG-генотип) гена FGB (rs1800790) – на 60,0% ($p_{AA}=0,007$), TT-генотип гена TMPRSS2 (rs12329760) – на 41,38% ($p=0,012$) та дикий T-алель гена NOS3 (rs2070744) – на 29,87% ($p=0,046$). У носіїв T-алеля гена TMPRSS2 (rs12329760) та CC-генотипу гена NOS3 (rs2070744) переважає мікрофагальна складова неспецифічного протиінфекційного захисту. Тоді як у осіб із AA-генотипом гена FGB (rs1800790), CC-генотипом гена TMPRSS2 (rs12329760) та диким T-алелем гена NOS3 (rs2070744) домінує макрофагальний компонент, що є передвісником формування специфічного імунного захисту (набутого імунітету) у хворих на COVID-19.

Важливим у процесі розвитку COVID-19 є показник підвищення неспецифічної реактивності організму. Стимульована вірусом SARS-COV-2 реактивна відповідь НГ периферійної крові призводить до збереження рівня неспецифічної резистентності організму та підвищення неспецифічної реактивності пацієнтів із T-алелем гена eNOS (rs2070744) – у 11,96 і 14,62 разів, у власників TT-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760) – у 16,69 разу, у осіб із GG-генотипом гена FGB (rs1800790) – у 15,31 разу.

Рівень реактивної відповіді НГ периферійної крові хворих залежно від тяжкості клінічного перебігу COVID-19 наведено в таблиці 3. Найвищий рівень реактивної відповіді НГ формується за помірного ступеня перебігу

Таблиця 3

Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту організму людини у хворих на COVID-19 залежно від ступеня тяжкості, $M \pm m$

Аналітичні показники	Тяжкість клінічного перебігу		
	Легкий (n=60)	Помірний (n=72)	Тяжкий (n=72)
Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів, у.о.	2,23±0,23	3,37±0,31 $P_{\text{лег}}=0,004$	2,93±0,30
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, у.о.	1,78±0,18	1,83±0,18	1,02±0,21 $P_{\text{лег}}=0,008$ $P_{\text{пом}}=0,005$
Індекс зсуву нейтрофілів, у.о.	0,08±0,01	0,08±0,01	0,13±0,03
Співвідношення нейтрофілів і моноцитів, у.о.	14,07±0,14	7,93±0,80 $P_{\text{лег}}<0,001$	7,04±0,73 $P_{\text{лег}}<0,001$
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	1,66±0,17	1,53±0,14	1,02±0,21 $P_{\text{лег}}=0,008$ $P_{\text{пом}}=0,007$
Лімфоцитарний-гранулоцитарний індекс, у.о.	5,35±0,27	6,52±0,29	9,55±0,31 $P_{\text{лег}}<0,001$ $P_{\text{пом}}=0,001$
Співвідношення лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів, у.о.	1,13±0,11	0,80±0,08 $P_{\text{лег}}=0,019$	0,94±0,09
Індекс неспецифічної реактивності, у.о.	7,08±0,63	4,58±0,47 $P_{\text{лег}}=0,011$	7,16±0,72 $P_{\text{пом}}=0,004$
Індекс неспецифічної резистентності, у.о.	0,60±0,06	0,59±0,06	1,11±0,11 $P_{\text{лег}}=0,005$ $P_{\text{пом}}=0,004$
Рівень підвищення неспецифічної реактивності, рази	11,80±0,89	7,76±0,74 $P_{\text{лег}}=0,008$	6,45±0,62 $P_{\text{лег}}=0,002$

коронавірусної інфекції, що було більше, ніж за легкого і тяжкого – на 51,12% ($p=0,004$) та 15,02% відповідно, і вказує на недостатній рівень антигенної стимуляції. Натомість за легкого і помірного ступенів перебігу встановили домінування активності мікрофагальної ланки імунного захисту за вищим нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом – на 74,51% ($p=0,008$) і 79,41% ($p=0,005$), співвідношенням нейтрофілів до моноцитів – у 2 рази ($p<0,001$), індексу зсуву лейкоцитів – на 82,42% ($p=0,008$) і 68,13% ($p=0,007$), на тлі нижчого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу – на 43,98% ($p<0,001$) і 31,73% ($p=0,001$) відповідно. При цьому за легкого перебігу зростає індекс неспецифічної реактивності – на 41,25% ($p=0,019$), сягаючи найвищого рівня його підвищення у 11,8 разів, що було вище, ніж за помірного і тяжкого перебігу недуги на 52,06% ($p=0,008$) і 82,95% ($p=0,002$).

Неспецифічна резистентність організму хворих на коронавірусну інфекцію суттєво зростає за тяжкого перебігу недуги, переважаючи таку за легкого і помірного – на 85,0% ($p=0,005$) і 88,13% ($p=0,004$).

Таким чином, провідні аналітичні показники неспецифічної резистентності, реактивності, в основі яких лежить реактивна відповідь НГ, змінюються залежно від тяжкості клінічного перебігу коронавірусної інфекції: найвища ефективність цих показників формується за легкого ступеня, найнижча – за тяжкого клінічного перебігу.

Реактивну відповідь НГ периферійної крові хворих на коронавірусну інфекцію асоційовану із супутньою патологією наведено в таблиці 4. Реактивна відповідь НГ найвища у хворих на COVID-19 за поєднання із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і переважала таку в пацієнтів із іншою коморбідністю на 35,04% ($p=0,035$). У хворих на COVID-19 із ендокринопатіями виявили зниження аналітичних показників: нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнту – на 29,63% ($p=0,039$), індексу зсуву лейкоцитів – на 31,29% ($p=0,014$) та індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів – на 38,14% ($p=0,004$), що свідчить про переважання мікрофагальної клітини ефекторної імун-

ної відповіді і відносну незрілість специфічного протиінфекційного захисту. У цих же хворих із коморбідними ендокринопатіями виявили більший, ніж за інших супутніх патологій, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс на 35,45% ($p=0,041$) і 43,43% ($p=0,019$), індекс неспецифічної реактивності – на 13,63% ($p<0,001$) і найвищий рівень підвищення неспецифічної реактивності у 14,18 разів, що перевищувало аналогічні показники з іншими супутніми нозологіями на 4,52-40,67% ($p<0,001$), що підтверджує наявність екзогенної та ендогенної інтоксикації і підвищення неспецифічної реактивності і реактивної відповіді НГ у хворих на коронавірусну інфекцію.

Таким чином, розвиток коронавірусної інфекції поєднаної із супутніми захворюваннями, характеризується змінами реактивної відповіді НГ, яка у пацієнтів із поєднаними ССЗ є найвищою і характеризується зростанням неспецифічної реактивності. Тоді як за супутніх ендокринопатій активація НГ сприяє зростанню неспецифічної резистентності та неспецифічної реактивності.

ВИСНОВКИ

1. Реактивна відповідь НГ вища у хворих на COVID-19 носіїв дикого G-алеля (особливо GG-генотипу) гена FGB (rs1800790) – на 60,0% ($p_{AA}=0,007$), TT-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760) – на 41,38% ($p=0,012$) та дикого T-алеля гена NOS3 (rs2070744) – на 29,87% ($p=0,046$). У носіїв T-алеля гена TMPRSS2 (rs12329760) та CC-генотипу гена NOS3 (rs2070744) переважає мікрофагальна складова неспецифічного протиінфекційного захисту. Тоді як у осіб із AA-генотипом гена FGB (rs1800790), CC-генотипом гена TMPRSS2 (rs12329760) та диким T-алелем гена NOS3 (rs2070744) домінує макрофагальний компонент, що є передвісником формування специфічного імунного захисту (набутого імунітету) у хворих на COVID-19.
2. Тяжкий перебіг COVID-19 та, дещо менше, помірний супроводжується нижчим рівнем НГ на 15,02%, із гіршою відповіддю орга-

Таблиця 4

Рівень неспецифічного протиінфекційного захисту організму людини у хворих на COVID-19 асоційованого із супутньою патологією

Аналітичні показники	Супутні патології		
	Ендокринна (n=46)	Серцево-судинна (n=82)	Інші супутні захворювання (n=76)
Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів, у.о.	2,77±0,28	3,16±0,31	2,34±0,22 P ₂ =0,035
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, у.о.	1,14±0,12	1,54±0,14	1,62±0,16 P ₁ =0,02
Індекс зсуву нейтрофілів, у.о.	0,11±0,01	0,10±0,01	0,08±0,01 P ₁ =0,039
Співвідношення нейтрофілів і моноцитів, у.о.	6,86±0,81	8,50±0,83	11,09±0,92 P ₁ =0,008 P ₂ =0,04
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	1,01±0,10	1,34±0,13	1,47±0,15 P ₁ =0,014
Лімфоцитарний-гранулоцитарний індекс, у.о.	8,52±0,87	6,29±0,62 P ₁ =0,041	5,94±0,60 P ₁ =0,019
Співвідношення лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів, у.о.	0,86±0,09	0,87±0,08	0,95±0,09
Індекс неспецифічної реактивності, у.о.	11,34±0,12	9,98±0,10 P ₁ <0,001	11,09±0,11
Індекс неспецифічної резистентності, у.о.	0,08±0,01	0,08±0,01	0,11±0,02
Рівень підвищення неспецифічної реактивності, рази	14,18±0,15	12,48±0,13 P ₁ <0,001	10,08±0,11 P ₁ , P ₂ <0,001

Примітка: P1 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної ендокринної патології; P2 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної серцево-судинної патології.

нізму на ендо- і екзоінтоксикацію. За легкого і помірного ступенів перебігу домінує активність мікрофагальної ланки імунного захисту за вищим нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом – на 74,51% (p=0,008) і 79,41% (p=0,005), співвідношенням нейтрофілів до моноцитів – у 2 рази (p<0,001), індексом зсуву лейкоцитів – на 82,42% (p=0,008) і 68,13% (p=0,007), на тлі нижчого лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу – на 43,98% (p<0,001) і 31,73% (p=0,001) відповідно.

3. Найвищу реактивну відповідь НГ встановили за коморбідності із ССЗ – на 40,0% (p≤0,017). За супутніх ендокринопатій активація НГ сприяє зростанню неспецифічної резистентності у 14,18 разів, що перевищує

аналогічні показники в порівнянні з іншими супутніми нозологіями на 4,52-40,67% (p<0,001), та неспецифічної клітинної реактивності – на 9,70% (p<0,001), що, однак, на 32,64% (p<0,001) нижче за інші супутні патології у фазі ремісії / компенсації, де рівень клітинної реактивності був найбільшим. Зазначене вище підтверджує наявність екзогенної та ендогенної інтоксикації із підвищенням неспецифічної реактивності і реактивної відповіді НГ у хворих на коронавірусну інфекцію.

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

REFERENCES

1. Cámara M, Sánchez-Mata MC, Fernández-Ruiz V, Cámara RM, Cebadera E, Domínguez L. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. *Foods*. 2021 May 14;10(5):1088. DOI: 10.3390/foods10051088.
2. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health*. 2020 Nov;13(11):1619-1629. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.07.001. Epub 2020 Jul 14.
3. Singh P, Ali SA. Multifunctional Role of S100 Protein Family in the Immune System: An Update. *Cells*. 2022 Jul 23;11(15):2274. DOI: 10.3390/cells11152274.
4. 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
5. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Nov;19(11):1397-1413. DOI: 10.1080/14787210.2021.1915129.
6. Solanki SS, Singh P, Kashyap P, Sansi MS, Ali SA. Promising role of defensins peptides as therapeutics to combat against viral infection. *Microb Pathog*. 2021 Jun; 155:104930. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104930.
7. Alagawany M, Attia YA, Farag MR, Elnesr SS, Nagadi SA, Shafi ME, Khafaga AF, Ohran H, Alaqil AA, Abd El-Hack ME. The Strategy of Boosting the Immune System Under the COVID-19 Pandemic. *Front Vet Sci*. 2021 Jan 8; 7:570748. DOI: 10.3389/fvets.2020.570748.
8. Davido B, Boussaid G, Vaugier I, Lansaman T, Bouchand F, Lawrence C, Alvarez JC, Moine P, Perronne V, Barbot F, Saleh-Mghir A, Perronne C, Annane D, De Truchis P; COVID-19 RPC Team. Impact of medical care, including use of anti-infective agents, on prognosis of COVID-19 hospitalized patients over time. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct;56(4):106129. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106129.
9. 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.
10. Quitadamo PA, Comegna L, Cristalli P. Anti-Infective, Anti-Inflammatory, and Immunomodulatory Properties of Breast Milk Factors for the Protection of Infants in the Pandemic From COVID-19. *Front Public Health*. 2021 Mar 2; 8:589736. DOI: 10.3389/fpubh.2020.589736.
11. Zhao J, Tian S, Lu D, Yang J, Zeng H, Zhang F, Tu D, Ge G, Zheng Y, Shi T, Xu X, Zhao S, Yang Y, Zhang W. Systems pharmacological study illustrates the immune regulation, anti-infection, anti-inflammation, and multi-organ protection mechanism of Qing-Fei-Pai-Du decoction in the treatment of COVID-19. *Phytomedicine*. 2021 May; 85:153315. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153315.
12. Center for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: saving lives, protecting people. Prevention Actions to Use at All COVID-19 Community Levels. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>. Last Updated July 6, 2023. [accessed 29 March 2024].
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)" / Затверджено Наказом Міністерства охорони здо-

ров'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.Sydorchuk IY, Sydorchuk LI, Levytska SA, Kaspruk NA, Sydorchu, RI, Sydorchuk LP,

Sydorchuk AS. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на гострий бронхіт. Буковинський медичний вісник. 2015;19(2,74): 172-176. DOI: 10.24061/2413-0737.XIX.2.74.2015.105.

Article history:

Received: 11.06.2024

Revision requested: 16.06.2024

Revision received: 20.07.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

NONSPECIFIC ANTIINFECTIVE PROTECTION IN PATIENTS WITH COVID-19 DEPENDING ON GENE POLYMORPHISM, DISEASE SEVERITY AND COMORBIDITY

Sokolenko M.O.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

sokolenko.max@bsmu.edu.ua

Background. The level of antiinfective protection is important in the comprehensive assessment of the immune status of patients, the study of which will provide an opportunity to develop a high-quality set of therapeutic and preventive measures to improve the effectiveness of medical care for patients with COVID-19.

Aim: to conduct a comprehensive analysis of the level of nonspecific antiinfective protection in patients with COVID-19 depending on the polymorphism of the genes TMPRSS2 (C-allele; rs12329760), FGB (G-allele; rs1800790) and eNOS (T-allele; rs2070744), the severity of the disease and the combination with comorbidities.

Materials and methods. We examined 204 patients with coronavirus infection who were hospitalized in the Infectious Diseases Department of the Uman Central City Hospital during 2021-2023, among the patients there were 51.97% (106) women, 48.03% (98) men, the average age of patients was 55.93 ± 8.75 years. Comorbidity was retrospectively established in patients participating in the cohort study: 82 patients had concomitant cardiovascular disease; 46 patients were diagnosed with endocrine pathology; 76 patients had other comorbidities, which were grouped into one group "Other comorbidities". The polymorphism of the TMPRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) and NOS3 (rs2070744) genes was investigated by real-time polymerase chain reaction (Real Time PCR) in 96 patients. The level of nonspecific antiinfective protection of patients was determined by the following indicators: neutrophil granulocyte response, neutrophil-lymphocyte ratio, neutrophil shift index, neutrophil-monocyte ratio, etc.

Results. It has been established that the reactive response of neutrophil granulocytes (NG) is higher in patients with COVID-19 who carry the wild G-allele (especially the GG genotype) of the FGB gene (rs1800790) - by 60, 0% ($p=0.007$), TT-genotype of the TMPRSS2 gene (rs12329760) - by 41.38% ($p=0.012$) and wild T-allele of the NOS3 gene (rs2070744) - by 29.87% ($p=0.046$). Severe and, to a lesser extent, moderate COVID-19 is accompanied by a lower level of cellular nonspecific resistance - by 34.33% ($p<0.001$), nonspecific reactivity and reactive response - by 45, 34% ($p=0.002$) and 15.02%, with a worse response to endo- and exo-intoxication in coronavirus infection with lower leukocyte intoxication indices (LII) by 29.56-41.50% ($p \leq 0.049-0.003$). Comorbidities significantly worsen the clinical and laboratory course of COVID-19: the lowest cellular reactivity with the highest reactive response of NG was found in comorbidity with cardiovascular disease against the background of more severe endogenous intoxication - by 38.60% ($p<0.001$) and 30.21-40.0% ($p \leq 0.032-0.017$), respectively.

Conclusion. Polymorphism of FGB (rs1800790), TMPRSS2 (rs12329760), NOS3 (rs2070744) genes, disease severity and comorbidities have different effects on nonspecific antiinfective protection in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, non-specific anti-infective defense, genes, comorbidities.