

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



На правах рукописи

Загалаев Батраз Таймуразович

**РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ В
ПАТОГЕНЕЗЕ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Мироманова Наталья Анатольевна

Чита – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Современные аспекты патогенеза внебольничной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.....	14
1.1.1. Роль иммунной системы в развитии, течении и исходах внебольничных пневмоний.....	15
1.1.2. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза внебольничных пневмоний.....	20
1.2. Механизмы стресс-индуцированных расстройств и их участие в иммунных нарушениях	24
1.3. Заключение.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	33
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1. Клинические методы исследования.....	36
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	36
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	38
2.2.4. Методы статистической обработки результатов.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1. Оценка некоторых показателей системы иммунитета, ферментов, гормонов стресса и параметров гемостаза у пациентов с внебольничными пневмониями.....	45
3.2. Исследование полиморфизма генов <i>IL-1β</i> (<i>T511C</i>), <i>TNFα</i> (<i>G308A</i>), <i>IL-10</i> (<i>G1082A</i>), <i>DEFB1</i> (<i>G20A</i>), <i>DEFB1</i> (<i>G52A</i>), <i>MMP12</i> (<i>A82G</i>) у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями	52

3.3. Влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов на продукцию кодируемых белков.....	74
3.4. Оценка силы взаимосвязи исследуемых лабораторных параметров у пациентов призывного возраста при внебольничных пневмониях различной этиологии.....	79
3.5. Математическая модель прогноза развития тяжелой пневмонии у пациентов призывного возраста.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной медицины, что объясняется высокой заболеваемостью в разных возрастных группах, существенным вкладом в структуру смертности населения, а также значительными затратами на оказание медицинской помощи [19, 34, 107].

Заболеваемость ВП может достигать 14 случаев на 1 000 взрослых, при этом до 50% случаев заболеваний требуют госпитализации; смертность составляет 0,7 на 1 000 заболевших [90]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмония занимает 3 место среди ведущих причин смерти, обуславливая более 3 миллионов смертей ежегодно [117].

Согласно официальной статистике, в Российской Федерации в 2023 году заболеваемость внебольничными пневмониями увеличилась как по сравнению с предыдущим годом, так и в сравнении со средними многолетними значениями. Показатель заболеваемости ВП составил 498,02 на 100 тыс. населения, темп прироста заболеваемости относительно прошлого года составил 22%, среднемноголетняя заболеваемость оказалась превышенной на 25% (398,41 на 100 тыс. населения). Отмечалось неравномерное распределение заболеваемости ВП по субъектам Российской Федерации, при этом для Забайкальского края характерны устойчиво высокие показатели заболеваемости (830,63 на 100 тыс. населения), превышающие общероссийские значения [30].

Перечень потенциальных возбудителей ВП включает более 100 микроорганизмов, однако *Streptococcus pneumoniae* является наиболее частой этиологической причиной внебольничной пневмонии, требующей госпитализации или амбулаторного лечения (20,0 [95% ДИ 17,2–22,8] %) [2, 43].

Эпидемиология ВП широко варьируется в зависимости от эпидемиологического сезона, а также условий оказания медицинской помощи (стационарных или амбулаторных) и возможностей лабораторной верификации

возбудителя. Частота выявления респираторных вирусов (гриппа, риновирусов, коронавирусов и прочих) у пациентов с ВП носит выраженный сезонный или эпидемический характер. Так, доля ВП, ассоциированных с верифицированными случаями COVID-19, в декабре 2020 года составляла 35,6%, тогда как в августе этого же года – 60,4% [55]. У 3–40 % пациентов с ВП выявляется коинфекция, которая представлена ассоциацией различных бактериальных возбудителей либо их сочетанием с респираторными вирусами. У 44,1% больных ВП возбудители могут не обнаруживаться (95% ДИ 39,7–48,5%) [62].

Особую актуальность представляют тяжелые формы ВП, осложненные острой дыхательной недостаточностью и/или сепсисом, обуславливая потребность в проведении интенсивной терапии от 2 до 24% случаев [93, 112, 160, 170]. Летальность у госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии пациентов по поводу тяжелой ВП составляет 17–56 % [92, 144, 151].

Одним из контингентов, подверженных заболеванию ВП, в том числе с тяжелым ее течением, являются военнослужащие [3, 29, 42, 48, 54].

Значимость пневмоний для военно-медицинской службы определяется высоким уровнем заболеваемости военнослужащих по призыву (уровень заболеваемости ВП среди военнослужащих по призыву в 4–6 раз выше, чем среди населения и военнослужащих по контракту), вероятностью тяжелого течения с риском летальных исходов или развитием осложнений, увеличением частоты развития затяжных форм и повторных заболеваний, склонностью к эпидемическому распространению с охватом большого числа личного состава (прежде всего лиц из числа молодого пополнения) [42, 52, 53].

ВП среди военнослужащих сопровождаются высоким уровнем трудопотерь, а тяжелые формы и осложнённые заболевания могут стать причиной увольнения из рядов Вооруженных Сил [4, 42].

Таким образом, высокая распространённость пневмоний среди всех возрастных групп населения, их значительный вклад в структуру смертности населения, разнообразие этиологических причин и в настоящее время определяют

проблему внебольничных пневмоний как актуальную для практической медицины и фундаментальных исследований.

Степень разработанности темы исследования. Пневмония представляет собой многофакторное заболевание, течение и прогноз которого зависит не только от свойств возбудителя и средовых факторов, но и от генетических особенностей человека. Многочисленными многоцентровыми исследованиями по поиску предикторов тяжелого течения ВП показано, что дополнительные факторы риска у пациентов с тяжелой пневмонией в большинстве случаев так и остались невыясненными. Следовательно, сценарий иммунного ответа на инфекционный патоген может объясняться индивидуализацией экспрессии белковых молекул соответствующих генов и, таким образом, в качестве дополнительных прогностических факторов тяжелого течения ВП могут рассматриваться однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов цитокинов и эффекторных молекул, принимающих участие в иммунном ответе [6, 38].

Существующие на сегодняшний день исследования по влиянию генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул на синтез кодируемых белков, а также изучение патогенетической роли генов-кандидатов в развитии и прогрессировании ВП изучены недостаточно [6, 38, 190]. В работе Ulhaq Z.S. и соавторов (2020) показано, что у пациентов с тяжелой пневмонией бактериальной и вирусной этиологии (n=671) и аналогичными пневмониями нетяжелого течения (n=2910), не связанными с SARS-CoV-2, выявлена ассоциация аллеля *IL-6-174C* с повышенной продукцией IL-6 и тяжелым течением пневмонии [190].

Исследования в данном направлении не затронули лиц призывного возраста. Предполагается, что в условиях внешних стрессовых воздействий (призыв) возможна реализация генетических факторов (SNP иммунорегуляторных молекул) и участие генов-кандидатов в развитии заболевания с риском тяжелого течения ВП.

На сегодняшний момент очевидна связь тяжести течения пневмонии с изменением концентрации провоспалительных (IL-1 β , -6, -8, TNF α , IFN- γ) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1RA). В патогенезе пневмонии

выявлена роль целого ряда других цитокинов (IL-12, IL-17), хемокинов, протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ – MMP-2, -9), факторов пролиферации и дифференциации [35].

Однако к настоящему времени с целью определения прогноза при ВП чаще используется клиническая оценка состояния пациента с помощью диагностических шкал [19, 99, 113, 195], требующих уточнения и модификации для повышения точности прогноза [63, 88, 159].

При этом лабораторные показатели, характеризующие воспалительную реакцию организма, которая безусловно имеет решающее значение для разрешения и исхода ВП, зачастую не включены в прогностические шкалы [77]. Прогностические показатели тяжести течения ВП часто ограничиваются оценкой биомаркеров системного воспаления, таких как прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) [118, 162, 178, 180, 184]. Сравнительные исследования прогностической эффективности СРБ и ПКТ у пациентов с ВП, в том числе в случае тяжелого ее течения, остаются немногочисленными [49]. В исследованиях Menéndez R. (2009) ПКТ не продемонстрировал преимуществ, по сравнению с СРБ, как предиктор 30-дневной летальности при ВП, даже в случае его комбинации с прогностическими шкалами CRB-65, PSI и CURB65. В то же время, высокие уровни СРБ и IL-6 показали независимую прогностическую ценность для прогнозирования 30-дневной смертности после корректировки прогностических шкал [78]. Связь с тяжестью и прогнозом при ВП продемонстрирована для прогормонов: проадренomedулина (MR-proADM), натрийуретического пептида (MR-proANP, NT-proBNP), вазопрессина [81, 85, 167], цитокинов IL-6, IL-8, TNF- α [22, 134]. Показано, что специфичность прогноза при использовании матриксной металлопротеиназы-8 с целью диагностики бактериальной внебольничной пневмонии высока и составляет 0,83 (95% ДИ 0,73–0,91), превосходя прогностическую ценность ПКТ [145]. В ситуации с COVID-19-инфекцией повышение уровня СРБ является лабораторным показателем активности системного воспаления, инициированного вирусом SARS-CoV-2 [25], и не может использоваться как маркер бактериальной ВП [14].

Рядом исследований продемонстрировано, что острые воспалительные процессы являются мощными стрессовыми факторами, индуцирующими развитие в организме комплекса патогенетических изменений, в которые вовлекаются гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы, в связи с чем прогностическую ценность при ВП могут иметь концентрация свободного трийодтиронина [29], кортизола [68].

Несмотря на очевидный интерес к исследованию маркеров, характеризующих воспалительную реакцию при внебольничных пневмониях в разных возрастных и социальных группах, патогенетические механизмы пневмоний, в том числе вызванных новым возбудителем – вирусом SARS-Cov-2 среди военнослужащих, особенно из числа молодого пополнения, остались недостаточно освещенными.

Учитывая вышеизложенное, изучение патогенетических механизмов при ВП различной этиологии у военнослужащих молодого возраста представляется своевременным и актуальным.

Цель исследования

Определить патогенетическую и прогностическую роль полиморфизма генов некоторых иммунорегуляторных молекул при внебольничных пневмониях различной этиологии у пациентов призывного возраста.

Задачи исследования

1. Установить содержание IL-1 β , TNF- α , IL-10, DEFB1, MMP-12, кортизола в сыворотке крови и оценить их вклад в развитие внебольничных пневмоний различной этиологии у пациентов призывного возраста.

2. Определить значение однонуклеотидных полиморфизмов генов *IL-1 β* (*T511C*), *TNF α* (*G308A*), *IL-10* (*G1082A*), *DEFB1* (*G20A*), *DEFB1* (*G52A*), *MMP12* (*A82G*) в патогенезе внебольничных пневмоний различной этиологии и оценить их влияние на уровень кодируемых белков (IL-1 β , TNF- α , IL-10, DEFB1, MMP-12) у пациентов призывного возраста.

3. Выявить патогенетически значимые предикторы развития тяжелой пневмонии у пациентов призывного возраста на основе анализа изученных показателей.

Научная новизна исследования

Впервые описаны некоторые патогенетические механизмы, лежащие в основе воспалительных реакций при внебольничных пневмониях у лиц призывного возраста. Показано, что воспаление при пневмонии у больных COVID-19 и вирусно-бактериальных пневмониях другой этиологии сопровождается однотипными проявлениями: повышенной продукцией общеизвестных биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин), про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-10), DEF β 1, MMP-12 и кортизола. Доказано, что наибольший уровень биомаркеров воспаления у лиц призывного возраста свойственен для пневмонии при COVID-19 и определяет тяжесть течения патологического процесса.

Впервые показано, что увеличение содержания кортизола в сыворотке крови у лиц призывного возраста не зависит от этиологии внебольничной пневмонии и коррелирует с тяжестью заболевания.

Показано, что воспалительный ответ генетически детерминирован и предопределяется при пневмониях на фоне COVID-19 для геновариантов *C/C IL-1 β (T511C)*, *A/A DEFB1 (G20A)*, *A/A DEFB1 (G52A)* высоким содержанием в сыворотке крови интерлейкина-1 β , дефензина β 1, для геновариантов *A/A IL-10 (G1082A)*, *G/G MMP12 (A82G)* – низким уровнем интерлейкина-10 и матриксной металлопротеиназы-12.

Впервые у лиц призывного возраста, исходя из этиологии заболевания, установлены генетические предикторы развития тяжелой пневмонии, в качестве которых определены полиморфные маркеры иммунорегуляторных молекул. Показано, что с тяжелым течением пневмонии, независимо от этиологии заболевания, ассоциированы минорная аллель *A* и генотип *A/A* гена *IL-10 (G1082A)*; аллель *A* и генотип *A/A* гена *MMP12 (A82G)*. Носительство *A* аллели, генотипов *A/A*

гена *DEFB1* (*G20A*), *A/A* гена *DEFB1* (*G52A*) предрасполагает к развитию тяжелой пневмонии при COVID-19-инфекции. Вероятность тяжелого течения пневмонии у больных при респираторных инфекциях, не связанных с COVID-19, ассоциирована с носительством *C* аллели и генотипа *C/C* SNP *IL-1β* (*T511C*).

Доказано, что наибольшую значимость в развитии тяжелых форм пневмонии при COVID-19-инфекции имеют генотипы *-511C/C* гена *IL-1β*, *-1082A/A* гена *IL-10*, *-20A/A* гена *DEFB1*, *-52A/A* гена *DEFB1* и *-82A/A* гена *MMP12*.

Теоретическая и практическая значимость работы

Ценность работы заключается в расширении знаний о генетических предикторах развития внебольничных пневмоний, позволяющих среди лиц призывного возраста в качестве генов-кандидатов предрасположенности к тяжелому течению пневмонии на фоне COVID-19 рассматривать полиморфные варианты *T511C* гена *IL-1β*, *G1082A* гена *IL-10*, *G20A* гена *DEFB1*, *G52A* гена *DEFB1*, *A82G* гена *MMP12*.

Выявление SNP генов иммунорегуляторных молекул и использование их в «Программе для оценки вероятности развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022684584) позволит осуществлять индивидуальное прогнозирование риска развития тяжелого течения заболевания, проводить своевременные лечебно-диагностические, противоэпидемические и профилактические мероприятия.

Методология и методы исследования

Диссертационная исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы РК 040 (24) № АААА-А17-117030310232-5.

В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки). Протокол исследования одобрен на заседании Локального этического комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА

Минздрава России (протокол № 104 от 11.11.2020 г.).

По дизайну исследование сравнительное одномоментное в параллельных группах. В исследование включено 160 пациентов призывного возраста (18–20 лет – молодой возраст по ВОЗ) с внебольничными пневмониями. 1 группу (основную) составили 80 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (U07.1), распределенных по критерию «тяжесть заболевания» на подгруппы с нетяжелой (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). 2 группа (группа клинического сравнения, n=80) представлена пациентами с ОРВИ негриппозной этиологии, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40).

Критерии невключения в исследование: пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями/травмами, алкоголизмом, а также лица женского пола. Кроме того, из исследования исключались пациенты и резиденты, получающие антибактериальную, противовирусную, дезагрегационную и антикоагуляционную терапию, глюкокортикоиды перед госпитализацией.

Контрольную группу составили 86 практически здоровых мужчин аналогичного возраста, национальности и ареала проживания. Контрольная группа сформирована из контингента военнослужащих срочной службы и служащих по контракту.

Классификация, диагностика и лечение внебольничных пневмоний осуществлялись согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [19]. Тактика ведения больных с новой коронавирусной инфекцией соответствовала методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в версии, актуальной на период проведения терапии больного в госпитале (<http://cr.minzdrav.gov.ru>).

В работе применялись методы исследования: клинический; лабораторный – уровень кортизола в сыворотке крови, иммуноферментный анализ (ИФА) – определение концентрации IL-1 β , TNF- α , IL-10, DEF, MMP-12 в сыворотке крови; дополнительно оценивались показатели воспалительной реакции (прокальцитонин, СРБ) и коагулограммы (МНО, АЧТВ, D-димер); полимеразная

цепная реакция (ПЦР) для выявления полиморфизма генов *IL1β-511(T>C)*, *TNFα-308(G>A)*, *IL10-1082(G>A)*, *DEFB1-20(G>A)*, *DEFB1-52(G>A)*, *MMP12-82(A>G)*; инструментальный – КТ органов грудной клетки; статистический.

Положения, выносимые на защиту

1. У лиц призывного возраста воспалительная реакция, независимо от этиологического фактора пневмонии, сопровождается однотипными проявлениями: повышенной продукцией общеизвестных биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин), про- и противовоспалительных цитокинов (*IL-1β*, *TNF-α*, *IL-10*), дефензина-β1, матриксной металлопротеиназы-12 и кортизола. Наибольший уровень биомаркеров воспаления регистрируется при пневмонии на фоне COVID-19 и соответствует тяжести течения заболевания.
2. Прогностическими факторами тяжелой пневмонии при COVID-19-инфекции являются генотипы *-511C/C* гена *IL-1β*, *-1082A/A* гена *IL-10*, *-20A/A* гена *DEFB1*, *-52A/A* гена *DEFB1* и *-82A/A* гена *MMP12*, а также их комбинации.
3. При пневмониях на фоне COVID-19 воспалительный ответ генетически детерминирован и предопределяется для геновариантов *C/C IL-1β (T511C)*, *A/A DEFB1 (G20A)*, *A/A DEFB1 (G52A)* высоким содержанием в сыворотке крови интерлейкина-1β, дефензина-β1, для геновариантов *A/A IL-10 (G1082A)*, *G/G MMP12 (A82G)* – низким уровнем интерлейкина-10 и матриксной металлопротеиназы-12.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой обследуемых, оптимальным количеством проведенных лабораторных исследований, применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Материалы исследований обсуждены и доложены на I Евразийском конгрессе по патофизиологии (Москва, 2024); Международной научно-практической конференции «Наука. Инновации. Будущее – 2024» (Петрозаводск,

2024); XXXV международной научно-практической конференции «Академическая наука – проблемы и достижения» (Bengaluru, India, 2024).

Личный вклад автора в написание диссертации

Автором при наставничестве руководителя разработан дизайн исследования, определены цель и задачи. Автором самостоятельно выполнен анализ литературы по проблеме диссертационной работы, проведен подбор пациентов для исследования согласно выбранным критериям включения и исключения. Самостоятельно проведен статистический анализ данных, написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций под наставничеством руководителя.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе диссертационной работы, внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации, 1 статья в журнале из перечня изданий, входящих в международную базу цитирования Scopus, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура работы

Диссертация содержит 141 страницу машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы, включающего 197 источников, в том числе 56 отечественных и 141 зарубежный. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные аспекты патогенеза внебольничной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2

В конце декабря 2019 года весь мир столкнулся с кризисной ситуацией, когда всего лишь несколько случаев пневмонии в Ухане (Китай) стали пусковым моментом к масштабной эпидемии. 11 февраля 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) присвоила этой болезни название Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) и 11 марта 2020 года ВОЗ объявила ее пандемией. Международный комитет по таксономии вирусов переименовал вирус из 2019-nCoV в SARS-CoV-2 на основании его генетического сходства с ранее известным коронавирусом – коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [116].

Передача SARS-CoV-2 происходит преимущественно воздушно-капельным путём от инфицированного человека. Средний инкубационный период до появления у пациентов симптомов заболевания составляет от 2 до 14 дней [64]. До распространения COVID-19 в 2003 г. возникла эпидемия SARS, за которой в 2012 г. последовал ближневосточный респираторный синдром (MERS), оба вызваны новым коронавирусом зоонозного происхождения и отнесены к роду Betacoronavirus [168]. Мировая вспышка SARS-CoV-2 оказала серьезное влияние на мировую экономику и унесла около 436 167 жизней во всем мире по состоянию на 15 июня 2020 г. [98, 111].

По состоянию на 3 октября 2024 года в Российской Федерации зарегистрировано более 23 млн случаев заболеваний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, смертельных исходов – 402 756 [21].

1.1.1. Роль иммунной системы в развитии, течении и исходах внебольничных пневмоний

В отличие от предыдущих эпизодов распространения коронавируса, когда на определение причины инфекции и выполнение секвенирования генома уходили месяцы [182], достижения науки и техники позволили быстро идентифицировать возбудитель. В течение нескольких недель после вспышки различные лаборатории по всему миру секвенировали весь вирусный геном, а также предоставили структурные и функциональные сведения об основных белках, необходимых вирусу для его выживания. Как только вирус получает доступ внутрь клетки-мишени, иммунная система хозяина распознает весь вирус или его поверхностные эпитопы, вызывая врожденный или адаптивный иммунный ответ. Рецепторы распознавания патогенов (PRR), присутствующие на иммунных клетках, в основном Toll-подобные рецепторы 3, 7 и 8, первыми идентифицируют вирус, что приводит к усиленной продукции интерферона (IFN) [169]. Было обнаружено, что гуморальный ответ против SARS-CoV-2 аналогичен таковому против других коронавирусных инфекций, включая характерную продукцию антител класса IgG и IgM [193]. В-клетки в начале инфекции, вызванной SARS-CoV, потенцируют ранний ответ против белка N вируса, в то время как антитела против белка S обнаруживаются только через 4–8 дней после появления начальных симптомов заболевания [106]. Несмотря на то, что белок N меньше, чем белок S, он обладает высокой иммуногенностью, а отсутствие на нем сайтов гликозилирования приводит к выработке N-специфических нейтрализующих антител уже на ранней стадии острой инфекции. SARS-CoV-специфические антитела IgA, IgG и IgM обнаружены после появления симптомов в разные моменты времени у инфицированных пациентов. Постоянный уровень IgG сохраняется в течение более длительного периода, тогда как уровень IgM начинает снижаться через 3 месяца от манифестации болезни [140, 147]. Другое кинетическое исследование выделения вируса и обнаружения антител сообщило о наличии более высоких титров антител IgG и IgM у пациентов с тяжелым течением заболевания. Данное наблюдение предполагает, что устойчивый ответ антител может обуславливать утяжеление

заболевания, в то время как слабый антительный ответ связан с элиминацией вируса [193]. В тематическом исследовании педиатрических пациентов сообщается, что пять из шести детей показали защитный гуморальный ответ с нейтрализующими антителами IgG и IgM, нацеленными на белки N и S-RBD (рецептор-связывающий домен) SARS-CoV-2 [163]. Данный факт свидетельствует о том, что иммуноферментный анализ (ИФА) на основе определения IgM можно использовать для ранней диагностики заболевания наряду с методами количественной ПЦР для повышения чувствительности и специфичности метода.

Помимо нейтрализующих антител, которые являются защитными, в системе существует множество нейтрализующих антител, которые способствуют инфицированию иммунных клеток и APC (АПК – антигенпрезентирующие клетки). Ранее существовавшие антитела против SARS-CoV могут способствовать вирусной инфекции в клетках, экспрессирующих FcR. Этот независимый от ACE-рецепторов (ангиотензин-превращающий фермент – АПФ, рецептор и точка входа в клетку некоторых коронавирусов) путь проникновения вируса не приводит к репликации вируса; скорее, вирусное выделение макрофагами усиливает воспаление и повреждение тканей за счет активации миелоидных клеток. Данный механизм проникновения вируса, который приводит к aberrантной активации иммунных клеток, называется ADE (антителозависимое усиление инфекции) [131, 166]. ADE наблюдается при ряде вирусных инфекций, включая SARS и MERS. В случае SARS обнаружено, что анти-S-антитела участвуют в ADE, чтобы проникнуть в FcR-экспрессирующие клетки [67], в то время как при MERS – через путь DPP4 (дипептидилпептидаза-4-мембранный фермент, гидролизующий пептидную связь с С-конца пролина, экспрессирован на поверхности большинства клеток организма, участвует в иммунной регуляции, переносе сигнала и в апоптозе) [150].

В период наблюдения за COVID-19-инфекцией была показана значительная вариабельность клинических проявлений заболевания среди педиатрических пациентов, что объяснялось разной экспрессией ACE-рецепторов в легких у детей

разных возрастных групп с формированием воспалительного ответа различной интенсивности [194].

Быстрый и скоординированный иммунный ответ во время вирусной инфекции приводит к усиленной секреции различных цитокинов, которые действуют как защитный механизм против вируса. Многочисленные сообщения показывают, что люди, пораженные SARS-CoV или MERS-CoV, имеют дисрегуляцию выработки цитокинов как врожденными, так и адаптивными иммунными клетками. В случае SARS инфицированные гемопоэтические клетки, моноциты-макрофаги и другие иммунные клетки вызывают усиленную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IFN- α/γ с пониженным содержанием противовоспалительных цитокинов [124]. Аналогичным образом действует и MERS-CoV-инфекция, приводя к увеличению производства IFN- α и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и IL-1) [60]. Такие повышенные уровни цитокинов ассоциированы с мультиорганным дисфункциональным синдромом (MODS) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) из-за накопления множества иммунных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, в легких, вызывая повреждение альвеол и отек [91]. Аналогично MERS-CoV-инфекции у пациентов при COVID-19-инфекции, секреция цитокинов и хемокинов, привлекающих иммунные клетки в легкие, была увеличена, что вызвало развитие острого респираторного дистресс-синдрома [156, 164]. Сигнатурные цитокины у тяжелобольных пациентов с COVID-19 соответствовали таковым при SARS и MERS, т. е. повышенная экспрессия IL-6, TNF- α , макрофагального воспалительного белка 1- α (MIP-1 α), MCP3, GM-CSF, IL-2 и IP-10 наряду с повышенным синтезом хемокинов (IP-10, CCL2/MCP1, CXCL1, CXCL5) также обнаружены при тяжелом остром респираторном синдроме при COVID-19 [97, 155].

Важно, что блокирование интерлейкинов стало терапевтическим направлением при тяжелых формах заболевания новой коронавирусной инфекцией. Так, показано, что ингибирование IL-1 с помощью антагониста

рецептора IL-1 у пациентов с цитокиновым штормом приводило к стабилизации респираторного заболевания и других клинических симптомов [153].

Транскриптомный анализ РВМС (мононуклеарные клетки периферической крови) и BALF (жидкость бронхиального альвеолярного лаважа) показал, что ряд иммунных регуляторов был активирован, особенно CXCL10 по отношению к BALF. В этом исследовании также сообщалось, что несколько апоптотических генов и сигнальных молекул P53 активировались, что приводило к лимфопении [188]. Недавние исследования показали, что экстренный миелопоэз, отмеченный появлением пре-нейтрофилов и незрелых нейтрофилов, коррелирует с тяжестью заболевания. Таким образом, глубокие изменения в компартменте периферических миелоидных клеток связаны с тяжелой инфекцией COVID-19 [176]. Незрелые нейтрофилы обладают иммуносупрессивными свойствами, которые могут способствовать распространению инфекции, иммунотромбоза и сепсиса. Позже развивается низкая фагоцитозная способность и опухолевая активность Т-клеток, спонтанное высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов, которые приводят к повреждению эндотелия и гиперкоагуляции [100]. Цитокинемия достигается в основном IL-6/sIL-6Ra, а также активированным IL-8. Нейтрофилы быстро притягиваются к паренхиме легких после локального выброса воспалительных цитокинов/хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCL10, CCL2), вероятно, как следствие репликации вируса и передачи сигналов IFNAR (рецептор интерферона 1 типа) в эпителиальных клетках. Нейтрофилы способствуют улавливанию и уничтожению патогенов посредством организованного пути клеточной гибели, при котором деконденсированный хроматин и антимикробные белки удаляются из клетки с образованием внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET, феномен нетоза) [152, 157].

Было интересно выяснить, является ли гипотеза нейтрофилов-NET причиной или следствием коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, является важнее передачи сигналов IL-6R, и может ли она быть нацелена на поиск терапевтического препарата? У больных с тяжелым течением COVID-19 рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору

интерлейкина 6 (IL-6R) из подкласса иммуноглобулинов IgG1 — тоцилизумаб (TCZ) ослабляло чрезмерно активированный воспалительный синдром [171, 172]. Учитывая то, что имеющиеся исследования (мета-анализ) по терапевтической блокаде IL-6R у больных ревматоидным артритом показали, что снижение количества нейтрофилов являлось ключевым фармакологическим эффектом TCZ, текущий опыт применения TCZ должен обозначить биологическую активность этого препарата в отношении легочных иммунных инфильтратов и тяжести пневмонии при COVID-19-инфекции [108]. Наличие сильно увеличенного клонального CD8 +T-клетки в микросреде легких пациентов с легкими симптомами предполагает, что устойчивый адаптивный иммунный ответ связан с лучшим контролем COVID-19 в условиях тоцилизумаба [172].

В настоящее время многие исследования связаны с изучением роли воспаления в развитии различных патологических состояний у пациентов с заболеваниями, вызванными MERS, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 [127].

При таких заболеваниях часто регистрируется повышенный синтез цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6) с формированием цитокинового шторма, который является маркером тяжелого повреждения альвеолоцитов и респираторного дистресс-синдрома [133].

Модифицирующими факторами тяжелого течения и летального исхода новой коронавирусной инфекции считаются: гиперпродукция цитокинов (TNF- α , IL-2R, IL-6, IL-10); высокая концентрация D-димера, С-реактивного белка, ферритина; пожилой возраст и коморбидные состояния [87].

Известно, что хроническое воспаление является патогенетической основой многих неинфекционных заболеваний (НИЗ). Артериальная гипертензия, сахарный диабет и ряд других НИЗ оказывают значительное влияние на клиническое течение и исходы при COVID-19-инфекции, поэтому подходы к прогнозированию тяжести состояния, а также поиск критериев комбинированной (противовирусной и антицитокиновой) терапии чаще рассматриваются именно для данной категории больных [189].

Центральное звено в развитии воспалительных реакций, ведущих к патологии, связанной с тяжёлой и фатальной инфекцией, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, принадлежит IL-6.

При вирусных заболеваниях IL-6 оказывает многогранные специфические эффекты. Его действие на клетки определяется типом сигналинга. Выделяют три типа IL-6 сигналинга – транссигналинг, классический и кластерный сигналинг. В качестве провоспалительного цитокина IL-6 передает сигнал о повреждении легочной ткани, инициирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, участвует в ингибировании апоптоза Т-клеток на участке воспаления, влияет на дифференцировку Т-хелперов. Кроме того, IL-6 проявляет себя как противовоспалительный цитокин по отношению к дендритным клеткам и макрофагам легких. Еще одной важной функцией IL-6 является его участие в несбалансированной дифференцировке Т-клеток Th2-типа и Th17-типа, усиливая повреждение легочной ткани, отек и проницаемость сосудов, способствуя проникновению провоспалительных макрофагов и нейтрофилов в очаг инфекции.

Различные исследования показали, что развитие пневмонии у пациентов при COVID-19-инфекции ассоциировано с высоким уровнем IL-6, разбалансировкой иммунной системы, дыхательной недостаточностью и летальностью [89, 110].

1.1.2. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза внебольничных пневмоний

Влияние одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) на продукцию кодируемых белков неоспоримо. К настоящему времени изучены SNP различных генов хозяина, которые вовлечены в иммунопатогенез инфекций, вызванных SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и другими вирусами (IL-6, IFNG, HLA, CD147, MIF, ACE2, TMPRSS2). Изучаемые SNP могут оказывать влияние как на предрасположенность к COVID-19, а также на особенности клинического течения инфекции (степень тяжести, исходы). Однако генетические варианты и самого вируса SARS-CoV могут оказывать значимое влияние на его активность и воздействие на макроорганизм. Показано, что мутации одной аминокислоты в

гликопротеине вируса SARS-CoV приводят к изменению эпитопов В-клеток, нарушению связывания ACE2, делая применяемые моноклональные антитела в программах терапии COVID-19-инфекции неэффективными. Мутации в неструктурных белках вируса могут обуславливать резистентность к противовирусным препаратам, изменять эпитопы Т-клеток и нарушать клеточный иммунитет.

Имеющиеся к настоящему моменту исследования генетического влияния факторов хозяина на восприимчивость, патогенность и клинические исходы коронавирусной инфекции, касаются заболеваний, вызванных SARS-CoV-1. К сожалению, многие исследователи использовали ограниченные выборки, что недостаточно для подтверждения влияния генетического вклада факторов в патогенез заболевания.

Так показано, что ACE2 ингибиторы установлены в качестве рецептора для трех коронавирусов - SARS-CoV-1, HCoV-NL63 и SARS-CoV-2 [58, 186]. Тем не менее, результаты влияния SNP ACE2 на восприимчивость к SARS и тяжесть его течения противоречивы. Имеются работы, показывающие, что однонуклеотидные полиморфизмы гена ACE2 не показали ассоциаций с предрасположенностью к острому респираторному дистресс-синдрому, клиническими проявлениями или клиническим исходам в случае развития заболевания, вызванного коронавирусами. В другом исследовании при использовании когорты ограниченной выборки (образцы ткани печени, инфицированные вирусом гепатита С от 195 субъектов) отмечено, что локус генетической изменчивости на хромосоме 19 связан с ACE2 и контролирует синтез IFNL3 и IFNL4, свидетельствуя о влиянии на проникновение и инфицирование вирусами, использующими данный рецептор [57].

Изучение влияния SNP CLEC4M (L-SIGN – мембранный белок, относится к рецепторам распознавания паттерна) [112] на восприимчивость и тяжесть острого респираторного дистресс-синдрома показало, что ген M (CLEC4M/L-SIGN/CD209L) кодирует белок, экспрессируемый эндотелиальными клетками в лимфатических узлах и печени; он может выступать в качестве рецептора адгезии для вирусов (например, вируса иммунодефицита человека, гепатита С, вируса

Эбола и SARS-CoV-1) путем связывания углеводных лигандов, таких как олигосахариды с высоким содержанием маннозы [83, 119].

Представляют интерес исследования, изучающие связь между коронавирусами и дефицитом маннозо-связывающего лектина (MBL), а также влияние генетических вариантов гена маннозо-связывающего лектина (SNP *MBL2* (*G161A*)), кодирующий врожденный белок коллектин распознавания паттернов, который играет важную роль в инактивации различных респираторных патогенов посредством прямого связывания (с молекулами маннозы и N-ацетилглюкозамина) и активации комплемента [69, 143]. Влияние SNP *MBL2*, снижение концентрации MBL напрямую связаны с развитием заболевания и летальностью при респираторных и других тяжелых инфекциях [109]. Возможна связь между данными показателями и тяжестью/исходом SARS. Обнаружен полиморфизм, влияющий на аминокислотное положение 131 (остаток аргинина или гистидина) Fc-фрагмента рецептора IgG IIa (ген *FCGR2A*). Кодируемый рецептор находится на макрофагах / нейтрофилах и других клетках и непосредственно участвует в процессах врожденного / воспалительного ответа, таких как фагоцитоз. Установлено, что генотип FcγRIIA-рецептора *R131* связан с тяжестью атипичной пневмонии [130].

Выявлено влияние фактора MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов), синтезируемого многими иммунными клетками, в частности, участвующими в механизмах развития ВИЧ-инфекции, гриппа [138, 141]. В исследовании A. Savva с соавторами (2016) рассмотрено влияние SNP MIF (аллели *CATT7* и *-173 C*). Установлено, что вышеуказанные полиморфизмы являются не только предикторами развития внебольничной пневмонии, но и связаны с исходами течения пневмококкового менингита [115]. Данный факт является существенным, представляет научный и практический интерес в отношении COVID-19.

Влияние полиморфизма гена лейкоцитарного антигена человека (HLA) на восприимчивость, патогенез и исходы SARS также изучалось в ряде исследований

[70]. Предпринята попытка установления связи между HLA-A, HLA-B и атипичной пневмонией, но подтверждающих доказательств обнаружено не было.

Пилотные исследования, предполагающие роль SNP (single-nucleotide polymorphism – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид в геноме или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида) *IL-6* в тяжести течения COVID-19 актуальны и продолжаются в настоящее время [135].

В работе Ulhaq Z.S. с соавторами (2020) показано, что у пациентов с тяжелой пневмонией бактериальной и вирусной этиологии (n=671) и аналогичными пневмониями нетяжелого течения (n=2910), не связанными с SARS-CoV-2, выявлена ассоциация аллеля *IL-6-174C* с повышенной продукцией *IL-6* и тяжелым течением пневмонии [190], что диктует необходимость дальнейшего исследования в этом направлении.

Дипептидилпептидаза 4 (DPP4) или кластер дифференцировки 26 (CD26) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, повсеместно экспрессируемый во многих тканях, таких как легкие, почки, печень, кишечник и иммунные клетки [175]. DPP4 рассматривают в качестве функционального рецептора для коронавируса человека [105]. При инфекции MERS-CoV проникновение вируса опосредуется связыванием его RBD (домен-связывающего рецептора) S-гликопротеина с человеческим рецептором, дипептидилпептидазой 4 (hDPP4). Существует гипотеза о взаимодействии DPP4/CD26 с S1-доменом S-белка SARS-CoV-2 [192]. Эта гипотеза предполагает дополнительное взаимодействие вируса с хозяином наряду с основным взаимодействием между ACE2 и S-белками. По крайней мере, семь из предполагаемых остатков DPP4, участвующих во взаимодействии SARS-CoV-2, также нацелены на HKU4 Bat-CoV [74], который филогенетически коррелирует с MERS-CoV. Обнаружены 4 полиморфизма (*K267E*, *K267 N*, *A291 P* и *Δ346-348*), которые снижают взаимодействие между S-DPP4 и БВРС-КоВ (вирусом ближневосточного респираторного синдрома) и последующее проникновение MERS-CoV в клетку-мишень. В отличие от ACE2, точная роль DPP4 для вируса SARS-CoV-2 не выяснена. Но влияние

полиморфизмов DPP4 на проникновение в клетку-мишень при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, нельзя исключать [158].

Таким образом, к настоящему времени необходимы всесторонние, масштабные и воспроизводимые иммуногенетические исследования новой коронавирусной инфекции, которые позволят точнее изучить ее патогенетические механизмы, в том числе приводящие к атипичной пневмонии и быстрому, неблагоприятному прогрессированию заболевания, что, в конечном итоге, позволит вовремя воздействовать на необходимые звенья патогенеза и предотвращать развитие данного социально значимого заболевания.

1.2. Механизмы стресс-индуцированных расстройств и их участие в иммунных нарушениях

Стресс – ответ (реакция) живого организма на любое внешнее или внутреннее воздействие, вызывающее нарушение гомеостаза [20, 45, 46].

С точки зрения патофизиологии стресс представляет собой типовой патологический процесс, заключающийся в формировании мобилизационного комплекса неспецифических защитных, компенсаторных и патологических реакций организма, возникающих в ответ на действие патогенов – «стрессоров», реально угрожающих гомеостазу. Следовательно, в качестве «стрессора» (то есть агента, вызывающего стресс) могут выступать факторы, вызывающие нарушение гомеостаза. Стрессоры могут быть по своей природе экзогенными (факторы окружающей среды) или эндогенными [72, 73, 76].

По происхождению выделяют соматический (или средовой – развивается под воздействием факторов окружающей среды, напрямую изменяющих гомеостаз организма) и психоэмоциональный стресс (оказывает влияние на организм через изменения активности высшей нервной деятельности) [56].

Действие стрессора реализуется прямым или опосредованным путем на центральные нервные структуры (расположены в коре головного мозга, ретикулярной формации, лимбической системе), регулирующие адаптационную деятельность организма. В данных структурах осуществляется анализ опасности

стрессора для гомеостаза, и в последующем ответ передаётся органам-мишеням, которые обеспечивают развитие неспецифических и специфических реакций организма [45, 56].

Одним из типичных ответов на стрессор считается воспаление. Активация парасимпатической нервной системы через активацию ГАМК-системы способна подавить тканевое воспаление, оказывая превентивное и терапевтическое воздействие при сосудистой патологии, а холинергические эфференты блуждающего нерва эффективно подавляют провоспалительные цитокины [79].

В развитии стресса выделяют несколько стадий [45]:

I стадия (тревоги) возникает в ответ в течение первых 6–48 часов после начала действия стрессора. Проявляется мобилизацией защитных ресурсов организма с перераспределением в пользу интенсивно работающих органов. Катаболические реакции начинают преобладать над анаболическими. Надпочечники увеличивают секрецию гормонов (вплоть до гиперфункции, приводящей к гипертрофии органа). Выраженность указанных реакций прямо пропорциональна силе и патогенности стрессора. При развитии психоэмоционального стресса симпатoadреналовая система активируется при отсутствии значимых сдвигов в гомеостазе (повышается содержание катехоламинов).

II стадия (резистентности) характеризуется высоким уровнем синтеза гормонов стресса и перестройкой систем организма, которые обеспечивают адаптацию к действию стрессора. При чрезмерной силе патогенного раздражителя или его длительном воздействии адаптационные возможности организма могут оказаться несостоятельными, и процесс переходит в конечную стадию – стадию истощения.

III стадия (истощения) характеризуется истощением коры надпочечников вплоть до ее атрофии и уменьшением продукции глюкокортикоидов. Функция симпатoadреналовой системы и все защитные процессы в организме угнетаются, в результате чего резистентность организма к любым стрессорам критически

снижается. Длительные катаболические реакции приводят к необратимым структурным изменениям в органах и тканях.

Ситуация с повсеместным распространением неизвестной человечеству до 2019 года новой коронавирусной инфекции продемонстрировала, что в качестве такого экзогенного стрессора выступал вирус SARS-CoV-2. Пандемия COVID-19 вызывала обеспокоенность по поводу влияния стресса на сон и психическое здоровье, особенно среди людей с хроническими заболеваниями, у последних выявлялись нарушения когнитивных способностей, тревога и депрессия как в остром периоде инфекционного процесса, так и среди реконвалесцентов [136, 173].

Javelot Н. и соавторы (2020) в своих исследованиях показали, что риск возникновения или обострения у больных с выраженными респираторными симптомами на фоне COVID-19-инфекции панического расстройства, которое характеризуется реакцией страха, обусловленной interoцептивными ощущениями (например, дыхательными), и сверхбдительностью к этим interoцептивным сигналам, был связан с плохим прогнозом заболевания [132].

Но в период циркуляции вируса SARS-Cov-2 была предложена еще одна гипотеза, связанная с непосредственным взаимодействием патогена (как пример стрессора) с клетками-мишенями.

Возбудитель использует взаимодействие с органом-мишенью посредством рецептора ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2), который экспрессируется не только в пневмоцитах, но и в артериальных и венозных эндотелиальных клетках многих органов, включая надпочечники [51, 142].

Предполагалось, что один из основных механизмов действия коронавируса на организм больного связан с подавлением стрессовой реакции и изменением продукции кортизола в организме. Однако исследований, посвященных этой проблеме, в настоящее время недостаточно [65, 95, 96].

Еще в начале века было показано, что некоторые аминокислотные последовательности вирусов SARS-CoV имеют молекулярное сходство с адренокортикотропным гормоном (АКТГ), и благодаря этому сходству, в ответ на стресс в организме человека, подвергнувшегося инфекционной атаке, реализуется

снижение выброса кортизола. Кроме того, антитела против вирусных антигенов приобретают способность перекрестно инактивировать АКТГ, что также ограничивает реакцию на стресс хозяина, препятствуя способности АКТГ стимулировать секрецию кортикостероидов [196].

Большинство белков SARS-CoV-2 имеют 95–100% гомологию с белками молекулы SARS-CoV [177], что позволяет допускать возможность у нового коронавируса включать те же механизмы молекулярной мимикрии, и, следовательно, больной с тяжелой формой COVID-19 может быть в группе риска так называемой «глюкокортикоидной недостаточности критически тяжелого больного» [1, 51].

Кроме того, установлено, что коронавирус экспрессирует специфические аминокислотные последовательности, действующие в качестве молекулярных имитаторов адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Антитела, которые секретируются организмом для противостояния действию вируса, способствуют разрушению АКТГ, вырабатываемого в самом организме, что снижает секрецию кортизола. Вышеперечисленное свидетельствует о том, что у пациентов с пневмонией развивалась относительная недостаточность гормона кортизола [51].

Kanczkowski W. и соавторы (2022) показали, что концентрации кортизола в плазме у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 были ниже, чем у пациентов в критическом состоянии без COVID-19 [61].

Исследованиями Tan T. с соавторами (2020) продемонстрированы противоположные результаты: концентрации кортизола у пациентов с COVID-19 были значительно выше, чем среди обследованных в случае отсутствия COVID-19-инфекции. Медиана выживаемости при этом была значительно ниже у пациентов с концентрацией кортизола более 744 нмоль/л. Однако авторы исследования отмечают, что кортизол в сыворотке не используется в повседневной клинической практике в качестве прогностического биомаркера при внебольничной пневмонии, в основном из-за присущей ему межиндивидуальной изменчивости динамики в ответ на стресс [68].

Но большинство исследователей считают, что в случае развития критических состояний при атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, реакция надпочечников на стресс подавляется, что приводит к развитию относительной недостаточности коры надпочечников [66, 114, 125].

Низкий уровень кортизола определен как маркер развития транзиторной стадии истощения реакции «стресс», которая провоцирует возникновение бактериальных бронхитов и пневмонии у детей при респираторных вирусных инфекциях негриппозной этиологии [24].

Важная роль в стрессовой мобилизации принадлежит нейроиммуноэндокринной системе, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной системам, а также тимиколимфатическому аппарату, костному мозгу и кровообращению [33].

Условно весь процесс координации за механизмами адаптации в изменяющихся условиях и поддержанием гомеостаза организма в ответ на воздействие стрессора отводится так называемой «стресс-системе», представляющей собой сложный регуляторный комплекс, который состоит из стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [45].

Стресс-реализующая система представлена нейронами, секретирующими кортикотропин-рилизинг-гормон, аргинин-вазопрессин, катехоламины. Основная стресс-лимитирующая система реализует свои эффекты через секрецию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенные опиоиды [7, 45, 103].

Активация стресс-лимитирующих систем происходит одновременно со стресс-реализующими, а их функции тесно сопряжены.

Организм способен самостоятельно регулировать интенсивность стресс-реакции путём формирования отрицательной обратной связи и секреции стресс-лимитирующих веществ параллельно со стресс-реализующими.

Примерами являются:

- 1) простагландины E тормозят выход норадреналина из пресинаптических терминалей и уменьшают его уровень, снижая возбуждение симпатической системы;

- 2) адренкортикотропный гормон (АКТГ – усиливает синтез глюкокортикоидов в корковом слое надпочечников) и эндорфин синтезируются в клетках гипофиза из общего предшественника проопиомеланокортина под влиянием кортиколиберина и выбрасываются в кровь под влиянием стрессоров одновременно;
- 3) глюкокортикоиды по механизму отрицательной обратной связи ограничивают синтез и АКТГ, и эндорфинов;
- 4) под влиянием стресс-факторов из надпочечников выделяются адреналин и опиоид метэнкефалин [45].

Формирующиеся в организме компенсаторно-адаптивные реакции на действие стрессора направлены на предупреждение развития патологических изменений и нарушений гомеостаза [33]. В то же время, необходимо учитывать, что при снижении активности стресс-лимитирующей системы поддержание гомеостаза будет неполноценным (стадия дезадаптации) с возможным переходом в следующую стадию устойчивой патологии [7].

Таким образом, как любой типовой процесс в патологии, стресс оказывает противоречивое влияние на организм: может выполнять как защитную положительную функцию, обеспечивая срочную адаптацию к меняющимся факторам и ситуациям окружающей среды, так и стать пусковым механизмом для развития разнообразных заболеваний [45]. Стресс-индуцированные расстройства могут стать причиной устойчивой патологии и реализоваться в развитие разнообразной патологии, основу которых, в том числе, составляют нарушения иммунной защиты.

Как влияет состояние стресса на реакции иммунной системы?

В первые минуты острого стресса лейкоциты, активированные гормонами, выходят в кровоток и перераспределяются по организму, избирательно накапливаясь в тканях, подвергнутых агрессии стрессора, и стимулируют иммунные реакции. Хронический стресс первоначально активизирует и далее тормозит иммунный ответ через изменения секреции иммуноцитами провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Вследствие

иммуносупрессии в организме развиваются патологические состояния с неблагоприятным исходом [20, 33, 129, 179]. Однако наряду с такой двухфазной моделью реагирования иммунной системы на действие стрессоров выдвинута трехфазная теория: хронический стресс вызывает одновременно активацию и супрессию иммунного ответа путем изменения паттерна секреции цитокинов [33].

На ранней стадии длительного стресса тормозится продукция провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ), и усиливается синтез противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β). В результате воспроизводство цитокинов Т-хелперами первого порядка (Th1) угнетается, а их супрессия облегчает выход иммунорегуляторов Th2, которые активируют гуморальный иммунитет, обеспечивая защиту периферических тканей от инфекционных и опухолевых антигенов, а также аутоантигенов. Следующая стадия длительного стресса характеризуется «насыщенностью» (или толерантностью) катехоламинами и глюкокортикоидами, эффекты которых уменьшают влияние на дальнейшие реакции стресса вследствие изменения содержания в иммунocyтах ядерного белка «карра-В» (ключевого провоспалительного фактора). Ограниченная продукция ядерного белка карра-В на этой стадии снижает провоспалительную активность иммунной системы. В третьей стадии хронического стресса вновь активируются провоспалительные цитокины и медиаторы воспаления, на определенном уровне которых запускается воспалительный процесс, который может стать причиной развития устойчивой патологии. Вместе с тем, хронический стресс подавляет активность иммунных реакций в целом, тогда как в состоянии острого стресса выявляется активация одних и угнетение других иммунных механизмов [33]. Общие представления о влиянии стресса на некоторые иммунные реакции представлены в таблице 1.

Влияние стресса на некоторые иммунные реакции организма

Составляющая стресса	Эффекты на иммунные реакции
Опиоидергическая система	Снижение количественных показателей ЕК; блокирование высвобождения цитокинов (в основном, IFN); снижение митогенной активности лимфоцитов; блокирование антителообразования; нарушение фагоцитоза; нарушение экспрессии молекул МНС II класса на моноцитах.
Острый стресс (первая стадия)	Рост естественных Т-цитотоксических (CD8+); рост киллерных клеток (CD3+/CD56+ и CD3-/CD56+); нарушение процессов активации Т-лимфоцитов ограничение пула Th-лимфоцитов (прежде всего, CD4+, натуральных киллеров – CD3-/CD56+); мобилизация в кровотоки нейтрофилов, моноцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, Th, ЕК, дендритных и В-клеток из костного мозга, селезенки, пристеночного клеточного пула и лимфатических узлов; модуляция продукции IgA, IgG ₁ , IgM, циркулирующих иммунных комплексов; рост содержания кортизола и IL-6, рецепторного антагониста IL-1R α – IL-1, IL-10.
Острый стресс (последующие стадии)	Мобилизация иммуноцитов в органы-мишени; активация миграции клеток; активация хемотаксиса нейтрофилов; активация межклеточных взаимодействий.
Длительная гиперкатехоламинемия	Индукция выработки IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β ; блокирование выработки IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL -23, TNF- α и IFN γ .
Хронический стресс	Активация супрессорных лимфоцитов; снижение уровня цитотоксических лимфоцитов; воспаление; аутоантигенемия; активация системы ПОЛ; рост содержания кортизола и IL-6, IL-1R α , IL-1, IL-10.

Таким образом, стрессорная реакция в организме человека затрагивает процессы, которые происходят на клеточном, тканевом и системном уровнях. Компенсаторные механизмы адаптации к стрессу при респираторных вирусных инфекциях различной этиологии, в том числе вызванных вирусом SARS-CoV-2, осложненные пневмониями у лиц призывного возраста, изучены недостаточно. При этом выявление данных патогенетических особенностей представляет безусловный научный интерес, так как позволит определить группу риска по

дезадаптации и осложнению респираторных вирусных инфекций, а также по развитию тяжелого течения внебольничных пневмоний среди лиц призывного возраста.

1.3. Заключение

Воспаление представляет собой сложный, многофакторный адаптивный процесс, проявляющийся в виде защитной реакции организма на повреждение и рассматривающийся как одно из проявлений действия на организм стрессора [41]. Оценить интенсивность течения воспалительного процесса, а также осуществить раннее выявление ряда заболеваний и патологических состояний возможно с помощью определения в крови маркеров воспаления.

ВП, несмотря на значительные достижения в медицине, не утратили своей актуальности, что обусловлено рядом факторов: высокой заболеваемостью, изменением этиологического спектра возбудителей (пандемия COVID-19), тяжестью течения и высокой летальностью.

ВП сопровождаются системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем участие биомаркеры определяют патогенетические механизмы развития заболевания. Одной из причин отсутствия тенденции к улучшению исходов ВП является недооценка тяжести ВП вследствие недостаточно изученных вопросов прогнозирования осложненного течения заболевания на ранних этапах патологического процесса.

В связи с чем изучение персонализированных механизмов воспалительной реакции, лежащей в основе развития тяжелых форм пневмонии, в том числе с целью поиска потенциальных биомаркеров активности воспалительного процесса для прогнозирования течения ВП, имеет важное научное и практическое значение.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 –поправки).

Исследования проводились в период с 2020 г. по 2023 г. на базе НИИ «Молекулярная медицина» при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (и.о. ректора – д.м.н., профессор Н.В. Ларёва), клинко-диагностической лаборатории и инфекционного отделения военного клинического госпиталя.

В исследование включено 160 пациентов в возрасте 18–20 лет (молодой возраст по ВОЗ) с внебольничными пневмониями.

Критерии включения:

- отсутствие предшествующей госпитализации (≥ 48 ч);
- призывной возраст;
- мужской пол;
- рентгенологические или КТ-признаки пневмонии (для 1 группы объем КТ не более 50%, КТ 1-2);
- определение РНК вируса SARS-Cov-2 в носоглоточных мазках методом ПЦР (для 1 группы);
- отрицательный результат ПЦР-теста на РНК вируса гриппа типа А и В в носоглоточных мазках (для 2 группы).

В зависимости от этиологии пациенты разделены на следующие группы:

- *1 группа* представлена 80 пациентами призывного возраста (средний возраст $18,7 \pm 0,65$ лет) с COVID-19-инфекцией с нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40);

- **2 группа – клинического сравнения** (n=80) – пациенты призывного возраста (средний возраст $18,5 \pm 0,69$ лет) с ОРИ негриппозной этиологии, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40).

У пациентов при COVID-19-инфекции частота выявления *S. pneumoniae* варьировала от 83,7% у больных нетяжелой ВП до 86,1% у больных тяжелой ВП. Среди атипичных возбудителей выявлялись: *M. pneumoniae* (при тяжелой и нетяжелой ВП – 8,9% и 7,4% соответственно), *Chl. pneumoniae* (при тяжелой и нетяжелой ВП – 1,7% и 2,2% соответственно). В группе пациентов с ОРИ негриппозной этиологии в 74% случаев обнаружена ДНК аденовируса, бактериальные находки не демонстрировали статистически значимых различий в этиологии ВП от пациентов 1 группы (наиболее часто обнаруживался *S. pneumoniae*, $p > 0,05$).

Контрольную группу составили 86 практически здоровых мужчин аналогичного возраста (средний возраст $18,4 \pm 0,65$ лет), национальности и ареала проживания. Контрольная группа сформирована из контингента военнослужащих срочной службы и служащих по контракту.

Критерии невключения в исследование: пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями/травмами, хроническим алкоголизмом, лица женского пола. Пациенты с другими клиническими формами и данными КТ, не попадающие под критерии включения, исключались из протокола исследования. Кроме того, из исследования исключались пациенты и резиденты, получающие антибактериальную, противовирусную, дезагрегационную и антикоагуляционную терапию перед госпитализацией, а также глюкокортикоиды.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

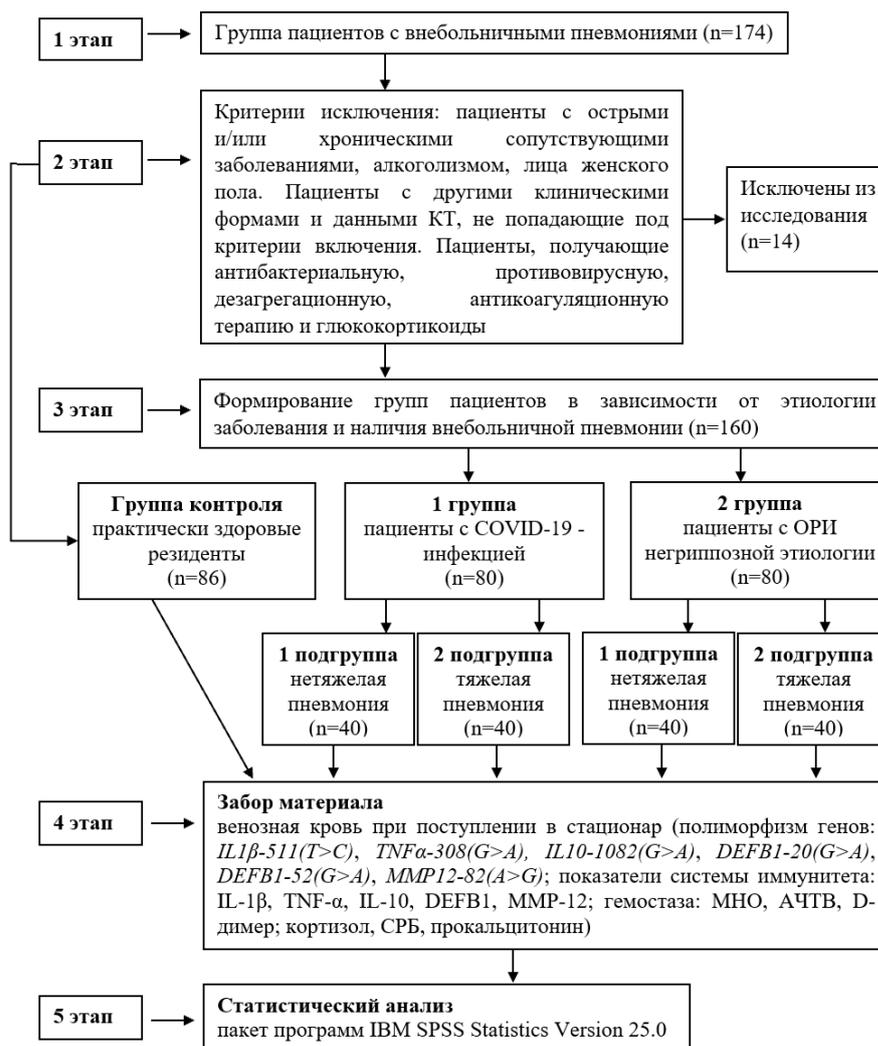


Рисунок 1. Дизайн исследования

Классификация, диагностика и лечение внебольничных пневмоний осуществлялись согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [19].

Клинические группы больных с внебольничными пневмониями были сопоставимы по полу, возрасту, классификационным, диагностическим характеристикам и проводимому лечению.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

В обследовании больных с внебольничными пневмониями и COVID-19-инфекцией использовались стандартные методы, используемые в клинических

рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [5, 19].

Период наблюдения за пациентами составил: при поступлении в стационар, 10 сутки после установления диагноза внебольничной пневмонии и в дальнейшем – при выписке из клиники.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Иммунологические исследования и исследование биомаркеров воспаления

Для исследования иммунологических показателей и биомаркеров воспаления использовалась периферическая кровь из локтевой вены. Забор материала для лабораторных исследований производился однократно (при госпитализации в госпиталь).

Для выявления концентрации **цитокинов** (IL-1 β , TNF- α , IL-10) в сыворотке крови использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск); исследование выполняли методом ИФА.

Концентрацию DEFB1 и MMP-12 в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью набора реактивов ELISA Cloud-Clone Corp. (США).

Уровень кортизола в сыворотке определяли с помощью стандартного набора реактивов для метода ИХА (иммунохимический анализ) на анализаторе ACCESS 2 (США). Забор для данного исследования с целью объективизации учета полученных показателей осуществляли у всех пациентов в одно и то же время с учетом циркадного ритма и в случае последующего использования глюкокортикоидов до начала терапии.

Определение прокальцитонина и СРБ (С-реактивного белка) осуществлялось у всех больных в соответствии с клиническими рекомендациями по внебольничным пневмониям [19], согласно стандартным методикам на иммунофлюоресцентном экспресс анализаторе (ИФА) AQT90 FLEX (Дания).

Исследование системы гемостаза

Скрининговые показатели коагуляционного гемостаза и показатели фибринолитической активности оценивали у всех больных, учитывая, что одной из

групп больных являлись пациенты с COVID-19–инфекцией, в соответствии с рекомендациями по новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [5].

Определение скрининговых показателей коагуляционного гемостаза – МНО, АЧТВ, проводили стандартным способом [47].

Количественное определение *D-димера* выполняли по стандартной методике с помощью набора реагентов «D-dimer Test» фирмы Diagnostica Stado [18].

Генетические исследования

Этиологическую расшифровку возбудителей внебольничных пневмоний осуществляли с помощью ПЦР назофарингиальных мазков и мокроты для обнаружения РНК/ДНК вирусов, бактерий, атипичных патогенов [40].

Материалом для молекулярно-генетического анализа изучаемых SNP генов иммунорегуляторных молекул служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови пациентов с внебольничными пневмониями и относительно здоровых людей. Для генетических исследований выбирали точковую мутацию IL1 β в позиции 511(T>C), TNF α в позиции 308(G>A), DEFB1 в позиции 20(G>A), DEFB1 в позиции 52(G>A) и MMP12 в позиции 82(A>G).

Аmplификацию фрагмента исследуемых генов проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» - M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск)). В работе использовали стандартные наборы праймеров ООО НПФ «Литех» (г. Москва).

Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете. Полученные результаты трактовали согласно инструкциям фирмы производителя (рис. 2).

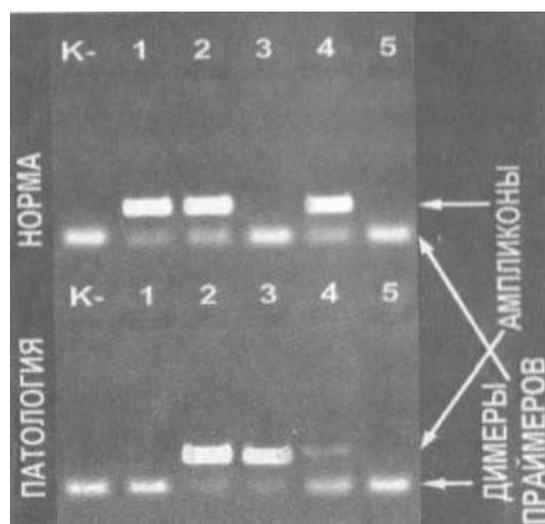


Рисунок 2. Интерпретация результатов анализа: К – отрицательный контрольный образец; 1 – нормальная гомозигота; 2 – гетерозигота; 3 – патологическая гомозигота; 4 – контаминация или затекание из соседнего кармана геля в тесте на мутантную аллель; 5 – реакция не прошла (ошибка при проведении анализа или некорректная работа амплификатора).

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) производилась всем пациентам при поступлении в стационар. В последующем, с целью динамического наблюдения за течением инфекционного процесса, исследование выполнялось с интервалом в 10 дней.

Сканирование грудной клетки осуществляется по стандартной программе, установленной компанией производителем, в положении пациента на спине с заведенными за голову руками, по возможности при спокойном задержанном вдохе. Внутривенное контрастирование не применялось. Протокол КТ формировался по стандартным правилам, принятым при описании данных, а также с применением стандартизованных экспресс-форм протоколов (рис. 3) [5].

Дата и время исследования		
Паспортные данные		
Регистрационные данные		
Вид исследования	КТ исследование без внутривенного контрастирования	
Другое исследование		
Изменения легочной ткани (матовое стекло ± консолидация)		
Левое легкое		Есть/нет
Правое легкое		Есть/нет
Примерный объем выявленных изменений легких (визуально)	КТ-1	Минимальный <25% объема
	КТ-2	Средний 25-50% объема
	КТ-3	Значительный 50-75% объема
	КТ-4	Субтотальный >75% объема
Другие важные находки	Есть/нет	
Жидкость в плевральной полости		
Справа		Есть/нет
Слева		Есть/нет
Вероятность связи выявленных в легких изменений с вирусной (COVID-19) пневмонией по рекомендациям ASR/RSNA/ESR-ESTI		

Рисунок 3. Экспресс-форма протокола КТ грудной клетки

Принципы оценки изменений легочной ткани при COVID-19 по данным КТ ОГК представлены в таблице 2.

Таблица 2

Рекомендации по формулировке заключения КТ: вероятность связи выявленных изменений с пневмонией COVID-19

(рекомендации RSNA/ACR/BSTI/ESR-ESTI) [86]

Признаки патологии при КТ	Возможная формулировка в заключении
<p>Типичная картина</p> <ul style="list-style-type: none"> • Многочисленные двусторонние субплевральные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией и/или с симптомом «булыжной мостовой»; • Многочисленные двусторонние округлые участки уплотнения по типу «матового 	<p>Высокая вероятность пневмонии COVID-19, с учетом клинической картины имеются типичные КТ-признаки заболевания. Схожие изменения могут встречаться при других вирусных пневмониях, а также при болезнях соединительной ткани, могут быть связанными с токсическим действием лекарств или иметь другую этиологию.</p>

<p>стекла» в глубине легочной ткани, в том числе в сочетании с консолидацией и/или симптомом «булыжной мостовой»;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Участки уплотнения легочной ткани в виде сочетания «матового стекла» и консолидации с симптом «обратного ореола» как признаки организующейся пневмонии. 	
<p>Неопределенная картина – отсутствие типичной картины и</p> <ul style="list-style-type: none"> • Участки «матового стекла» преимущественно прикорневой локализации; • Мелкие участки «матового стекла» без типичного (периферического) распределения, не округлой формы; • Односторонние участки «матового стекла» в пределах одной доли, в сочетании с консолидацией или без нее. 	<p>Средняя (неопределенная) вероятность пневмонии COVID-19</p> <p>Выявленные изменения могут быть проявлением COVID-19 пневмонии, но они неспецифичны и могут встречаться при других заболеваниях легких (указать каких, если возможно, например, сердечная недостаточность, бактериальная пневмония и др.).</p> <p>Следует осторожно интерпретировать результаты КТ у пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями, при которых высока вероятность появления изменений в грудной полости (ИБС, онкологические заболевания, патология почек и др.).</p>
<p>Нетипичная картина - отсутствие типичной и неопределённой картины и</p> <ul style="list-style-type: none"> • Консолидация доли (сегмента); • Очаги (в том числе симптом «дерево в почках»); • Объемные образования; • Полости в легких и в участках консолидации; • Равномерное утолщение междольковых перегородок с жидкостью в плевральных полостях (картина отека легких); • Субплевральные ретикулярные (сетчатые) изменения; • Лимфаденопатия без изменений в легких. 	<p>Альтернативный диагноз</p> <p>Выявленные изменения не характерны для COVID-19 пневмонии. Следует рассмотреть возможность наличия других заболеваний и патологических состояний (указать каких, если возможно; например, туберкулез, рак легкого, бактериальная пневмония и др.).</p>
<p>Нормальная картина</p>	<p>Нет признаков пневмонии или других патологических изменений</p>

Процент поражения оценивался отдельно по каждому легкому. Степень изменений оценивалась по легкому с наибольшим поражением. Оценка выраженности (объема, площади, протяженности) изменений в легких у пациентов

с предполагаемой/известной пневмонией COVID-19 проводилась с помощью визуальной оценки. В условиях большого потока пациентов, для быстрой оценки изменений в легких после проведения РГ и КТ, использовалась так называемая «эмпирическая» визуальная шкала, основанная на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в легком с наибольшим поражением:

- 1) отсутствие характерных проявлений (КТ-0);
- 2) минимальный объем/распространенность <25% объема легких (КТ-1);
- 3) средний объем/распространенность 25-50% объема легких (КТ-2);
- 4) значительный объем/распространенность 50-75% объема легких (КТ-3);
- 5) субтотальный объем/распространенность >75% объема легких (КТ-4) [86].

Адаптированная шкала валидирована путем доказательства наличия статистически значимой тенденции направленного изменения доли умерших пациентов среди различных категорий КТ0-КТ4 [26].

В целом, данные визуализации интерпретировались только в контексте клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных показателей, так как рентгенография и КТ хотя и играют важную, но не ведущую роль в оценке тяжести течения заболевания и прогноза его развития. Приведенные ограничения связаны с отсутствием таких характеристик поражения легочной ткани, как «матовое» стекло и/или консолидация и других проявлений (плевральный выпот, отек легких и др.), поэтому объем поражения легких при рентгенографии и КТ может не иметь прямой корреляции с клинической тяжестью заболевания.

Оценка динамики изменений в легких при пневмонии COVID-19

Основные закономерности развития COVID-19 пневмонии связаны с трансформацией участков «матового стекла» и консолидацией в легочной ткани. Динамика изменений в легких по данным рентгенографии и КТ ОГК при COVID-19 инфекции представлены в таблице 3.

Динамика изменений в легких по данным рентгенографии и КТ ОГК
при COVID-19–инфекции

Динамика процесса	Признаки
<p>Начальные проявления в первые дни заболевания</p>	<p>Типичная картина</p> <ul style="list-style-type: none"> • субплевральные участки уплотнения по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее, с утолщением перегородок (симптом «булыжной мостовой») или без них; • участки уплотнения по типу «матового стекла» округлой формы перибронхиального расположения, с консолидацией или без нее, с утолщением перегородок (симптом «булыжной мостовой») или без них; • сочетание участков «матового стекла» и консолидации с симптомом «обратного ореола» и других признаков организующейся пневмонии; • расположение изменений двустороннее, преимущественно периферическое.
<p>Положительная динамика изменений (стабилизация)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • преобразование участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации (нарастание плотности измененных участков легочной ткани) без видимого увеличения объема (протяженности) поражения легких; • формирование картины организующейся пневмонии; • уменьшение размеров уплотненных участков легочной ткани.
<p>Отрицательная динамика изменений (прогрессирование)</p>	<p>Нарастание изменений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличение размеров (протяженности, объема) имевшихся участков уплотнения по типу «матового стекла»; • появление новых участков «матового стекла»; • слияние отдельных участков «матового стекла» в более крупные уплотнения вплоть до субтотального поражения легких; • выраженность участков «матового стекла» по-прежнему значительно преобладает над консолидацией. <p>Появление новых признаков других патологических процессов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • левожелудочковая недостаточность (гидростатический кардиогенный отек легких, двухсторонний плевральный выпот); • респираторный дистресс-синдром (отек легких); • бактериальная пневмония (новые локальные участки консолидации, плевральный выпот); • абсцесс легкого и множественные септические эмболии; • пневмоторакс и пневмомедиастинум; • тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (в т.ч. при снижении сатурации на фоне стабильной рентгенологической картины – может потребоваться КТ ОГК с контрастированием); • другие.
<p>Картина ОРДС</p>	<p>Обычно характерны:</p> <ul style="list-style-type: none"> • двусторонние субтотальные уплотнения легочной ткани по типу консолидации и «матового стекла»; • расположение в средних и верхних отделах легких; • вздутие базальных сегментов;

	<ul style="list-style-type: none"> • градиент уплотнений в зависимости от положения пациента (на спине, на животе); • симптом воздушной бронхографии; • увеличение объема поражения 50% за 24–48 ч на фоне дыхательных нарушений; • жидкость в плевральных полостях (гидроторакс). <p>Обычно не характерны (при отсутствии недостаточности кровообращения):</p> <ul style="list-style-type: none"> • линии Керли, перибронхиальные муфты; • расширение левых камер сердца, сосудистой ножки сердца.
Разрешение	<ul style="list-style-type: none"> • уменьшение размеров участков консолидации и «матового стекла» (картины организующейся пневмонии); • длительность существования изменений в легких может существенно превышать сроки клинических проявлений инфекции; • наличие остаточных уплотнений в легочной ткани не влияет на длительность терапии инфекционного заболевания и не является показанием к ее продолжению в отсутствии клинических проявлений острого воспалительного процесса; • допустимы новые зоны «матового стекла» не более 25% поперечного размера гемиторакса.

2.2.4. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [28].

Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков оценивалась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, который в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности. Принимая во внимание распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлялись в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическая значимость различий показателей между группами оценивалась путем определения U-критерия Манна-Уитни и уровня значимости p . Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей

исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, ретроспективный характер исследования, оценка значимости различий показателей исследования проводилась за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась, исходя из значений 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для измерения силы и направления связи между изучаемыми явлениями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Диагностическая ценность прогностической модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка некоторых показателей системы иммунитета, ферментов, гормонов стресса и параметров гемостаза у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями

На первом этапе работы дана оценка некоторым показателям, отражающим течение воспалительной реакции при ВП у пациентов призывного возраста, а также нами оценены скрининговые показатели гемостаза (табл. 4).

Таблица 4

Содержание некоторых цитокинов, DEFB1, MMP-12, кортизола, маркеров воспаления (СРБ, ПКТ) в сыворотке крови и показатели гемостаза у пациентов призывного возраста с ВП, Me [P25-P75]

Показатель	Исследуемые группы		
	Контроль, n=86	ОРИ, n=80	COVID-19, n=80
1	2	3	4
IL-1 β (пг/мл)	0,75 [0,01; 4,32]	3,71 [2,06; 7,78] p<0,001	5,57 [2,72; 11,3] p<0,001 p₁<0,001
TNF- α (пг/мл)	0,59 [0,01; 4,01]	4,62 [2,83; 8,98] p<0,001	5,81 [2,55; 10,9] p<0,001 p₁<0,001
IL-10 (пг/мл)	0,17 [0,01; 3,43]	3,20 [1,04; 8,0] p<0,001	8,72 [4,0; 14,82] p<0,001 p₁<0,001

1	2	3	4
DEFB1 (нГ/мл)	1,86 [0,85; 3,66]	2,46 [1,69; 3,95] p<0,001	2,77 [2,04; 5,48] p<0,001 p₁<0,001
ММР-12 (нГ/мл)	0,16 [0,03; 0,81]	0,35 [0,14; 0,54] p<0,001	0,58 [0,21; 0,94] p<0,001 p₁<0,001
Кортизол (нмоль/л)	199 [140; 583]	728 [443; 1100] p<0,001	739 [448; 1186] p<0,001 p ₁ =0,597
Прокальцитонин (нГ/мл)	0,01 [0,00; 0,09]	0,38 [0,09; 0,69] p<0,001	0,54 [0,19; 0,98] p<0,001 p₁<0,001
СРБ (мг/мл)	0,19 [0,10; 1,16]	8,97 [6,11; 12,87] p<0,001	11,97 [7,84; 18,93] p<0,001 p₁<0,001
МНО (МЕ)	1,03 [0,92; 1,27]	1,0 [0,91; 1,26] p=0,029	0,92 [0,78; 0,99] p<0,001 p₁<0,001
АЧТВ (сек)	28,3 [23,9; 30,6]	26,5 [23,4; 29,8] p<0,001	24,7 [19,1; 27,7] p<0,001 p₁<0,001
D-димер (мкг/мл)	0,29 [0,13; 0,34]	0,40 [0,24; 0,49] p<0,001	0,53 [0,39; 0,75] p<0,001 p₁<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий между группами ОРВИ и COVID-19.

Анализируя показатели в зависимости от этиологии ВП, выявлено, что содержание IL-1 β , TNF- α , IL-10, DEFB1, MMP-12, прокальцитонина, СРБ и D-димера у пациентов при ВП на фоне COVID-19-инфекции было выше соответствующих показателей группы контроля в 7,4; 9,9; 51,3; 1,5; 3,6; 54; 63 и 1,8 раза, а также значений группы больных ВП на фоне ОРИ (соответственно в 1,5; 1,3; 2,7; 1,2; 1,7; 1,4; 1,3 и 1,3 раза).

Напротив, при пневмонии на фоне COVID-19 показатели МНО и АЧТВ были ниже контрольных значений в 1,2 раза, а в группе с ОРИ – в 1,1 раза. Значения кортизола в группах с ВП при различной этиологии заболевания не отличались, но были выше аналогичного параметра группы контроля в 3,6 раза (табл. 4).

Сходная тенденция изменения показателей зарегистрирована и при градации пациентов в зависимости от тяжести ВП как на фоне COVID-19-инфекции, так и на фоне ОРИ в группе сравнения (табл. 5, 6).

Таблица 5

Содержание исследуемых показателей у пациентов призывного возраста в зависимости от тяжести ВП на фоне COVID-19-инфекции, Ме [P25-P75]

Показатель	Исследуемые группы		
	Контроль, n=86	COVID-19 с нетяжелой пневмонией, n=40	COVID-19 с тяжелой пневмонией, n=40
1	2	3	4
IL-1 β (пг/мл)	0,75 [0,01; 4,32]	4,81 [2,72; 9,11] p<0,001	7,30 [4,27; 11,3] p<0,001 p₁<0,001
TNF- α (пг/мл)	0,59 [0,01; 4,01]	4,57 [2,55; 9,52] p<0,001	9,08 [4,33; 10,9] p<0,001 p₁<0,001
IL-10 (пг/мл)	0,17 [0,01; 3,43]	6,41 [4,0; 10,4] p<0,001	11,46 [8,53; 14,82] p<0,001 p₁<0,001

1	2	3	4
DEFB1 (нг/мл)	1,86 [0,85; 3,66]	2,39 [2,04; 2,71] p<0,001	4,01 [2,82; 5,48] p<0,001 p₁<0,001
ММР-12 (нг/мл)	0,16 [0,03; 0,81]	0,44 [0,21; 0,64] p<0,001	0,75 [0,52; 0,94] p<0,001 p₁<0,001
Кортизол (нмоль/л)	199 [140; 583]	614 [448; 799] p<0,001	880 [692; 1186] p<0,001 p₁<0,001
Прокальцитонин (нг/мл)	0,01 [0,00; 0,09]	0,37 [0,19; 0,57] p<0,001	0,71 [0,51; 0,98] p<0,001 p₁<0,001
СРБ (мг/мл)	0,19 [0,10; 1,16]	10,3 [7,84; 15,9] p<0,001	13,84 [10,5; 18,9] p<0,001 p₁<0,001
МНО (МЕ)	1,03 [0,92; 1,27]	0,93 [0,87; 0,99] p=0,029	0,87 [0,78; 0,98] p<0,001 p₁<0,001
АЧТВ (сек)	28,3 [23,9; 30,6]	25,4 [23,8; 27,7] p<0,001	23,5 [19,1; 25,5] p<0,001 p₁<0,001
D-димер (мкг/мл)	0,29 [0,13; 0,34]	0,49 [0,39; 0,64] p<0,001	0,58 [0,49; 0,75] p<0,001 p₁<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий между группами с тяжелой и нетяжелой внебольничной пневмонией у больных на фоне COVID-19.

Содержание исследуемых показателей у пациентов призывного возраста в зависимости от тяжести ВП при ОРИ, не связанных с COVID-19, Me [P25-P75]

Показатель	Исследуемые группы		
	Контроль, n=86	ОРИ с нетяжелой пневмонией, n=40	ОРИ с тяжелой пневмонией, n=40
1	2	3	4
IL-1 β (пг/мл)	0,75 [0,01; 4,32]	3,22 [2,06; 5,32] p<0,001	5,67 [2,98; 7,78] p<0,001 p₁<0,001
TNF- α (пг/мл)	0,59 [0,01; 4,01]	3,90 [2,83; 5,98] p<0,001	6,21 [2,83; 8,98] p<0,001 p₁<0,001
IL-10 (пг/мл)	0,17 [0,01; 3,43]	1,91 [1,04; 4,11] p<0,001	5,79 [2,41; 8,0] p<0,001 p₁<0,001
DEFB1 (нг/мл)	1,86 [0,85; 3,66]	2,32 [1,69; 3,41] p<0,001	2,79 [2,25; 3,95] p<0,001 p₁<0,001
MMP-12 (нг/мл)	0,16 [0,03; 0,81]	0,29 [0,17; 0,38] p<0,001	0,41 [0,14; 0,54] p<0,001 p₁<0,001
Кортизол (нмоль/л)	199 [140; 583]	614 [443; 797] p<0,001	853 [689; 1100] p<0,001 p₁=0,597
Прокальцитонин (нг/мл)	0,01 [0,00; 0,09]	0,21 [0,09; 0,49] p<0,001	0,53 [0,35; 0,69] p<0,001 p₁<0,001
СРБ (мг/мл)	0,19 [0,10; 1,16]	7,37 [6,11; 9,72] p<0,001	10,58 [8,30; 12,87] p<0,001 p₁<0,001

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
МНО (МЕ)	1,03 [0,92; 1,27]	1,09 [0,95; 1,26] p=0,19	0,97 [0,91; 1,05] p<0,001 p₁<0,001
АЧТВ (сек)	28,3 [23,9; 30,6]	27,3 [23,8; 29,8] p=0,84	26,1 [23,4; 28,4] p<0,001 p₁=0,001
D-димер (мкг/мл)	0,29 [0,13; 0,34]	0,39 [0,24; 0,45] p<0,001	0,43 [0,34; 0,49] p<0,001 p₁<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий между группами с тяжелой и нетяжелой внебольничной пневмонией, не связанных с COVID-19.

При сравнении исследуемых показателей в группах с тяжелыми ВП различной этиологии, у больных в случае COVID-19-ассоциированной пневмонии, было выше содержание IL-1 β в 1,3 раза, TNF- α в 1,5 раза, IL-10 в 2 раза, DEFB1 в 1,4 раза, MMP-12 в 1,8 раза, прокальцитонина в 1,3 раза, СРБ в 1,3 раза и D-димера в 1,3 раза; при этом значения МНО и АЧТВ были ниже в 1,1 раза (p<0,001), и только уровень кортизола статистически значимо не различался в данных группах (табл. 7).

Таблица 7

Содержание исследуемых показателей у пациентов призывного возраста с тяжелыми ВП различной этиологии, Me [P25-P75]

Показатель	Исследуемые группы	
	COVID-19 с тяжелой пневмонией, n=40	ОРИ с тяжелой пневмонией, n=40
1	2	3
IL-1 β (пг/мл)	7,30 [4,27; 11,3]	5,67 [2,98; 7,78] p<0,001

1	2	3
TNF- α (пг/мл)	9,08 [4,33; 10,9]	6,21 [2,83; 8,98] p<0,001
IL-10 (пг/мл)	11,46 [8,53; 14,82]	5,79 [2,41; 8,0] p<0,001
DEFB1 (нг/мл)	4,01 [2,82; 5,48]	2,79 [2,25; 3,95] p<0,001
ММР-12 (нг/мл)	0,75 [0,52; 0,94]	0,41 [0,14; 0,54] p<0,001
Кортизол (нмоль/л)	880 [692; 1186]	853 [689; 1100] p=0,441
Прокальцитонин (нг/мл)	0,71 [0,51; 0,98]	0,53 [0,35; 0,69] p<0,001
СРБ (мг/мл)	13,84 [10,5; 18,9]	10,58 [8,30; 12,87] p<0,001
МНО (МЕ)	0,87 [0,78; 0,98]	0,97 [0,91; 1,05] p<0,001
АЧТВ (сек)	23,5 [19,1; 25,5]	26,1 [23,4; 28,4] p<0,001
D-димер (мкг/мл)	0,58 [0,49; 0,75]	0,43 [0,34; 0,49] p<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами с тяжелым течением ВП при ОРВИ и COVID-19.

Таким образом, исследуемые нами показатели объективно отображают течение ВП у пациентов призывного возраста, что подтверждает их ведущую роль в патогенезе ВП (в том числе на фоне COVID-19), и они могут быть использованы в мониторинговании их течения, а также в качестве дополнительных прогностических критериев тяжести.

3.2. Исследование полиморфизма генов *IL1 β* (T511C), *TNF α* (G308A), *IL10* (G1082A), *DEFB1* (G20A), *DEFB1* (G52A) и *MMP12* (A82G) у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями

Причины, обуславливающие при прочих равных условиях развитие ВП, до настоящего времени окончательно неясны. Это может быть связано как с особенностями возбудителями, так и с особенностями пациента. Со стороны микроорганизма ключевое значение имеет наличие определенных факторов вирулентности. Со стороны макроорганизма риск ВП, помимо известных факторов (сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, злоупотребление алкоголем, дефицит питания и др.), возрастает при наличии ряда генетически обусловленных дефектов со стороны иммунной системы [19].

Нами рассмотрено распределение частот аллелей и генотипов полиморфных ДНК-локусов генов *IL1 β* (T511C), *TNF α* (G308A), *IL10* (G1082A), *DEFB1* (G20A), *DEFB1* (G52A) и *MMP12* (A82G) у пациентов призывного возраста с ВП в зависимости от вида возбудителя (при ВП, не ассоциированной с вирусом SARS-Cov-2 и при ВП на фоне COVID-19-инфекции), тяжести течения пневмонии (нетяжелая, тяжелая), а также практически здоровых лиц на территории Забайкальского края.

Молекулярно-генетическое исследование показало отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой гетеро- или гомозиготности по мутантному аллелю для гена *DEFB1-52G>A*, в результате чего использована аддитивная модель наследования – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов ($\chi^2=[0, 1, 2]$, $df=1$).

3.2.1. Носительство полиморфного маркера T511C гена *IL1 β* у пациентов с внебольничными пневмониями

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-511T>C* гена *IL1 β* у пациентов с ВП и контролем, а также в зависимости от тяжести течения пневмонии отображены в таблицах 8–10.

Анализ полиморфизма гена *IL1 β* (*T511C*) не выявил статистической значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов не только у пациентов с ВП в зависимости от этиологии в целом, но и у пациентов группы с COVID-19–инфекцией в зависимости от тяжести течения (табл. 8).

Таблица 8

Распределение генотипов полиморфного маркера (*T511C*) гена *IL1 β* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, n=80	COVID-19, n=80
Аллель Т OR [95% CI]	0,558	0,488 0,75 [0,49-1,16]	0,563 1,02 [0,66-1,57]
Аллель С OR [95% CI]	0,442	0,513 1,33 [0,86-2,05]	0,438 0,98 [0,64-1,52]
χ^2		1,66	0,01
p		0,2	0,94
Генотип ТТ OR [95% CI]	0,372	0,350 0,91 [0,48-1,71]	0,325 0,81 [0,43-1,54]
Генотип ТС OR [95% CI]	0,372	0,275 0,64 [0,33-1,24]	0,475 1,53 [0,82-2,84]
Генотип СС OR [95% CI]	0,256	0,375 1,75 [0,9-3,39]	0,200 0,73 [0,35-1,51]
χ^2		3,14	1,87
p		0,21	0,54

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем.

Сравнивая частоту носительства аллелей и генотипов в зависимости от этиологии ВП, отмечено статистически значимое различие только по С аллели и гомозиготному генотипу С/С полиморфного маркера (*T511C*) *IL1 β* в группе с ОРИ в случае тяжелого ее течения (табл. 9).

Распределение генотипов полиморфного маркера (*T511C*) *IL1 β* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с ОРИ, осложненной ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	ОРИ, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
Аллель Т OR [95% CI]	0,558	0,625 1,32 [0,77-2,27]	0,350 0,43 [0,25-0,74]
Аллель С OR [95% CI]	0,442	0,375 0,76 [0,44-1,31]	0,650 2,35 [1,35-4,06]
χ^2		1,0	9,46
p		0,32	0,002
p ₁			0,001
Генотип ТТ OR [95% CI]	0,372	0,500 1,69 [0,79-3,6]	0,200 0,42 [0,17-1,03]
Генотип ТС OR [95% CI]	0,372	0,250 0,56 [0,24-1,3]	0,300 0,72 [0,32-1,62]
Генотип СС OR [95% CI]	0,256	0,250 0,97 [0,41-2,3]	0,500 2,91 [1,32-6,39]
χ^2		2,31	7,84
p		0,32	0,02
p ₁			0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов при ВП на фоне COVID-19 статистические значимые различия в зависимости от тяжести течения патологического процесса не обнаружены (табл. 10).

Распределение генотипов полиморфного маркера (*T511C*) гена *IL1 β* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с COVID-19, осложненной ВП

	Контроль, n=86	COVID-19, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	COVID-19, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
Аллель Т OR [95% CI]	0,558	0,575 1,07 [0,63-1,83]	0,550 0,97 [0,57-1,65]
Аллель С OR [95% CI]	0,442	0,425 0,93 [0,55-1,6]	0,450 1,03 [0,61-1,76]
χ^2		0,06	0,01
p		0,8	0,9
p ₁			0,75
Генотип ТТ OR [95% CI]	0,372	0,300 0,72 [0,32-1,62]	0,350 0,91 [0,42-1,99]
Генотип ТС OR [95% CI]	0,372	0,550 2,06 [0,96-4,41]	0,400 1,13 [0,52-2,43]
Генотип СС OR [95% CI]	0,256	0,150 0,51 [0,19-1,39]	0,250 0,97 [0,41-2,3]
χ^2		3,8	0,1
p		0,15	0,95
p ₁			0,35

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Сравнивая частоту носительства аллелей и генотипов полиморфного маркера (*T511C*) гена *IL1 β* в зависимости от этиологического фактора тяжелого течения ВП отмечено статистически значимое различие только по С аллели: при ОРИ данная аллель выявлялась в 1,45 чаще группы сравнения (табл. 11).

Распределение аллельных вариантов и генотипов полиморфного маркера (*T511C*) гена *IL1 β* среди пациентов призывного возраста с ОРИ и COVID-19, осложненной тяжелой ВП

Группа Аллель/генотип	ОРИ, n=40	COVID-19, n=40	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Аллель Т	0,350	0,550	6,46	0,01	2,27	1,2-4,29
Аллель С	0,650	0,450			0,44	0,23-0,83
Генотип ТТ	0,200	0,350	5,54	0,06	2,15	0,78-5,92
Генотип ТС	0,300	0,400			1,56	0,62-3,93
Генотип СС	0,500	0,250			0,33	0,13-0,86

Примечание: p – статистическая значимость различий с группой ОРИ.

Таким образом, носительство полиморфного маркера (*T511C*) гена *IL1 β* может служить важным критерием неблагоприятного (тяжелого) течения ВП на фоне ОРИ у пациентов призывного возраста.

3.2.2. Носительство полиморфного маркера (*G 308A*) гена *TNF α* у пациентов с внебольничными пневмониями

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера (*G308A*) гена *TNF α* нами не выявлено статистической значимости различий не только у пациентов с ВП, независимо от этиологии заболевания, но и при оценке влияния SNP (*G308A*) гена *TNF α* на тяжесть течения пневмонии (табл. 12, 13, 14, 15).

Таблица 12

Распределение аллельных вариантов полиморфного маркера (*G308A*) гена *TNF α* и его генотипов у пациентов призывного возраста с ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, n=80	COVID-19, n=80
Аллель G OR [95% CI]	0,907	0,913 1,07 [0,5-2,27]	0,900 0,92 [0,45-1,91]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,093	0,088 0,93 [0,44-1,98] 0,03 0,86	0,100 1,08 [0,52-2,25] 0,05 0,83
Генотип GG OR [95% CI]	0,814	0,825 1,08 [0,49-2,38]	0,800 0,91 [0,42-1,98]
Генотип GA OR [95% CI]	0,186	0,175 0,93 [0,42-2,05]	0,200 1,09 [0,51-2,37]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,000	0,000 1,07 [0,02-54,8] 0,03 0,98	0,000 1,07 [0,02-54,8] 0,05 0,97

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем.

Таблица 13

Распределение генотипов полиморфного маркера (*G308A*) гена *TNF α* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с ОРИ, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	ОРИ, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
1	2	3	4
Аллель G OR [95% CI]	0,907	0,900 0,92 [0,38-2,26]	0,925 1,26 [0,48-3,36]

1	2	3	4
Аллель А	0,093	0,100	0,075
OR [95% CI]		1,08 [0,44-2,65]	0,79 [0,3-2,1]
χ^2		0,03	0,22
p		0,86	0,64
p ₁			0,58
Генотип GG	0,814	0,800	0,850
OR [95% CI]		0,91 [0,35-2,36]	1,3 [0,47-3,61]
Генотип GA	0,186	0,200	0,150
OR [95% CI]		1,09 [0,42-2,82]	0,77 [0,28-2,15]
Генотип AA	0,000	0,000	0,000
OR [95% CI]		2,14 [0,04-109,6]	2,14 [0,04-109,6]
χ^2		0,03	0,25
p		0,98	0,88
p ₁			0,84

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Таблица 14

Распределение генотипов полиморфного маркера (*G308A*) гена *TNFA* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с COVID-19, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль, n=86	COVID-19, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	COVID-19, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
1	2	3	4
Аллель G	0,907	0,875	0,938
OR [95% CI]		0,72 [0,31-1,66]	1,54 [0,54-4,36]

1	2	3	4
Аллель А	0,093	0,125	0,062
OR [95% CI]		1,39 [0,6-3,22]	0,65 [0,23-1,84]
χ^2		0,6	0,67
p		0,44	0,41
p ₁			0,18
Генотип GG	0,814	0,750	0,875
OR [95% CI]		0,69 [0,28-1,68]	1,6 [0,54-4,73]
Генотип GA	0,186	0,250	0,125
OR [95% CI]		1,46 [0,59-3,58]	0,63 [0,21-1,85]
Генотип AA	0,000	0,000	0,000
OR [95% CI]		2,14 [0,04-109,6]	2,14 [0,04-109,6]
χ^2		0,68	0,73
p		0,71	0,69
p ₁			0,36

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Таблица 15

Частота аллельных вариантов полиморфного маркера (*G308A*) гена *TNF α* и его генотипов среди пациентов призывного возраста с ОРИ и COVID-19, осложненной тяжелой ВП

Группа Аллель/генотип	ОРИ (n=40)	COVID-19 (n=40)	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Аллель G	0,925	0,938	0,1	0,75	1,22	0,36-4,16
Аллель А	0,075	0,062			0,82	0,24-2,81
Генотип GG	0,850	0,350	0,11	0,95	1,24	0,34-4,43
Генотип GA	0,150	0,400			0,81	0,23-2,9
Генотип AA	0,000	0,250			1,0	0,02-51,6

Примечание: p – статистическая значимость различий с группой ОРИ.

Таким образом, носительство полиморфизма гена $TNF\alpha-308(G>A)$ не может являться критерием тяжести течения ВП у пациентов призывного возраста как на фоне ОРИ, так и при COVID-19-инфекции.

3.2.3. Носительство полиморфного маркера ($G1082A$) гена $IL10$ у пациентов с внебольничными пневмониями

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса ($G1082A$) гена $IL10$ отмечено отсутствие значимости различий между группами пациентов с ВП и группой контроля (табл. 16).

Таблица 16

Частота аллельных вариантов гена полиморфного маркера ($G1082A$) гена $IL10$ и его генотипов у пациентов призывного возраста с ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, n=80	COVID-19, n=80
Аллель G OR [95% CI]	0,378	0,363 0,94 [0,6-1,46]	0,413 1,16 [0,74-1,8]
Аллель A OR [95% CI]	0,622	0,638 1,07 [0,68-1,67]	0,588 0,87 [0,56-1,34]
χ^2		0,08	0,42
p		0,77	0,52
Генотип GG OR [95% CI]	0,151	0,100 0,62 [0,24-1,6]	0,150 0,99 [0,42-2,32]
Генотип GA OR [95% CI]	0,453	0,525 1,33 [0,72-2,45]	0,525 1,33 [0,72-2,45]
Генотип AA OR [95% CI]	0,395	0,375 0,92 [0,49-1,72]	0,325 0,74 [0,39-1,39]
χ^2		0,09	1,0
p		0,77	0,61

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем.

Напротив, при стратификации пациентов с ВП в зависимости от тяжести течения зафиксировано преобладание минорной аллели A и гомозиготного

генотипа A/A гена *IL10* (*G1082A*) как у больных с тяжелым течением ВП на фоне ОРИ, так и у пациентов с тяжелым течением ВП на фоне COVID-19 инфекции (табл. 17, 18).

Таблица 17

Распределение генотипов полиморфного маркера (*G1082A*) гена *IL10* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с ОРИ, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, нетяжелая внебольничная пневмония n=40	ОРИ, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
Аллель G OR [95% CI]	0,378	0,450 1,35 [0,79-2,31]	0,288 0,66 [0,37-1,18]
Аллель A OR [95% CI]	0,622	0,550 0,74 [0,43-1,27]	0,712 1,51 [0,85-2,67]
χ^2		1,18	1,96
p		0,28	0,16
p ₁			0,03
Генотип GG OR [95% CI]	0,151	0,100 0,62 [0,19-2,05]	0,125 0,8 [0,27-2,43]
Генотип GA OR [95% CI]	0,453	0,700 2,81 [1,27-6,25]	0,325 0,58 [0,26-1,27]
Генотип AA OR [95% CI]	0,395	0,200 0,38 [0,16-0,93]	0,550 1,87 [0,88-3,99]
χ^2		6,78	2,69
p		0,03	0,26
p ₁			0,002

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Распределение генотипов полиморфного маркера (*G1082A*) гена *IL10* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с COVID-19, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль, n=86	COVID-19, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	COVID-19, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
Аллель G OR [95% CI]	0,378	0,550 2,01 [1,18-3,44]	0,275 0,62 [0,35-1,11]
Аллель A OR [95% CI]	0,622	0,450 0,5 [0,29-0,85]	0,725 1,6 [0,9-2,86]
χ^2		6,59	2,56
p		0,01	0,11
p ₁			0,001
Генотип GG OR [95% CI]	0,151	0,200 1,4 [0,53-3,72]	0,100 0,62 [0,19-2,05]
Генотип GA OR [95% CI]	0,453	0,700 2,81 [1,27-6,25]	0,350 0,65 [0,3-1,41]
Генотип AA OR [95% CI]	0,395	0,100 0,17 [0,06-0,52]	0,550 1,87 [0,88-3,99]
χ^2		11,41	2,69
p		0,003	0,26
p ₁			0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Тогда как сравнение тяжелых форм ВП исследуемых групп не выявило статистически значимых различий по частоте носительства аллелей и генотипов (табл. 19).

Частота аллельных вариантов полиморфного маркера (*G1082A*) гена *IL10* и его генотипов среди пациентов призывного возраста с ОРИ и COVID-19, осложненной тяжелой ВП

Группа Аллель/генотип	ОРИ, n=40	COVID-19, n=40	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Аллель G	0,288	0,275	0,03	0,86	0,94	0,47-1,87
Аллель A	0,712	0,725			1,06	0,53-2,12
Генотип GG	0,125	0,100	0,15	0,93	0,78	0,19-3,14
Генотип GA	0,325	0,350			1,12	0,44-2,83
Генотип AA	0,550	0,550			1,0	0,41-2,41

Примечание: p - статистическая значимость различий с группой ОРИ.

Таким образом, носительство аллели *A* и *A/A* генотипа полиморфного маркера (*G1082A*) гена *IL10* у пациентов призывного возраста может служить важным критерием неблагоприятного (тяжелого) течения ВП вне зависимости от этиологии. Напротив, носительство гетерозиготного *G/A* генотипа SNP гена *IL10* (*G1082A*) может уменьшать риск развития тяжелого течения ВП.

3.2.4. Носительство полиморфного маркера *G20A* гена *DEFB1* у пациентов с внебольничными пневмониями

Частота носительства полиморфизма гена *DEFB1* (*G20A*) не выявила статистической значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов не только у пациентов с ВП в зависимости от этиологии в целом, но и у пациентов группы с ОРИ в зависимости от тяжести течения (табл. 20). Напротив, в группе пациентов с COVID-19-инфекцией в зависимости от тяжести течения выявлено преобладание аллели *A* и генотипа *A/A* SNP *DEFB1* (*G20A*) у больных с тяжелым течением ВП (табл. 21).

Частота аллельных вариантов полиморфного локуса *G20A* гена *DEFB1* и его генотипов у пациентов призывного возраста с ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, n=80	COVID-19, n=80
Аллель G OR [95% CI]	0,605	0,625 1,09 [0,7-1,7]	0,550 0,8 [0,52-1,24]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,395	0,375 0,92 [0,59-1,43] 0,14 0,7	0,450 1,25 [0,81-1,94] 1,02 0,31
Генотип GG OR [95% CI]	0,430	0,475 1,2 [0,65-2,21]	0,450 1,08 [0,59-2,0]
Генотип GA OR [95% CI]	0,349	0,300 0,8 [0,42-1,54]	0,200 0,47 [0,23-0,94]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,221	0,225 1,02 [0,49-2,13] 0,49 0,78	0,350 1,9 [0,96-3,77] 5,79 0,06

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена полиморфного маркера *G20A* гена *DEFB1* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с ОРИ, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	ОРИ, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
1	2	3	4
Аллель G OR [95% CI]	0,605	0,575 0,88 [0,52-1,52]	0,675 1,36 [0,78-2,37]

1	2	3	4
Аллель А	0,395	0,425	0,325
OR [95% CI]		1,13 [0,66-1,94]	0,74 [0,42-1,29]
χ^2		0,2	1,16
p		0,66	0,28
p ₁			0,19
Генотип GG	0,430	0,400	0,550
OR [95% CI]		0,88 [0,41-1,89]	1,62 [0,76-3,44]
Генотип GA	0,349	0,350	0,250
OR [95% CI]		1,01 [0,46-2,21]	0,62 [0,27-1,44]
Генотип AA	0,221	0,250	0,200
OR [95% CI]		1,18 [0,49-2,83]	0,88 [0,35-2,23]
χ^2		0,16	1,73
p		0,92	0,42
p ₁			0,4

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонии.

Таблица 22

Частота генотипов гена полиморфного маркера *G20A* гена *DEFB1* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с COVID-19, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль n=86	COVID-19, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	COVID-19, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
1	2	3	4
Аллель G	0,605	0,625	0,475
OR [95% CI]		1,09 [0,63-1,88]	0,59 [0,35-1,01]

1	2	3	4
Аллель А	0,395	0,375	0,525
OR [95% CI]		0,92 [0,53-1,58]	1,69 [0,99-2,89]
χ^2		0,1	3,73
p		0,76	0,05
p ₁			0,06
Генотип GG	0,430	0,450	0,450
OR [95% CI]		1,08 [0,51-2,31]	1,08 [0,51-2,31]
Генотип GA	0,349	0,350	0,050
OR [95% CI]		1,01 [0,46-2,21]	0,1 [0,02-0,44]
Генотип AA	0,221	0,200	0,500
OR [95% CI]		0,88 [0,35-2,23]	3,53 [1,58-7,87]
χ^2		0,08	16,49
p		0,96	0,001
p ₁			0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонией.

Сравнивая частоту носительства аллелей и генотипов в зависимости от фона тяжелого течения ВП отмечено статистически значимое различие как по аллели А, так и по А/А генотипу полиморфного локуса G20A гена *DEFB1* в группе больных с COVID-19 (табл. 23).

Таблица 23

Частота аллельных вариантов полиморфного маркера G20A гена *DEFB1* и его генотипов среди пациентов призывного возраста с ОРВИ и COVID-19, осложненной тяжелой ВП

Группа Аллель/генотип	ОРИ, n=40	COVID-19, n=40	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
1	2	3	4	5	6	7
Аллель G	0,675	0,475	6,55	0,01	0,44	0,23-0,83

1	2	3	4	5	6	7
Аллель А	0,325	0,525			2,3	1,21-4,36
Генотип GG	0,550	0,450	10,9	0,004	0,67	0,28-1,62
Генотип GA	0,250	0,050			0,16	0,03-0,78
Генотип AA	0,200	0,500			4,0	1,48-10,8

Примечание: p - статистическая значимость различий с группой ОРИ.

Таким образом, носительство полиморфного маркера G20A гена *DEFB1* может служить важным критерием неблагоприятного (тяжелого) течения ВП на фоне COVID-19-инфекции у пациентов призывного возраста.

3.2.5. Носительство полиморфного маркера G52A гена *DEFB1* у пациентов с внебольничными пневмониями

Анализ частоты носительства полиморфного маркера G52A гена *DEFB1* характеризовался статистической значимостью различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов у пациентов в группах с ВП на фоне COVID-19-инфекции в целом (n=80), и только у больных группы ВП с COVID-19-инфекцией в зависимости от тяжести течения выявлено преобладание аллели А и А/А генотипа гена *DEFB1*(G52A) (табл. 24, 25, 26, 27).

Таблица 24

Частота аллельных вариантов гена полиморфного маркера G52A гена *DEFB1* и его генотипов у пациентов призывного возраста с ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, n=80	COVID-19, n=80
1	2	3	4
Аллель G	0,686	0,625	0,550
OR [95% CI]		0,76 [0,48-1,2]	0,56 [0,36-0,88]

1	2	3	4
Аллель А	0,314	0,375	0,450
OR [95% CI]		1,31 [0,83-2,06]	1,79 [1,14-2,8]
χ^2		1,37	6,52
p		0,24	0,01
Генотип GG	0,558	0,525	0,475
OR [95% CI]		0,88 [0,47-1,61]	0,72 [0,39-1,32]
Генотип GA	0,256	0,200	0,150
OR [95% CI]		0,73 [0,35-1,51]	0,51 [0,23-1,12]
Генотип AA	0,186	0,275	0,375
OR [95% CI]		1,66 [0,8-3,45]	2,63 [1,29-5,32]
χ^2		2,08	8,16
p		0,35	0,02

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем.

Таблица 25

Частота генотипов гена полиморфного маркера *G52A* гена *DEFB1* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с ОРИ, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	ОРИ, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
1	2	3	4
Аллель G	0,686	0,675	0,575
OR [95% CI]		0,95 [0,54-1,68]	0,62 [0,36-1,07]
Аллель А	0,314	0,325	0,425
OR [95% CI]		1,05 [0,6-1,86]	1,62 [0,93-2,79]
χ^2		0,03	2,96
p		0,86	0,09
p ₁			0,19
Генотип GG	0,558	0,600	0,450
OR [95% CI]		1,19 [0,55-2,55]	0,65 [0,3-1,38]

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4
Генотип GA OR [95% CI]	0,256	0,150 0,51 [0,19-1,39]	0,250 0,97 [0,41-2,3]
Генотип AA OR [95% CI]	0,186	0,250 1,46 [0,59-3,58]	0,300 1,88 [0,79-4,46]
χ^2		2,0	2,21
p		0,37	0,33
p ₁			0,36

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонией.

Таблица 26

Частота генотипов гена полиморфного маркера *G52A* гена *DEFB1* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с COVID-19, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль, n=86	COVID-19, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	COVID-19, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
1	2	3	4
Аллель G OR [95% CI]	0,686	0,750 1,37 [0,75-2,5]	0,350 0,25 [0,14-0,43]
Аллель A OR [95% CI]	0,314	0,250 0,73 [0,4-1,33]	0,650 4,06 [2,32-7,11]
χ^2		1,08	25,3
p		0,3	0,001
p ₁			0,001
Генотип GG OR [95% CI]	0,558	0,650 1,47 [0,68-3,2]	0,300 0,34 [0,15-0,75]
Генотип GA OR [95% CI]	0,256	0,200 0,73 [0,29-1,81]	0,100 0,32 [0,1-1,01]

1	2	3	4
Генотип AA	0,186	0,150	0,600
OR [95% CI]		0,77 [0,28-2,15]	6,56 [2,85-15,11]
χ^2		0,95	21,77
p		0,62	0,001
p ₁			0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем; p₁ - статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонией.

Таблица 27

Частота аллельных вариантов полиморфного маркера G52A гена *DEFB1* и его генотипов среди пациентов призывного возраста с ОРИ и COVID-19, осложненной тяжелой внебольничной пневмонией

Группа Аллель/генотип	ОРИ, n=40	COVID-19, n=40	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Аллель G	0,575	0,350	8,15	0,004	0,4	0,21-0,75
Аллель A	0,425	0,650			2,51	1,33-4,76
Генотип GG	0,450	0,300	7,77	0,02	0,52	0,21-1,31
Генотип GA	0,250	0,100			0,33	0,09-1,17
Генотип AA	0,300	0,600			3,5	1,39-8,84

Примечание: p – статистическая значимость различий с группой ОРИ.

Резюмируя, носительство полиморфного маркера G52A гена *DEFB1* может служить важным критерием тяжелого течения ВП на фоне COVID-19–инфекции у пациентов призывного возраста [12].

3.2.6. Носительство полиморфного маркера A82G гена MMP12 у пациентов с внебольничными пневмониями

Частота носительства полиморфного маркера A82G гена MMP12 характеризовалась статистической значимостью различий у пациентов с ВП в зависимости от тяжести течения в обеих исследуемых группах (табл. 28, 29, 30).

Таблица 28

Частота аллельных вариантов полиморфного маркера A82G гена MMP12 и его генотипов у пациентов призывного возраста с ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, n=80	COVID-19, n=80
Аллель А OR [95% CI]	0,698	0,813 1,88 [1,12-3,14]	0,775 1,49 [0,91-2,45]
Аллель G OR [95% CI]	0,302	0,187 0,53 [0,32-0,89]	0,225 0,67 [0,41-1,1]
χ^2 p		5,88 0,02	2,54 0,11
Генотип AA OR [95% CI]	0,628	0,725 1,56 [0,81-3,01]	0,625 0,99 [0,53-1,85]
Генотип AG OR [95% CI]	0,140	0,175 1,31 [0,57-3,03]	0,300 2,64 [1,22-5,74]
Генотип GG OR [95% CI]	0,232	0,100 0,37 [0,15-0,89]	0,075 0,27 [0,1-0,71]
χ^2 p		5,23 0,07	11,49 0,003

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов полиморфного маркера *A82G* гена *MMP12* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с ОРИ, осложненной нетяжелой и тяжелой ВП

	Контроль, n=86	ОРИ, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	ОРИ, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
Аллель А OR [95% CI]	0,698	0,875 3,03 [1,45-6,35]	0,750 1,3 [0,71-2,37]
Аллель G OR [95% CI]	0,302	0,125 0,33 [0,16-0,69]	0,250 0,77 [0,42-1,4]
χ^2		9,26	0,73
p		0,002	0,39
p ₁			0,04
Генотип AA OR [95% CI]	0,628	0,850 3,36 [1,27-8,87]	0,600 0,89 [0,41-1,92]
Генотип AG OR [95% CI]	0,140	0,050 0,32 [0,07-1,52]	0,300 2,64 [1,06-6,57]
Генотип GG OR [95% CI]	0,233	0,100 0,37 [0,12-1,16]	0,100 0,37 [0,12-1,16]
χ^2		6,42	6,24
p		0,04	0,04
p ₁			0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонией.

Частота генотипов гена полиморфного маркера *A82G* гена *MMP12* и его аллельных вариантов у пациентов призывного возраста с COVID-19, осложненной нетяжелой и тяжелой пневмонией

	Контроль, n=86	COVID-19, нетяжелая внебольничная пневмония, n=40	COVID-19, тяжелая внебольничная пневмония, n=40
Аллель А OR [95% CI]	0,698	0,650 0,8 [0,46-1,41]	0,900 3,9 [1,75-8,68]
Аллель G OR [95% CI]	0,302	0,350 1,24 [0,71-2,18]	0,100 0,26 [0,12-0,57]
χ^2		0,57	12,32
p		0,45	0,001
p ₁			0,002
Генотип AA OR [95% CI]	0,628	0,450 0,48 [0,23-1,04]	0,800 2,37 [0,97-5,77]
Генотип AG OR [95% CI]	0,140	0,400 4,11 [1,71-9,9]	0,200 1,54 [0,58-4,13]
Генотип GG OR [95% CI]	0,232	0,150 0,58 [0,21-1,59]	0,000 0,04 [0,0-0,68]
χ^2		10,75	11,12
p		0,005	0,004
p ₁			0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с группой нетяжелой внебольничной пневмонией.

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов в зависимости от фона тяжелого течения ВП отмечено статистически значимое различие как по аллели А, так и по А/А генотипу полиморфизма *A82G* гена *MMP12* в группе больных COVID-19–инфекцией (табл. 31).

Частота аллельных вариантов (*A82G*) гена *MMP12* и его генотипов среди пациентов призывного возраста с ОРВИ и COVID-19, осложненной тяжелой ВП

Группа Аллель/генотип	ОРВИ, n=40	COVID-19, n=40	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Аллель А	0,750	0,900	6,23	0,01	3,0	1,23-7,3
Аллель G	0,250	0,100			0,33	0,14-0,81
Генотип AA	0,600	0,800	5,5	0,02	2,67	0,98-7,25
Генотип AG	0,300	0,200			0,58	0,21-1,63
Генотип GG	0,100	0,000			0,1	0,01-1,92

Примечание: p - статистическая значимость различий с группой ОРВИ.

Таким образом, носительство полиморфизма (*A82G*) гена *MMP12*, а именно, преобладание аллели *A* и *A/A* генотипа, может служить важным критерием неблагоприятного течения ВП на фоне COVID-19-инфекции у пациентов призывного возраста.

3.3. Влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов на продукцию кодируемых белков

Следующим этапом работы нами определено влияние исследуемых полиморфизмов генов *IL-1 β* (*T511C*), *TNF α* (*G308A*), *IL-10* (*G1082A*), *DEFB1* (*G20A*), *DEFB1* (*G52A*), *MMP12* (*A82G*) на уровень кодируемых белков – IL-1 β , TNF- α , IL-10, DEFB1, MMP-12, соответственно, у пациентов призывного возраста с ВП различной этиологии.

3.3.1. Полиморфизм гена *IL-1 β* (T511C) и уровень *IL-1 β* в сыворотке крови

При носительстве –511C/C генотипа гена *IL1 β* регистрируется более высокий уровень *IL-1 β* в сыворотке крови во всех исследуемых группах (табл. 32).

Таблица 32

Содержание в крови *IL-1 β* у пациентов с ВП в зависимости от генотипа полиморфизма гена *IL1 β* (T511C), пг/мл (Ме [P25-P75])

	Контроль, n=86	COVID-19, n=80	ОРИ, n=80
Генотип Т/Т	0,24 [0,08; 0,76] (n=32)	4,41 [3,78; 6,05] (n=26)	3,02 [2,71; 3,45] (n=28)
Генотип Т/С	0,58 [0,41; 0,76] (n=32) p=0,135	5,37 [4,69; 7,13] (n=38) p=0,084	3,32 [3,18; 4,44] (n=22) p=0,035
Генотип С/С	1,71 [1,31; 2,68] (n=22) p<0,001 p₁<0,001	10,43 [8,38; 11,11] (n=16) p<0,001 p₁<0,001	6,37 [4,50; 7,06] (n=30) p<0,001 p₁<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом Т/Т; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом Т/С.

Таким образом, полученные данные показывают важное влияние изучаемого полиморфизма гена на содержание кодируемого белка и его роль в патогенезе тяжелого течения ВП у пациентов призывного возраста.

3.3.2. Полиморфизм гена *TNF α* (G308A) и уровень *TNF α* в сыворотке крови

Определение влияние частоты носительства генотипов в группах пациентов с ВП не показало статистически значимого влияния на продукцию кодируемого цитокина *TNF α* , возможно, ввиду отсутствия мутантного генотипа. Однако в группе контроля отмечено, что при носительстве –308G/A генотипа регистрируется более высокий уровень *TNF α* в сыворотке крови, что не противоречит данным

литературы и может свидетельствовать о влиянии носительства –308G/A и –308A/A генотипов гена *TNFα* на повышенную экспрессию *TNFα* (табл. 33).

Таблица 33

Содержание в крови *TNFα* у пациентов с ВП в зависимости от генотипа полиморфизма гена *TNFα* (*G308A*), пг/мл (Ме [P25-P75])

	Контроль, n=86	COVID-19, n=80	ОРИ, n=80
Генотип G/G	0,57 [0,22; 1,12] (n=70)	5,92 [4,43; 8,70] (n=64)	4,69 [3,70; 7,36] (n=66)
Генотип G/A	1,17 [0,29; 1,52] (n=16) p<0,001	5,76 [5,17; 8,48] (n=16) p=0,715	4,58 [3,23; 4,64] (n=14) p=0,08
Генотип A/A	- (n=0)	- (n=0)	- (n=0)

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом G/G; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом G/A.

3.3.3. Полиморфизм гена *IL10* (*G1082A*) и уровень *IL-10* в сыворотке крови

При изучении влияния полиморфизма гена *IL10* (*G1082A*) на содержание *IL-10*, зафиксировано более низкая его концентрация у носителей патологического генотипа во всех исследуемых группах (табл. 34).

Таблица 34

Содержание в крови *IL-10* у пациентов с ВП в зависимости от генотипа полиморфизма гена *IL10* (*G1082A*), пг/мл (Ме [P25-P75])

	Контроль, n=86	COVID-19, n=80	ОРИ, n=80
1	2	3	4
Генотип G/G	1,33 [1,01; 2,01] (n=13)	13,15 [12,88; 13,59] (n=12)	7,68 [7,35; 7,96] (n=8)
Генотип G/A	0,33 [0,21; 0,48] (n=39) p=0,001	9,41 [7,55; 10,82] (n=42) p<0,001	3,29 [3,08; 5,32] (n=42) p<0,001

1	2	3	4
Генотип А/А	0,01 [0,01; 0,03] (n=34) p<0,001 p₁<0,001	6,0 [4,59; 7,3] (n=26) p<0,001 p₁<0,001	2,23 [1,94; 2,78] (n=30) p<0,001 p₁<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом G/G; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом G/A.

Выявленные закономерности позволяют свидетельствовать о том, что носительство патологического (мутантного) генотипа А/А и А аллели полиморфного маркера (G1082A) гена IL10 способствует низкому содержанию в кровотоке IL-10 [10, 11].

1.3.4. Полиморфизм полиморфных маркеров (G20A), (G52A) гена DEFBI и уровень дефензина-β1 в сыворотке крови

При анализе полиморфных маркеров (G20A), (G52A) гена DEFBI на содержание дефензина-β1 в сыворотке крови, кодируемого данными генами, отмечено значимое увеличение его продукции среди носителей генотипов А/А в группах больных с внебольничными пневмониями, в том числе при COVID-19 (табл. 35).

Таблица 35

Содержание в крови DEFβ1 у пациентов с ВП в зависимости от генотипа полиморфизма гена DEFBI-20(G>A) и гена DEFBI-52(G>A), пг/мл (Ме [P25-P75])

	Контроль, n=86	COVID-19, n=80	ОРИ, n=80
1	2	3	4
<i>DEFBI-20G>A</i>			
Генотип G/G	1,86 [1,43; 2,45] (n=37)	2,73 [2,31; 3,84] (n=36)	2,31 [2,13; 2,9] (n=38)

Генотип G/A	2,12 [1,62; 2,47] (n=30) p=0,465	2,41 [2,16; 2,52] (n=16) p=0,042	2,46 [2,34; 2,65] (n=24) p=0,443
Генотип A/A	1,67 [1,12; 2,45] (n=19) p=0,417 p ₁ =0,139	3,96 [2,71; 4,91] (n=28) p=0,001 p₁<0,001	3,32 [2,86; 3,41] (n=18) p=0,002 p₁<0,001
<i>DEFB1-52G>A</i>			
Генотип G/G	1,63 [1,23; 2,13] (n=48)	2,62 [2,24; 3,81] (n=38)	2,37 [2,09; 2,92] (n=42)
Генотип G/A	1,86 [1,57; 2,13] (n=22) p=0,136	2,52 [2,42; 4,9] (n=12) p=0,356	2,35 [2,3; 2,75] (n=16) p=0,638
Генотип A/A	2,61 [2,48; 2,66] (n=16) p<0,001 p₁<0,001	3,84 [2,83; 4,71] (n=30) p<0,001 p₁<0,001	2,93 [2,48; 3,21] (n=22) p=0,01 p₁=0,003

Примечание: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом G/G; p₂ – статистическая значимость различий с генотипом G/A.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носители мутантных генотипов -20A/A, -52A/A и -20A-, -52A- аллелей генов *DEFB1-20(G>A)* и *DEFB1-52(G>A)* отличаются от носителей других генотипов повышенной продукцией DEFB1 в сыворотке крови при ВП [9].

3.3.5. Полиморфизм гена *MMP12* (A82G) и уровень *MMP12* в сыворотке крови

Влияние полиморфизма гена *MMP12* (A82G) на продукцию фермента *MMP12* у пациентов с внебольничными пневмониями на фоне COVID-19 и у больных с пневмониями, не связанными с COVID-19 отображено в таблице 36.

Содержание в крови MMP12 у пациентов с ВП в зависимости от генотипа полиморфизма гена *MMP12* (*A82G*), пг/мл (Ме [P25-P75])

	Контроль, n=86	COVID-19, n=80	ОРИ (n=80)
Генотип A/A	0,19 [0,14; 0,29] (n=54)	0,72 [0,62; 0,81] (n=50)	0,35 [0,28; 0,4] (n=58)
Генотип A/G	0,15 [0,13; 0,21] (n=12)	0,42 [0,36; 0,52] (n=24) p<0,001	0,38 [0,27; 0,46] (n=14) p=0,716
Генотип G/G	0,13 [0,1; 0,16] (n=20) p=0,02 p ₁ =0,168	0,27 [0,23; 0,29] (n=6) p<0,001 p₁<0,001	0,2 [0,16; 0,27] (n=8) p<0,001 p₁<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий с генотипом A/A; p₁ – статистическая значимость различий с генотипом A/G.

Зафиксированы статистически значимая закономерность носительства генотипа *A/A* и статистически значимо высокий уровень фермента MMP-12 в сыворотке крови для пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями, что может свидетельствовать о влиянии гомозиготного генотипа *A/A* и аллели *A* полиморфного маркера (*A82G*) гена *MMP12* на высокую экспрессию MMP-12 (табл. 36) [8, 13].

3.4. Оценка силы взаимосвязи исследуемых лабораторных параметров у пациентов призывного возраста при внебольничных пневмониях различной этиологии

Проведенные изыскания взаимосвязей между изучаемыми полиморфизмами генов и их влиянием на течение внебольничных пневмоний отражены в таблице 37.

Сила взаимосвязи исследуемых полиморфизмов генов у пациентов с тяжелым течением ВП

Показатели	V-Крамера	p	Сила взаимосвязи
<i>IL1β(T511C)</i>	0,26	0,035	средняя
<i>TNFα(G308A)</i>	0,12	0,26	слабая
<i>IL10 (G1082A)</i>	0,67	0,001	сильная
<i>DEFB1(G20A)</i>	0,62	0,001	сильная
<i>DEFB1(G52A)</i>	0,68	<0,001	сильная
<i>MMP12(A82G)</i>	0,40	0,002	относительно сильная

Примечание: интерпретация значений V-Крамера (сила взаимосвязи): менее 0,1 – несущественная; 0,1–0,2 – слабая; 0,2–0,4 – средняя; 0,4–0,6 – относительно сильная; 0,6–0,8 – сильная; 0,8–1,0 – очень сильная.

При анализе взаимосвязи исследуемых полиморфизмов генов у пациентов с тяжелым течением внебольничных пневмоний статистически значимые сильные связи выявлены для следующих полиморфизмов: *IL10 (G1082A)*, *DEFB1(G20A)*, *DEFB1 (G52A)* (табл. 37).

При проведении анализа взаимосвязи лабораторных показателей при ВП нами зарегистрированы статистически значимые связи разной силы между некоторыми изученными параметрами (табл. 38).

Обращает на себя внимание выявление в группе пациентов с ВП на фоне COVID-19-инфекции весьма высокой связи между СРБ, IL-1β и IL-10. Высокая связь зафиксирована между исследуемыми цитокинами, прокальцитонином, кортизолом, СРБ, DEFβ1.

Кроме того, зафиксирована статистически значимая высокая и очень высокая связь между всеми изучаемыми показателями воспаления (ПКТ, СРБ, IL-1β, IL-10, TNF-α), независимо от этиологии ВП (табл. 38, 39).

Продемонстрирована статистически значимая связь заметной силы между MMP12 и таким биомаркером воспаления как прокальцитонин у пациентов при COVID-19-инфекции, в то же время подобные взаимосвязи были менее значимыми у пациентов при ВП, не ассоциированными с вирусом SARS-Cov2.

Статистически значимые корреляционные связи высокой и очень высокой силы отмечены между кортизолом и такими участниками воспаления, как ПКТ, IL-1 β , IL-10, DEF β 1 в группе пациентов с пневмониями на фоне COVID-19-инфекции, в то же время при ВП после ОРИ негриппозной этиологии подобные связи показаны только для ПКТ и СРБ. Данный факт, во-первых, свидетельствует о важном значении стресса в механизмах развития ВП у лиц призывного возраста, а во-вторых, еще раз подтверждает роль взаимодействия различных систем организма в компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на воспаление [23].

Взаимосвязи некоторых показателей системы иммунитета, гормонов и гемостаза у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями при COVID-19

Показатели	IL-1β	IL-10	TNFα	MMP12	DEFβ1	Кортизол	ПКТ	СРБ	МНО	АЧТВ	Д-димер
IL-1β	1	0,838	0,863	0,402	0,523	0,539	0,765	0,966	-0,650	-0,648	0,723
IL-10	0,838	1	0,849	0,572	0,756	0,738	0,878	0,901	-0,665	-0,734	0,764
TNFα	0,863	0,849	1	0,378	0,522	0,553	0,755	0,860	-0,654	-0,629	0,689
MMP12	0,402	0,572	0,378	1	0,665	0,601	0,647	0,494	-0,432	-0,432	0,520
DEFβ1	0,523	0,756	0,522	0,665	1	0,766	0,746	0,612	-0,415	-0,649	0,619
Кортизол	0,539	0,738	0,553	0,601	0,766	1	0,796	0,622	-0,495	-0,682	0,654
ПКТ	0,765	0,878	0,755	0,647	0,746	0,796	1	0,843	-0,625	-0,705	0,693
СРБ	0,966	0,901	0,860	0,494	0,612	0,622	0,843	1	-0,659	-0,694	0,768
МНО	-0,650	-0,665	-0,654	-0,432	-0,415	-0,495	-0,625	-0,659	1	0,536	-0,566
АЧТВ	-0,648	-0,734	-0,629	-0,432	-0,649	-0,682	-0,705	-0,694	0,536	1	-0,703
Д-димер	0,723	0,764	0,689	0,520	0,619	0,654	0,693	0,768	-0,566	-0,703	1

Примечание: менее 0,3 – связь слабая; 0,3–0,5 – умеренная связь; 0,5–0,7 – заметная связь; 0,7–0,9 – высокая связь; 0,9–1 – весьма высокая связь).

Взаимосвязи некоторых показателей системы иммунитета, гормонов и гемостаза у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями при ОРВИ

Показатели	IL-1β	IL-10	TNFα	MMP12	DEFβ1	Кортизол	ПКТ	СРБ	МНО	АЧТВ	D-димер
IL-1β	1	0,832	0,878	0,198	0,276	0,490	0,812	0,842	-0,287	-0,171	0,267
IL-10	0,832	1	0,793	0,419	0,448	0,653	0,839	0,882	-0,495	-0,267	0,332
TNFα	0,878	0,793	1	0,128	0,324	0,483	0,758	0,784	-0,234	-0,109	0,293
MMP12	0,198	0,419	0,128	1	0,272	0,547	0,406	0,446	-0,408	-0,226	0,298
DEFβ1	0,276	0,448	0,324	0,272	1	0,466	0,398	0,382	-0,345	-0,259	0,313
Кортизол	0,490	0,653	0,483	0,547	0,466	1	0,731	0,729	-0,522	-0,356	0,434
ПКТ	0,812	0,839	0,758	0,406	0,398	0,731	1	0,873	-0,471	-0,228	0,296
СРБ	0,842	0,882	0,784	0,446	0,382	0,729	0,873	1	-0,528	-0,332	0,414
МНО	-0,287	-0,495	-0,234	-0,408	-0,345	-0,522	-0,471	-0,528	1	0,300	-0,338
АЧТВ	-0,171	-0,267	-0,109	-0,226	-0,259	-0,356	-0,228	-0,332	0,300	1	-0,146
D-димер	0,267*	0,332	0,293	0,298	0,313	0,434	0,296	0,414	-0,338	-0,146	1

Примечание: менее 0,3 – связь слабая; **0,3–0,5** – умеренная связь; **0,5–0,7** – заметная связь; **0,7–0,9** – высокая связь; **0,9–1** – весьма высокая связь.

3.5. Математическая модель прогноза развития тяжелой пневмонии у пациентов призывного возраста

Как указывалось, показатели, характеризующие воспалительную реакцию хозяина, которая имеет решающее значение для разрешения и исхода ВП, не включены в прогностические шкалы [77].

Существующие на сегодняшний день исследования по функциональному полиморфизму иммунорегуляторных молекул при ВП единичны и чаще отражают проблемы затяжного течения заболевания [6, 38].

Аспекты, касающиеся влияния генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул в развитии и прогрессировании ВП, до настоящего времени изучены недостаточно.

Прогностические критерии тяжелого течения пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста

На первом этапе проведения математического анализа, при сравнении групп с нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелым течением внебольничной пневмонии (n=40), нами установлено, что наиболее информативными показателями тяжелого течения пневмонии при инфекционном процессе, ассоциировано с вирусом SARS-CoV-2, являются полиморфизм гена *IL10 (G1082A)* и полиморфизм гена *MMP12 (A82G)*. Таким образом, в уравнение (на основании бинарной логистической регрессии) нами включены данные показатели и определена их значимость в структуре модели (табл. 40).

Таблица 40

Значимость показателей бинарной логистической регрессии в структуре разработанной модели

Показатель	B	Exp (B)	p
Константа	-0,782	0,457	0,644
<i>IL10-1082(G>A)</i>	1,184	3,268	0,045
<i>MMP12-82(A>G)</i>	-1,247	0,287	0,045

Примечание: p – статистическая значимость различий.

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$K = \frac{1}{1 + \exp(0,782 - 1,184 \times IL10 + 1,247 \times MMP12)}$$

где K – вероятность развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста; 0,782 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 1,184 и 1,247 – нестандартизованные коэффициенты b ; $IL10$ – полиморфизм гена $IL10-1082(G>A)$, $MMP12$ – полиморфизм гена $MMP12-82(A>G)$, принимающие значение «0» при наличии нормальной гомозиготы, «1» – при наличии гетерозиготы и значение «2» – при наличии мутантной гомозиготы; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$).

При значении $K > 0,43$ имеется высокая вероятность развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,8, специфичность – 0,73, точность – 0,75; площадь под ROC-кривой составляет 0,79 (95% ДИ = 0,64–0,93); $p=0,002$ (рис. 4).

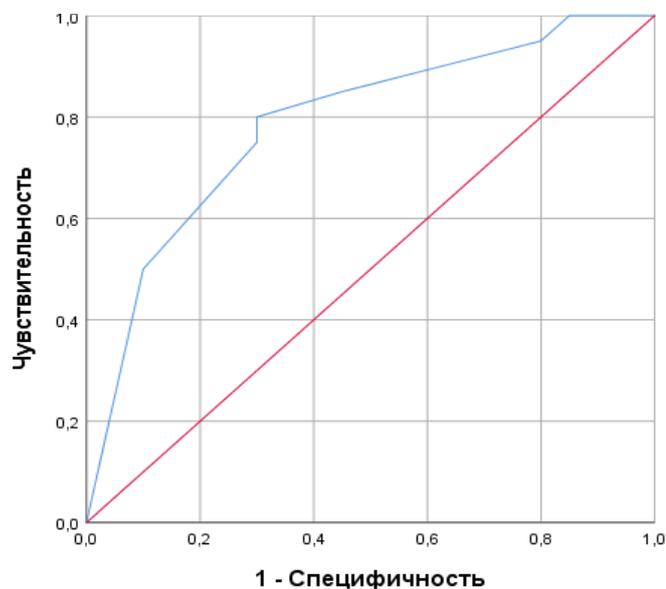


Рисунок 4. ROC-анализ информативности разработанной модели, позволяющей определить вероятность развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста по значению коэффициента K

На основании полученных данных нами разработана программа для ЭВМ – «Программа для оценки вероятности развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста» [39].

Программа предназначена для оценки риска развития тяжелой пневмонии у пациентов призывного возраста при COVID-19. Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных о носительстве полиморфизма гена интерлейкина-10 (*IL10 G1082A*) и полиморфизма гена металлопротеиназы-12 (*MMP12 A82G*). Вывод результата также осуществляется в проекции пользовательского окна, включает оценку вероятности развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста: при высокой вероятности загорается красное окно, при низкой – зеленое окно.

Программа носит прикладной характер, она позволяет оценить вероятность развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста на основе учета генетических факторов (полиморфизм генов *IL10 (G1082A)*, *MMP12 (A82G)*), что позволит не только своевременно стратифицировать группы риска по тяжелому течению заболевания, но и избирать персонализированную тактику ведения таких пациентов [39].

Для увеличения информативности прогнозирования тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста использовался многослойный перцептрон. Для создания модели прогноза была выбрана процедура многослойного перцептрона, которая позволяет создать прогностическую модель развития интересующего события (зависимая переменная) на основании значений переменных-предикторов (независимых переменных). Многослойный перцептрон относится к сетям прямого распространения. Суть работы подобных сетей заключается в том, что при анализе данных входной сигнал распространяется в них постепенно, от слоя к слою, общий результат формируется как результат разности между ответами, полученными от каждого слоя в процессе анализа. Чем больше слоев в сети, тем выше точность. Число входных нейронов составило 15 единиц, в качестве входных нейронов выступали полиморфизмы генов, имевшие

статистически значимые различия при сравнении групп исследования. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 4 и 3 соответственно, и позволяющее при этом максимально эффективно прогнозировать интересующий исход (тяжелое течение пневмонии при SARS-CoV-2). Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных объектов в обоих скрытых слоях использовалась сигмоидная функция активации. В качестве функции активации в выходном слое также выступал сигмоид, так как данная функция определена для действительных переменных и переводит их в диапазон (0; 1), что соответствует исходному дизайну исследования. В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 1 целевую (зависимую) переменную (тяжелая пневмония при COVID-19-инфекции «есть/нет»).

Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 5.

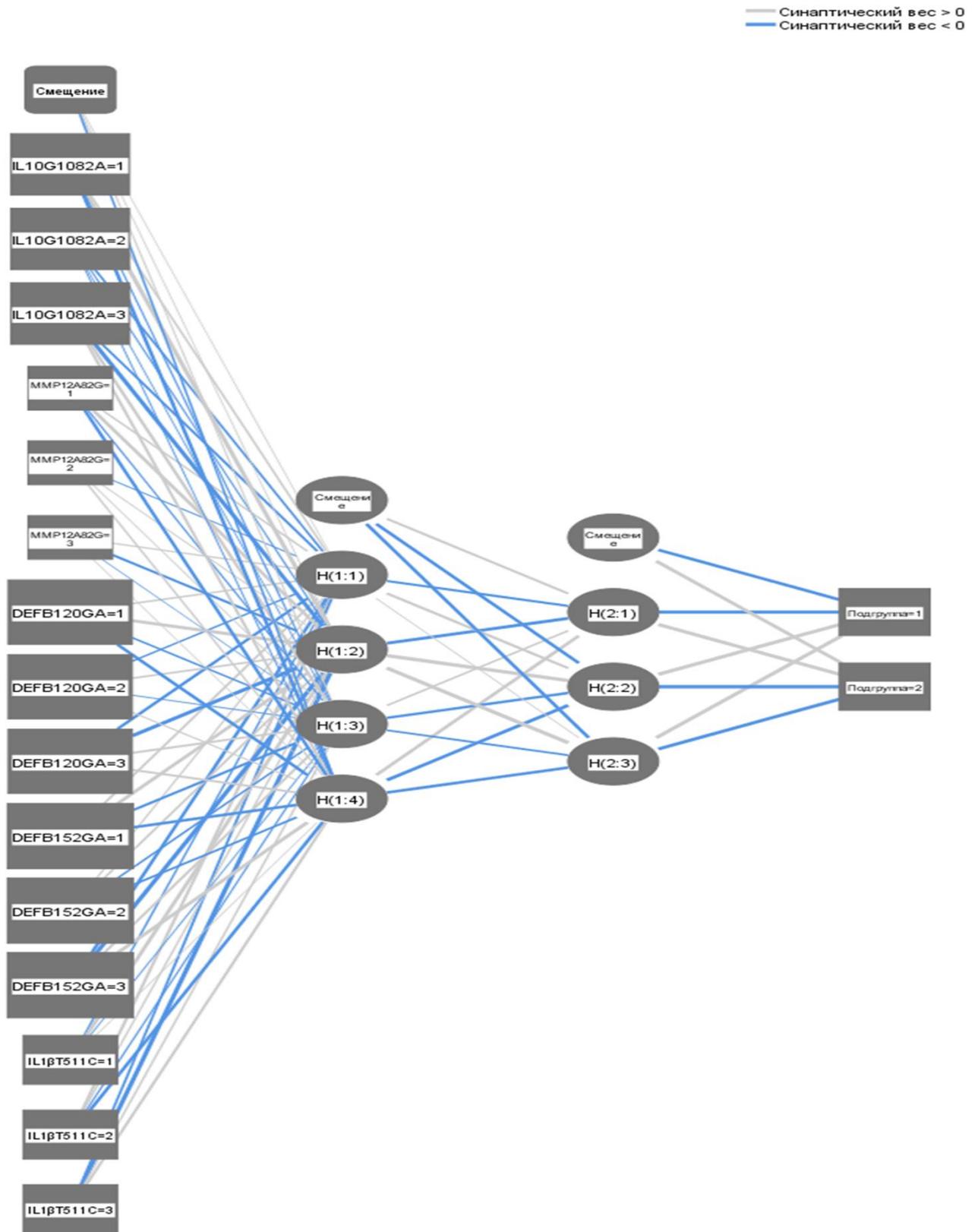


Рисунок 5. Структура многослойного перцептрона, позволяющего прогнозировать развитие тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста

При определении важности независимых переменных отмечена следующая градация: полиморфизм генов SNP генов *DEFB1* (G52A), *IL10* (G1082A), *DEFB1* (G20A), *MMP12* (A82G), *IL1 β* (T511C), (рис. 6).

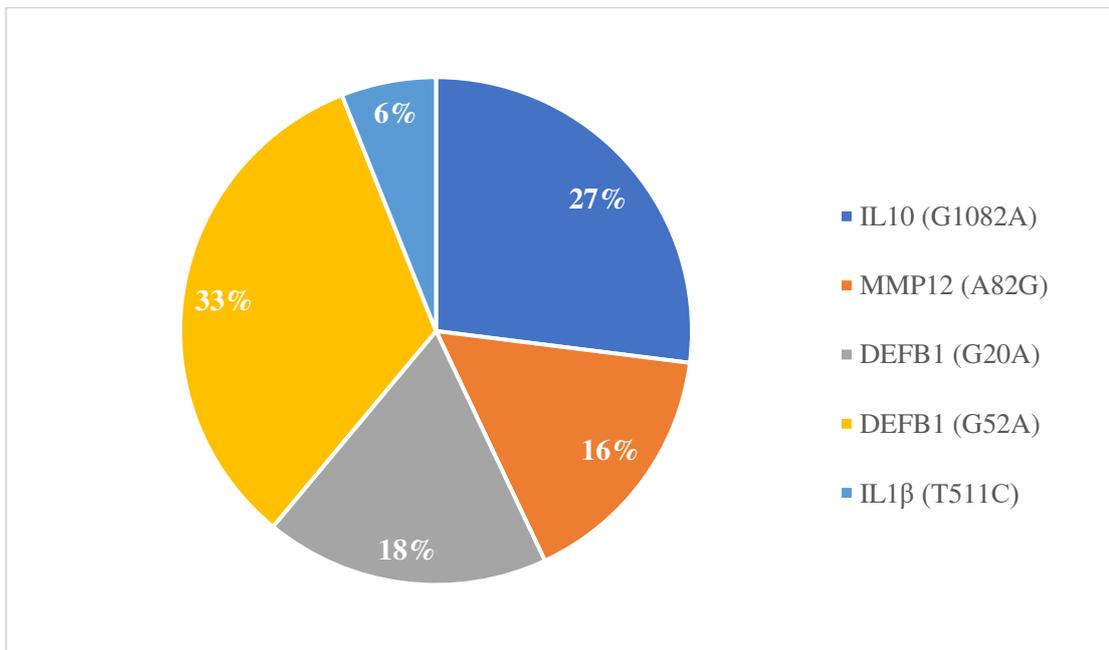


Рисунок 6. Важность независимых переменных в структуре нейронной сети

Для определения прогностической ценности разработанной нейронной сети использовали ROC-анализ (рис. 7).

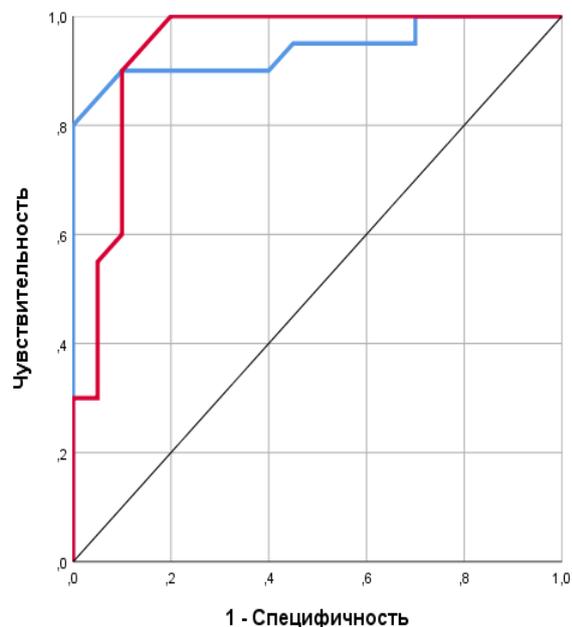


Рисунок 7. ROC-анализ информативности нейронной сети, позволяющей оценить вероятность развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста

Таким образом, полученная нейронная сеть обладает достаточной информативностью в оценке риска развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста: чувствительность прогностической модели составляет 95%, специфичность – 90%, процент неверных предсказаний – 10% (AUC = 0,939; Sp = 0,95; Se = 0,90; p<0,001).

Нами еще раз подтверждается прогностическая ценность определения полиморфизма гена *DEFB1-52(G>A)*, гена *IL10-1082(G>A)*, гена *DEFB1-20(G>A)*, гена *MMP12-82(A>G)* и гена *IL1 β -511(T>C)* в прогнозировании развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность внебольничных пневмоний на современном этапе развития гражданской и военной медицины определяется высоким уровнем заболеваемости среди пациентов призывного возраста, тяжестью клинического течения, длительной утратой трудоспособности, склонностью к эпидемическому распространению и увеличивающимися летальными исходами на фоне эпидемий [2, 36, 52, 53, 54].

Пневмония является одним из наиболее характерных примеров острого воспалительного ответа, задействующий большое количество иммунных процессов, которые могут быть генетически детерминированы с одной стороны, и состояние которых можно оценить по изменению концентрации ассоциированных с ними биомаркеров и использовать в практических целях, с другой стороны [82].

Военный призыв является мощным стрессорным фактором, который может приводить к развитию синдрома хронического адаптационного перенапряжения, и, как следствие, к дисбалансу различных систем организма, в том числе и иммунной системы [40].

В связи с чем мы посчитали чрезвычайно актуальным изучить при ВП у лиц призывного возраста состояние некоторых иммунных реакций адаптивного и врожденного иммунитета, лежащих в основе воспаления, оценить их изменение в зависимости от тяжести течения патологического процесса, а также генетически детерминированную индивидуализацию данных реакций по наличию ассоциаций с заболеванием и/или тяжестью и полиморфизмом генов иммунорегуляторных молекул и молекул, которые могут быть участниками воспаления, в том числе в легочной ткани (ММР-12). Немаловажно, что данные показатели мы оценивали наряду с общеизвестными маркерами воспаления, используемыми широко в клинической практике при ВП, такими как СРБ и ПКТ. Кроме того, мы предприняли попытку оценить роль кортизола в механизмах воспаления, в том числе при

COVID-19-инфекции, учитывая предшествующие противоречивые данные о его изменениях у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [66, 114, 125].

В дизайне исследования нами был применен сравнительный подход для объективизации полученных выводов, так как в качестве «запускающего» патологический процесс стрессора (внебольничной пневмонии) рассматривались разные этиологические вирусы с разной степенью вирулентности: вирус SARS-Cov-2 и негриппозные острые респираторные вирусы.

Известно, что оценка тяжести ВП имеет существенное значение для определения условий оказания медицинской помощи, выявления показаний для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), определения прогноза заболевания [49]. При этом несвоевременная госпитализации в ОРИТ больных с ВП существенно ухудшает результаты лечения, увеличивает вероятность неблагоприятных исходов и сопровождается повышенной смертностью [137].

С целью выбора места лечения пациента с ВП, объема диагностических и лечебных процедур, определения прогноза и тяжести течения заболевания применяется шкально-балльный подход, позволяющий повысить диагностическую и лечебную эффективность на разных этапах оказания медицинской помощи пациентам с пневмонией [19].

В клинической практике наиболее изученными для оценки прогноза при ВП являются следующие шкалы: индекса тяжести пневмонии (PSI) [59], CURB-65/CRB-65 [80, 99], SMART-COP [174], SCAPE score [104]. Амбулаторным пациентам с ВП для оценки прогноза и выбора места лечения рекомендуется использовать шкалу CURB-65/CRB-65, госпитализированным пациентам для оценки прогноза – аналогичную шкалу или применять индекс тяжести пневмонии (шкалу PSI), а с целью определения показаний для госпитализации в ОРИТ – шкалу SMART-COP [19].

Несмотря на разнообразие шкал, большинство из них имеют очевидные ограничения: они предназначены преимущественно для определения прогноза неблагоприятного исхода при ВП и часто не служат инструментом для оценки

степени тяжести пневмонии [50]. Кроме того, очевидно, что даже имеющаяся потребность госпитализации в ОРИТ и проведения интенсивной терапии при данной патологии, по результатам оценивания прогностической шкалы, не всегда равнозначна риску летального исхода.

В последние годы активно ведется поиск дополнительных маркеров тяжелого течения пневмонии, которые могли бы использоваться для прогноза в разных возрастных и социальных группах пациентов, и с этой целью могут более широко использоваться цитокины, так как они являются активными участниками воспалительных реакций, реализующихся при встрече макроорганизма с инфекционным агентом и направленными на элиминацию патогена.

Однако в период наблюдения за COVID-19-инфекцией показано, что уровни биомаркеров, таких как матриксные металлопротеиназы, цитокины и хемокины, могут значительно варьировать в зависимости от сроков заболевания, приема иммуномодулирующих препаратов или наличия коморбидной патологии пациента [37].

Следовательно, участие матриксных металлопротеиназ, цитокинов, гормонов «стресса» в механизмах воспаления, возможность использования их в качестве потенциальных биомаркеров тяжести ВП остается до конца неопределённой, что актуализирует наше исследование.

Известно, что инициация иммунной реакции на размножение патогенных бактерий при пневмонии связана с резидентными клетками бронхов и альвеол (фибробластами, эпителиальными клетками, клетками гладкой мускулатуры и др.), в том числе с тканевыми (альвеолярными) макрофагами. Молекулы, служащие активаторами на первом этапе иммунного ответа, объединяют в группы молекулярных паттернов, связанных с патогенами (PAMPs — pathogen-associated molecular patterns), и молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMPs — damage-associated molecular patterns). Они связываются с рецепторами семейств TLR, NLR (NOD-like receptors), а также с другими паттерн-распознающими рецепторами, которые присутствуют практически на всех клетках организма и вызывают продукцию хемокинов и провоспалительных цитокинов [197].

Клетки бронхиального эпителия, а также альвеолоциты 2-го типа содержат рецепторы семейства TLR к PAMP и DAMP, их активация запускает ряд внутриклеточных каскадов, приводящих к продукции цитокинов и хемокинов [126].

Рецепторы семейства TLR вызывают активацию классических провоспалительных сигнальных каскадов, что приводит к экспрессии основных цитокинов воспаления: IL-1 β и 12, TNF α и ряда хемокинов [75].

При распознавании PAMPs и DAMPs соответствующими паттерн-распознающими рецепторами все клетки организма участвуют в развитии провоспалительных реакций врожденного иммунитета: например, клетки эпителия бронхов секретируют ряд противомикробных пептидов, таких как дефензины, кателицидины, лизоцим, лактоферрин [120].

Через толл-рецепторы происходит запуск противовоспалительных сигналов, что вызывает усиление экспрессии противовоспалительных интерлейкинов (IL-10, IL-4, IL-13) и других регуляторных молекул, необходимых для купирования воспалительного процесса [183].

На первом этапе нашей работы мы оценили содержание маркеров воспалительной реакции (IL-1 β , TNF- α , IL-10, DEFB1, СРБ, ПКТ) у пациентов при ВП в зависимости от тяжести патологического процесса и от этиологического агента. Благодаря чему удалось обнаружить, что уровни исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов, DEFB1, СРБ, ПКТ демонстрировали не только статистически значимые отличия с группой контроля, но были у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией выше аналогичных показателей группы сравнения (с вирусно-бактериальной ВП, не ассоциированной с гриппом и вирусом SARS-CoV-2).

Схожие данные по уровням провоспалительных цитокинов и уровню IL-10 у пациентов при COVID-19-инфекции были получены многими исследователями, причем такой критерий, как значимое увеличение IL-10, рассматривался как прогностическая мера тяжести и риска летального исхода [44].

При COVID-19-инфекции повышение уровня противовоспалительных цитокинов IL-10 объясняется сохранением баланса про- и противовоспалительных цитокинов в крови и/или развитием иммунного дисбаланса, иммунопаралича [32, 154].

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 имеет 73% гомологии с SARS-CoV. Подобно SARS-CoV, патогенез пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, вероятно, протекает в две фазы: во-первых, вирусная фаза характеризуется репликацией вируса, приводящей к прямому вирус-опосредованному повреждению тканей. Степень этого повреждения определяет патогенез вторичной фазы, которая характеризуется привлечением эффекторных иммунных клеток, вызывающих местную и системную воспалительную реакцию, которая может сохраняться даже после устранения вируса. Развитие легочных заболеваний связано с избыточной проницаемостью сосудов, приводящей к отложению микротромбов и повышению проницаемости сосудов, в дополнение к ряду системных симптомов. Хотя было выявлено несколько факторов риска тяжелой COVID-19-инфекции, патофизиологические основы, которые способствуют тяжелому течению заболевания, до конца не изучены [44, 183].

Отмечено, что врожденные иммунные реакции модулируются инфекцией SARS-CoV-2. Избыточное выделение провоспалительных цитокинов вместе с лимфопенией, дисфункцией лимфоцитов и гранулоцитарными и моноцитарными аномалиями являются важными отличительными признаками патогенеза тяжелой формы COVID-19. Более того, аномальные нейтрофилы, как с точки зрения фенотипа, так и функциональности, влияют на тяжесть инфекций SARS-CoV-2. Также обнаружено, что дисфункция моноцитов и макрофагов (определяемая профилями экспрессии HLA-DR и FCN1 (фиколин 1) и SPP1 (секретируемый фосфопротеин 1) влияет на тяжесть COVID-19. С тяжестью заболевания были связаны значимые увеличения концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов. Наконец, отсутствие противовирусного ответа, опосредованного интерфероном (IFN (типы I и III) в начале заболевания, могут повышать риск инфицирования [187].

Неспособность обеспечить своевременный и эффективный иммунный ответ против SARS-CoV-2 зависит от:

- вирусной нагрузки (точный вклад вирусной нагрузки в течение заболевания установить трудно, и до сих пор неясно, насколько это влияет на исход инфекции);
- дефектов реакции на IFN I типа (своевременная выработка IFN I типа клетками-хозяевами имеет решающее значение для ограничения репликации вируса и укрепления противовирусного иммунитета);
- несбалансированного адаптивного иммунитета за счет снижения количества DC и глубокой Т-клеточной лимфопении, вызванных секвестрацией Т-клеток в тканях или апоптозом Т-клеток в результате действия увеличения провоспалительных цитокинов и снижения противовоспалительных цитокинов (часто встречаются у тяжелых пациентов и могут способствовать дефектному Т-клеточно-опосредованному клиренсу вируса).

Было показано, что дефекты иммунных реакций 1-го типа и избыточный иммунитет 2-го типа коррелируют с тяжелым течением COVID-19, что позволяет предположить, что неадаптированный адаптивный иммунный ответ на вирус также может приводить к задержке выведения вируса и прогрессированию заболевания [183].

Тяжелая пневмония сопровождается более сильным воспалением из-за индуцированного иммунного ответа. Установлено, что повышенное количество лейкоцитов и увеличение уровней цитокинов, хемокинов в крови наблюдаются у пациентов, инфицированных вирусами. Уровни провоспалительных цитокинов, в том числе и IL10, выше у пациентов с тяжелым течением пневмоний, что согласуется с результатами, полученными в процессе наших изысканий [128].

При этом в доступной нам литературе не встретились работы, где бы рассматривались показатели врожденного иммунитета при COVID-19-инфекции у призывников в качестве потенциальных маркеров воспаления. В связи с чем мы посчитали важным изучить некоторые показатели системы врождённого иммунитета.

Считается, что антимикробные пептиды являются эффекторами врожденного иммунитета благодаря их антибиотической активности и прямому уничтожению микроорганизмов [146]. Одним из наиболее широко экспрессируемых классов антимикробных пептидов человека являются дефензины [121].

Площадь поверхности легкого составляет более 50 м², состоит из эпителиальных монослоев, которые покрывают верхние и нижние дыхательные пути, а также легочные альвеолы. Крупные поверхности эпителия постоянно подвергаются воздействию частиц, загрязняющих веществ, микробов, вирусов. Различные подмножества легочного эпителия обладают своими уникальными противомикробными и противовирусными механизмами [139, 146].

Однако патогены разработали множество приспособлений, позволяющих избежать различных механизмов резистентности эпителия. Уничтожение вторгшегося патогена является наиболее эффективной стратегией, однако основная цель эпителия – пережить инфекцию. Чтобы избежать ненужного воспалительного повреждения, которое может быть неизбежным следствием уничтожения патогена, эпителий хозяина переносит симбионтные микробы или колонизирующие патогены, которые присутствуют в более высокой плотности, особенно в верхних дыхательных путях [191].

Для поддержания статуса колонизации этими патогенами требуется соответствующий уровень активного эпителиального иммунитета. Любое нарушение эпителиального иммунитета может привести к инфекции, вызванной колонизирующими патогенными микроорганизмами, как это наблюдается, например, при гриппозной инфекции. Повышенная восприимчивость к гриппу обусловлена множеством механизмов, включая повреждение эпителиального барьера, повышенное микронутриентное питание из-за гибели клеток и снижение содержания сурфактантных белков. Другие колонизирующие патогены, демонстрируют сходные механизмы заражения после гриппа [146]. Например, *K. pneumoniae* в легких часто вызывает очень ограниченную раннюю воспалительную реакцию, и она успешно распространяется по органам, прежде чем вызвать устойчивую воспалительную реакцию. Таким образом, при контакте

макроорганизма с патогеном происходит значительное повышение уровня антимикробных пептидов, в том числе и DEFБ1 [146].

Анализируя содержание DEFБ1 в сыворотке крови, отмечено его изменение у больных при COVID-19–инфекции по сопоставлению с группой ОРИ и группой контроля. Изменение уровня DEFБ1 в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии также характеризуется его повышением в 1,7 раза в группе с тяжелым течением на фоне COVID-19–инфекции и в 1,2 раза у больных с ОРИ.

Следующий этап нашей работы – изучение уровня матриксных металлопротеиназ (ММП, MMPs). Интерес к ММП был обоснован тем, что хотя эти ферменты и не являются цитокинами, но непосредственно связаны с иммунными процессами, а их концентрация коррелирует с выраженностью воспаления. С другой стороны, доказана роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы.

MMPs представляют собой семейство протеиназ, которые участвуют в деградации белков экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ). Они ответственны не только за деградацию ЕСМ, но и за выделение белков клеточной мембраны. Кроме того, они способны перерабатывать и расщеплять различные биоактивные медиаторы, такие как факторы роста, цитокины и хемокины.

Наиболее изученными в семействе ММП являются ферменты ММП-2 и ММП-9 [35].

ММП-12 (макрофагальная эластаза) представляет собой секретируемый профермент с массой 54 кДа. Доказана роль ММП-12 в остром аллергенчувствительном провоспалительном и хроническом ремоделировании дыхательных путей в легких. Кроме того, показано, что многие типы клеток, которые участвуют в развитии патологии бронхолегочной системы, секретируют различные типы MMPs, включая ММП-12, которые продуцируются в основном макрофагами [148].

В нашей работе мы зафиксировали, что в сыворотке крови содержание ММП-12 в основной группе было выше в 3,6 раза по сопоставлению с аналогичным

значением группы контроля и в 1,7 раза по сравнению с группой внебольничных пневмоний на фоне ОРВИ. Рассматривая содержание MMP-12 у пациентов с внебольничными пневмониями в зависимости от тяжести течения, отмечено его увеличение в группах с тяжелой пневмонией независимо от этиологического фактора. Кроме того, зафиксировано, что у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19 инфекции уровень MMP-12 оказался выше в 1,8 раза по сопоставлению с тяжелой пневмонией на фоне ОРВИ негриппозной этиологии ($p < 0,001$).

Данный факт закономерен, так как при тяжелом течении бронхиальной астмы и ХОБЛ установлено значимое увеличение уровня MMP-12 [71, 165].

Эластические волокна являются одними из основных компонентов ЕСМ легочной паренхимы и дыхательных путей. Показано, что при астме с летальным исходом эластические волокна повреждаются в крупных дыхательных путях, содержание эластических волокон снижается на субэпителиальном и альвеолярном уровнях прикрепления. Отмечена положительная корреляция между показателем плотности эластических волокон и повышенной экспрессией MMP-12 в гладкомышечных клетках дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, включая случаи со смертельным исходом. Кроме того, фрагменты деградации эластина, в частности фрагмент повторяющейся последовательности, генерируемый MMP-12, действуют как хемоаттрактант для моноцитов и фибробластов *in vitro*, а также зафиксирован аутоиммунный ответ на фрагменты эластина. Наблюдались взаимодействия между эластазой нейтрофилов (NE) и протеолитическими системами MMP-12, каждая из которых усиливает разрушающую способность другой: MMP-12 может разрушать ингибитор сериновой протеазы, а $\alpha 1$ -антитрипсин и NE могут разрушать тканевой ингибитор MMP, а именно TIMP-1, что приводит к протеолитической активации про-MMP-12 [148].

Кроме того, рядом исследований показана возможность использования матриксных металлопротеиназ в качестве биомаркеров воспаления при ВП. Так, определение у больных MMP-8 в качестве биомаркера воспаления для диагностики

бактериальной этиологии внебольничной пневмонии продемонстрировало высокую прогностическую ценность по сравнению с использованием для этой же цели прокальцитонина [145].

Наряду с этим, при новой коронавирусной инфекции MMP-2 и MMP-9 могут рассматриваться как биомаркеры тяжести инфекционного процесса, ассоциированными с высоким риском летального исхода COVID-19, более того у пожилых пациентов могут рассматриваться в качестве ранних предикторов нейро-COVID-19 [94, 149].

К настоящему моменту показано, что острые воспалительные процессы являются мощными стрессовыми факторами, индуцирующими развитие в организме целого комплекса метаболических изменений, в которые неизбежно вовлекается гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы, поэтому прогностическую ценность при ВП могут иметь концентрация гормонов [29], кортизола [68].

Kanczkowski W. и соавторы (2022) показали, что концентрации кортизола в плазме у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 были ниже, чем у пациентов в критическом состоянии без COVID-19 [61].

Исследованиями Т. Тап с соавторами (2020) продемонстрированы противоположные результаты: концентрации кортизола у пациентов с COVID-19 были значительно выше, чем среди обследованных в случае отсутствия COVID-19-инфекции. Медиана выживаемости при этом была значительно ниже у пациентов с концентрацией кортизола более 744 нмоль/л. Однако авторы исследования отмечают, что кортизол в сыворотке не используется в повседневной клинической практике в качестве прогностического биомаркера при внебольничной пневмонии, в основном, из-за присущей ему межиндивидуальной изменчивости динамики в ответ на стресс [68].

Большинство исследователей считают, что в случае развития критических состояний при атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, реакция надпочечников на стресс подавляется, что приводит к развитию относительной недостаточности коры надпочечников [66, 114, 125].

Учитывая противоречивые результаты по содержанию кортизола у больных при тяжелой ВП, в том числе у пациентов с COVID-19–инфекцией [65, 95, 96], нами включено в дизайн исследования определение этого гормона у всех исследуемых. Особый интерес представляла группа больных с новой коронавирусной инфекцией, так как для вируса SARS-CoV продемонстрирован феномен «глюкокортикоидной недостаточности критически тяжелого больного» в связи с тем, что противовирусные антитела к SARS-CoV приобретают способность перекрестно инактивировать АКТГ, ограничивая реакцию на стресс хозяина и препятствуя способности АКТГ стимулировать секрецию кортикостероидов [1, 51]. Кроме того, описан феномен антигенной мимикрии вируса SARS-CoV (на 95% гомологичен новому коронавирусу) с АКТГ, определяющий снижение выброса кортизола [196].

В результате анализа уровня кортизола у пациентов, ранее не получавших глюкокортикоиды в программах терапии ОРИ/ВП, нами установлено, что его содержание отличалось не только от здоровых лиц, но и демонстрировало статистически значимые различия в зависимости от тяжести пневмонии (был выше у пациентов при тяжелой пневмонии). При этом уровень кортизола в сыворотке крови не зависел от этиологии заболевания: и при ВП, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2, и у пациентов группы сравнения его концентрация не демонстрировала статистических отличий ($p > 0,05$).

Как можно объяснить полученные нами результаты? Мы полагаем, что когорта наших пациентов – лиц призывного возраста, не имеющих коморбидных состояний и продемонстрировавших в нашем исследовании увеличение выработки кортизола при нарастании тяжести патологического процесса (тяжелая ВП – максимальные уровни кортизола), находилась в первой стадии острого стресса с формированием компенсаторно-адаптивных реакций на действие стрессора, независимо от этиологии, и активацией иммунных реакций, направленных на ограничение дальнейшего развития патологических изменений и нарушений гомеостаза [33].

Несмотря на то, что этиологический фактор, как стрессор, не влиял на уровень кортизола у наших больных, несмотря на представленные выше данные о

возможности ингибирования выработки кортизола у больных при COVID-19-инфекции, интересные взаимосвязи продемонстрировал проведенный корреляционный анализ. У больных при COVID-19-инфекции обнаружена заметной и высокой силы достоверная связь между такими участниками воспалительной реакции, как IL-1 β , IL-10, TNF α , MMP12, DEF β 1, в отличие от группы сравнения. В основной и группе сравнения показаны взаимосвязи между кортизолом и такими биомаркерами воспаления, как СРБ, ПКТ.

Полученные нами результаты, касающиеся содержания кортизола в исследуемой когорте пациентов, можно объяснить и тем, что в дизайн нашего исследования не включались пациенты с крайне тяжелыми клиническими ситуациями, у которых можно было прогнозировать феномен «глюкокортикоидной недостаточности критически тяжелого больного».

Пандемия COVID-19-инфекции обусловила большой научный интерес, посвященный изучению роли генетического полиморфизма различных белков, в том числе участвующих в патогенетических механизмах осложненного течения вирусных заболеваний.

Известно, что заболеваемость COVID-19 значительно различалась между странами и континентами. До сих пор этому наблюдению не было четкого объяснения. Эпидемиологические исследования продемонстрировали большое различие в показателях инфицирования и смертности между мужчинами и женщинами. Это может быть связано с гендерным различием полиморфизма генов, сцепленных с X-хромосомой, которые играют важную роль в иммунном ответе. Кроме того, заболевание имело разную степень тяжести: от бессимптомного течения и легких симптомов до опасного для жизни состояния, требующего госпитализации в отделение интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких. С тяжестью COVID-19 связано несколько факторов, таких как пожилой возраст, множественные коморбидные заболевания, курение, гиперхолестеринемия и др. Однако наблюдались тяжелые заболевания и у пациентов, не имеющих вышеуказанных факторов риска. Тяжелые формы COVID-19 регистрировались и среди детей, включая младенческий возраст.

В связи с этим представляется актуальным сфокусировать проблему на генетических факторах, таких как носительство однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), способных влиять на восприимчивость к инфекции и вариабельность тяжести заболевания [15, 128].

При анализе полученных данных о результатах генотипирования в 98 странах, показана зависимость между частотой встречаемости полиморфизмов генов *HLA-B* и генов цитокинов (*IL-6*, *IL-10*, *IL-12B*) с показателями уровня смертности от COVID-19 в этих странах. В частности, установлена зависимость между частотой носительства полиморфизма генов *IL-6(174C)*, *IL-10(592C)*, *IL-10(819C)*, *IL-10(1082G)*, *IL-12(1188A)* и летальностью [161].

Установлено, что в пределах промоторной области, контролирующей транскрипцию гена *IL-10*, расположены три однонуклеотидных полиморфизма в позициях *1082 (от G до A)*, *819 (от C до T)* и *592 (от C до A)*, которые, как было показано, влияют на экспрессию *IL-10* и могут быть связаны с тяжелым течением и высоким уровнем летальности [17].

Следующим этапом нашего исследования мы определили частоту носительства генетического полиморфизма некоторых молекул иммунного ответа, в частности – частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма генов *IL-1β (T511C)*, *TNFα (G308A)*, *IL-10 (G1082A)*, *DEFB1 (G20A)*, *DEFB1 (G52A)*, *MMP12 (A82G)* и анализ возможного их влияния на уровень рассматриваемых лабораторных показателей у практически здоровых резидентов и пациентов с внебольничными пневмониями развившимися на фоне COVID-19 инфекции и ОРВИ негриппозной этиологии [27].

Исследуя встречаемость аллелей и генотипов генов *DEFB1 (G20A)*, *DEFB1 (G52A)* у больных с развитием внебольничных пневмоний, нами установлено преобладание аллелей А и гомозиготных генотипов *-20A/A* и *-52A/A* полиморфных маркеров *G20A* и *(G52A)* гена *DEFB1* у пациентов с развитием тяжелой пневмонии на фоне COVID-19–инфекции, что может свидетельствовать о их влиянии на неблагоприятное течение воспалительного процесса и высокий риск развития тяжелой пневмонии у пациентов призывного возраста.

Ген DEFB1 расположен в хромосоме 8p22 и состоит из двух экзонов. Первый экзон кодирует богатую лейцином последовательность –Pro и сигнал. Второй экзон кодирует зрелый пептид. Полиморфизмы этого гена могут встречаться в разных участках 50 некодирующих областей первого экзона, включая *G52A (rs1799946)*, *C44G (rs1800972)* и *G20A (rs11362)* [102, 123].

При исследованиях частоты носительства SNP гена DEFB1 у пациентов выявлено значительное преобладание генотипа *GG DEFB1 –20G/A* по сравнению с контрольной группой, а также аллеля G, который увеличивал вероятность возникновения патологии примерно в 60 раз. Однако в контрольной группе авторы продемонстрировали, что генотип *AA* и аллель *A* SNP *DEFB1 –20G/A* встречались чаще и считались протективными [101, 102].

В нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного летального случая в исходе тяжелых пневмоний. Кроме того, при оценке изменений в легких с использованием данных КТ по визуальной шкале, площадь поражения легочной ткани среди пациентов призывного возраста не превышала значений КТ–2, что также может говорить о низкой вероятности летальных исходов даже в случае развития тяжелой ВП среди носителей *A* аллелей и гомозиготных генотипов *A/A* полиморфных маркеров *G20A* и (*G52A*) гена *DEFB1*. Но это суждение нуждается в подтверждении на соответствующих выборках пациентов.

Вирусная инфекция также может индуцировать экспрессию дефензина. Например, риновирус человека индуцирует DEFB2 в первичных культурах эпителиальных клеток человека. Хотя DEFB2 не оказывает прямого противовирусного действия на вирус, у людей, инфицированных риновирусом человека, наблюдались повышенные уровни DEFB2 при промывании носа, что позволяет предположить релевантность результатов *in vitro* физиологическим. При внутривенном инфицировании культивируемых мононуклеарных клеток периферической крови экспрессия DEFB1 увеличивается в моноцитах и дендритных клетках. Многие вирусные патогены индуцируют экспрессию DEF в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей, что может играть важную роль в иницировании противовирусного ответа [121].

Иммуномодулирующая активность дефензинов также наблюдалась в исследованиях вирусного патогенеза *in vivo*. Снижение выживаемости мышей с нокаутом DEFB1, инфицированных вирусом, коррелировало с повышенной инфильтрацией иммунных клеток и периваскулярным отеком по сравнению с контрольными мышами. Эквивалентные вирусные нагрузки в легких мышей обоих генотипов позволяют предположить, что основным эффектом в этой модели является иммуномодулирующий, а не непосредственно противовирусный. Мыши, инфицированные коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом и получавшие лечение, продемонстрировали снижение патологии легких и увеличение выживаемости по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения. Зафиксировано, что лечение приводило не к снижению титров вируса, а скорее к более раннему увеличению цитокинов. Также терапия не оказывала прямого влияния на коронавирусную инфекцию с тяжелым острым респираторным синдромом *in vitro*. Оба исследования являются примерами косвенного воздействия дефензинов на вирусный патогенез, однако необходимы дальнейшие исследования чтобы понять, какая из иммуномодулирующих или других активностей дефензинов, преобладает *in vivo* [121]. Большая часть нашего понимания противовирусной активности дефензина основана на анализах *in vitro*, в которых очищенный дефензин смешивают с вирусами, бактериями или клетками млекопитающих. Однако это не дает точного представления о том, что происходит *in vivo*. Необходимо уделять больше внимания элементам естественно секретируемых дефензинов, их комбинациям, которые встречаются в определенных анатомических локализациях, и взаимодействию между дефензинами и окружающей средой, которые могут изменять их активность [121].

Таким образом, дефензины играют решающую роль в реакции хозяина на инфекцию, непосредственно взаимодействуя с вирусом путем модуляции врожденных и адаптивных иммунных реакций. Хотя дефензины широко изучены, многие вопросы их участия в иммунопатогенезе и воспалении при пневмониях все еще остаются нерешенными.

Влияние полиморфизма гена *IL10* недостаточно отображено в механизмах развития внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста. Доказано, что IL-10 является ключевым регулятором иммунного ответа при вирусных инфекциях. Анализ структуры его рецепторной системы свидетельствует об идентичном с IFN- α и IFN- γ пути проведения (Jak-STAT) сигнала, кроме того, они активируют одни и те же транскрипционные факторы комплекса рецепторов 2-го типа, приводящие к экспрессии гена [16].

При анализе частоты распространенности полиморфизма (*G1082A*) гена *IL10* у пациентов в зависимости от тяжести течения внебольничных пневмоний отмечена значимая частота преобладания *A* аллели и *A/A* генотипа у пациентов как с COVID-19, так и с ОРВИ, осложненной тяжелой пневмонией, тогда как при сравнении частоты носительства изучаемого полиморфизма гена *IL10* между группами с тяжелым течением внебольничных пневмоний, такой значимости не отмечено ($p > 0,05$).

При определении носительства аллелей и генотипов гена *MMP12* (*A82G*) зафиксировано преобладание аллели *A* в группе с ОРВИ и *A/G* генотипа у пациентов с внебольничными пневмониями на фоне COVID-19 инфекции. При рассмотрении частоты распространенности SNP *MMP12* (*A82G*) у пациентов в зависимости от тяжести течения внебольничных пневмоний, зарегистрировано превалирование аллели *A* и *A/A* генотипа полиморфного маркера (*A82G*) гена *MMP12* у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сравнении как с группой контроля, так и с нетяжелым течением пневмонии, где отмечено более частое носительство гетерозиготного генотипа *A/G*. У пациентов с нетяжелым течением внебольничной пневмонии на фоне ОРВИ также преобладало носительство аллели *A* и *A/A* генотипа полиморфного маркера (*A82G*) гена *MMP12* в сравнении с группой контроля, тогда как у пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонии отсутствовала значимость различий с контролем в части носительства аллелей, и регистрировалось преобладание носительства *A/G* генотипа.

Полученные нами данные согласуются с исследованиями других авторов, в частности, в работах Tacheva T. с соавт. (2017-2018) показана прогностическая роль

промоторного полиморфизма *MMP12 A82G (rs2276109)* в развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в популяции Болгарии. Отмечено, что генотипы, содержащие по крайней мере один вариант аллеля G, встречались чаще в контрольной группе, чем у пациентов, что определяло снижение риска вышеуказанных заболеваний в 3,0 и 3,6 раза, соответственно. Таким образом, носительство генотипов, содержащих по крайней мере одну копию минорного аллеля *G rs2276109*, может иметь протективный эффект к развитию патологии бронхолегочной системы [148, 181].

При изучении влияние (*A82G*) *SNP MMP12* на продукцию MMP-12, отмечена уменьшения содержания данного фермента в сыворотке крови при носительстве генотипа G/G полиморфного маркера (*A82G*) гена *MMP12*. Экспрессия гена *MMP* регулируется многочисленными стимулирующими и подавляющими факторами, которые влияют на множество сигнальных путей. В частности, активатор транскрипционного фактора-1 (AP-1) играет ведущую роль в регуляции нескольких MMPs, включая MMP-12. На базальный и индуцируемый уровни экспрессии гена MMP также могут влиять генетические вариации, которые, в свою очередь, оказывают воздействие на развитие и/или прогрессирование заболевания. Установлено, что один из SNP, определенный в промоторной области MMP-12, переход A>G в позиции -82 (*MMP12-82A>G*), влияет на активность промотора, поскольку аллель A был связан с более высокой аффинностью связывания с AP-1 в исследованиях *in vitro*.

Таким образом, этот аллель приводил к более высокой промоторной активности по сравнению с менее распространенным аллелем G примерно в 1,2 раза [31, 148, 185].

Также показано, что у мышей с дефицитом металлоэластазы (*MMP-12-/-*) рекрутирование макрофагов в легких и эмфизема, вызванные длительным воздействием сигаретного дыма, были связаны с MMP-12. У мышей (*MMP-12-/-*) развивается менее тяжелое острое повреждение легких по сравнению с их аналогами дикого типа (*MMP-12+/+*), экспрессирующими нормальный уровень металлоэластазы. В той же группе исследователи сообщают о снижении уровня

провоспалительных цитокинов и хемокинов (например, MIP-1 α , MCP-1, TARC и IL-5), которые важны для привлечения воспалительных клеток в легкие [148].

Кроме того, выявлено, что экспрессия MMP-12 может модулироваться множеством факторов. Помимо более высокой аффинности к связыванию более распространенного аллеля А полиморфизма промотора *MMP12-82A>G*, было показано, что несколько цитокинов и факторов роста, участвующих в патогенезе астмы (интерлейкины, интерфероны, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор (TGF- β), фактор некроза опухоли (TNF- α), индуцируют связывание AP-1 с промоторами гена *MMP* и стимулируют экспрессию ферментов MMP. Обнаружено, что MMP-12 активирует MMP-2 и MMP-3 и расщепляет эластин, фибронектин, витронектин, гепаринсульфат и компоненты базальной мембраны, такие как коллаген IV типа и ламинин, что способствует проникновению макрофагов в поврежденную ткань [84].

Таким образом, MMPs представляют собой многофункциональные протеазы, которые протеолизуют компоненты ЕСМ с последующим высвобождением биоактивных фрагментов и белков, участвуют в удалении мембран, играют важную роль в процессинге хемокинов и изменяют статус активности других протеаз. В настоящее время новые протеомные методы начинают давать всестороннее представление о деградации субстрата *MMPs*. Поскольку *MMPs* имеют много общих субстратов *in vitro*, наиболее вероятно, что генетическая избыточность также существует *in vivo*. Тот факт, что мутанты с двойным нокаутом *MMPs* демонстрируют тяжелые фенотипы, подтверждает это предположение. *MMPs* интегрированы в сеть разнонаправленных коммуникаций внутри тканей и клеток как важные регуляторы клеточной пролиферации и дифференцировки, тканевого гомеостаза, иммунного ответа и ряда других процессов. Поскольку неконтролируемая активность *MMPs* может легко стать деструктивной и привести к нарушению гомеостаза, необходимо осуществлять их регулирование на разных уровнях посредством эпигенетического, транскрипционного и

посттранскрипционного контроля экспрессии генов, активации их проферментов и ингибирования их активности, что требует дальнейшего всестороннего изучения.

Модифицированная схема некоторых патогенетических механизмов развития внебольничных пневмоний при SARS-CoV-2, принимающих важное значение в развитии воспаления, представлена на рисунке 8.

В данной схеме важное значение, которое генетически детерминирует индивидуализацию иммунного сценария у больного с пневмонией и предопределяет его тяжелый клинический вариант, мы отводим полиморфным маркерам (*G1082A*) гена *IL10* и *MMP12* гена (*A82G*).

Эти же критерии: SNP *IL10* (*G1082>A*), *MMP12* (*A82G*) продемонстрировали на основании бинарной логистической регрессии свою статистическую значимость и включены в модель прогнозирования развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста [39].

Дополнительно выполнен нейросетевой анализ данных, который подтвердил прогностическую ценность определения полиморфизма генов *DEFB1* (*G52A*), *IL10* (*G1082A*), *DEFB1*(*G20A*), *MMP12* (*A82G*) и *IL1β* (*T511C*) в прогнозировании развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста.

При клиническом наблюдении за пациентами установлено, что все они выписаны из госпиталя с полным разрешением как клинических проявлений, так и изменений в легких при контрольных исследованиях КТ органов грудной клетки.

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

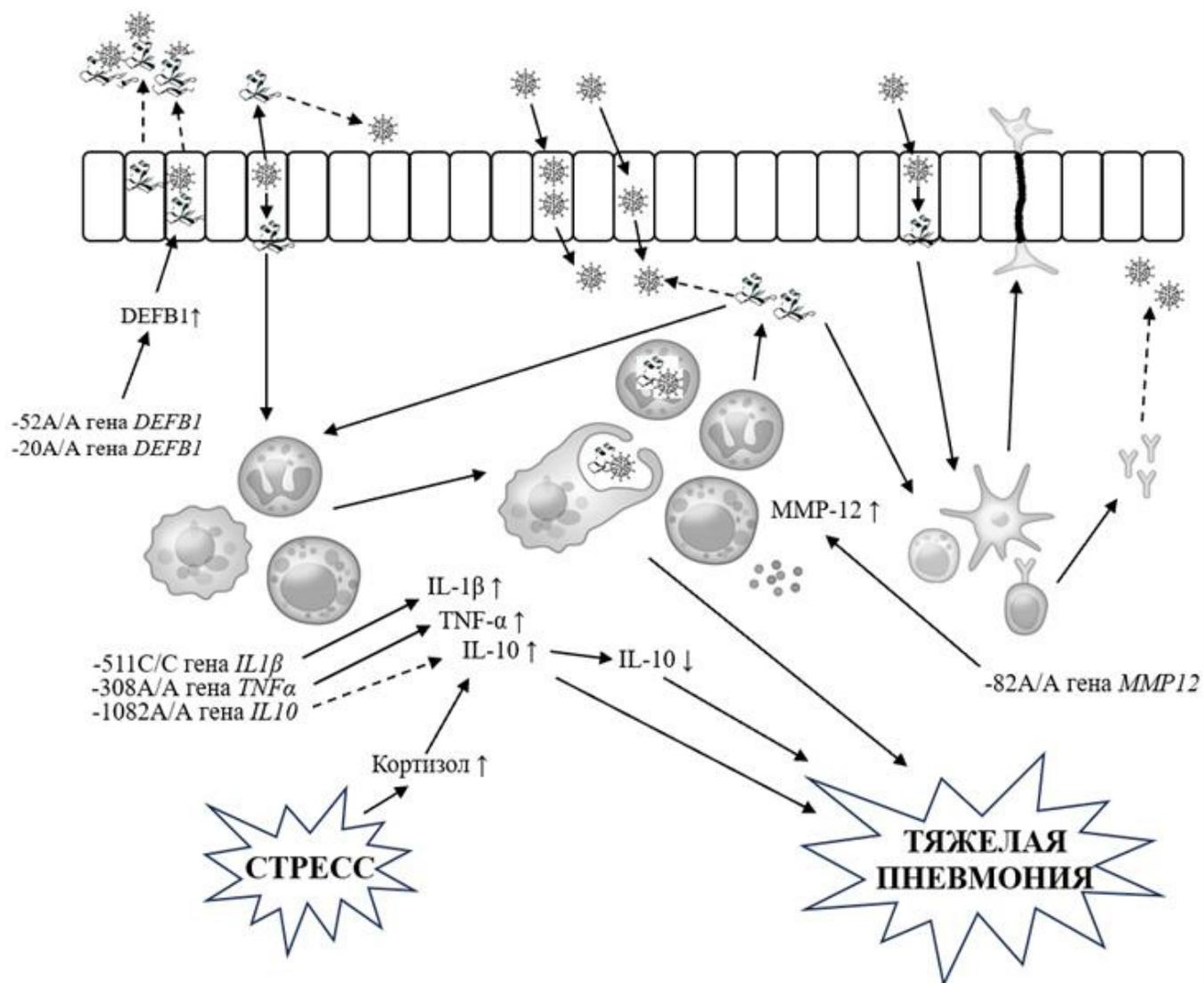


Рисунок 8. Модифицированная схема некоторых патогенетических механизмов развития тяжелой пневмонии при COVID-19-инфекции
 Примечание: —▶— иницирование; - - -▶- ингибирование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внебольничная пневмония по-прежнему занимает лидирующее положение среди болезней органов дыхания по причине высокой заболеваемости и смертности во всех возрастных и социальных группах населения, сохраняя свою чрезвычайную актуальность для военной медицины ввиду наибольшей подверженности военнослужащих заболеванию ВП.

Не имеющие тенденции к снижению показатели заболеваемости внебольничными пневмониями, даже при условии вакцинопрофилактики пневмококка как наиболее актуального этиологического агента ВП уязвимых контингентов (в т. ч. и военнослужащих), появление новых респираторных патогенов с высокой вирулентностью, их эндемический характер распространения не только актуализирует данную проблему для медицинской общественности, но и побуждает исследователей к поиску новых патогенетических механизмов развития тяжелых форм заболевания и потенциальных биомаркеров, которые могли бы быть использованы в качестве предиктора тяжести патологического процесса.

Исследования, проведенные в период циркуляции вируса SARS-Cov-2, продемонстрировали чрезвычайную значимость поиска универсальных биомаркеров инфекции, в результате которого удалось определить ряд лабораторных маркеров (прежде всего характеризующих воспалительную реакцию организма), связанных с высоким риском летального исхода при COVID-19 и на их ингибирование были направлены терапевтические воздействия (таргетные препараты, преимущественно из группы моноклональных антител).

С этих позиций нами предпринята попытка исследования молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития воспаления при внебольничных пневмониях у лиц молодого призывного возраста, что отражено в модифицированной схеме патогенеза и математической модели прогноза тяжелой пневмонии.

Научные исследования роли некоторых иммунорегуляторных генов и генов-участников воспалительной реакции (MMP-12, DEFB1), а также некоторых показателей гемостаза, иммунитета, гормонов стресса (кортизола) и их взаимосвязи в развитии тяжелого течения ВП различной этиологии выполнялись у 160 пациентов призывного возраста от 18 до 20 лет и у 86 практически здоровых резидентов аналогичного возраста.

При анализе патогенетической и прогностической роль генетически детерминированного воспалительного ответа, установлено, что предрасполагающим фактором течения тяжелой пневмонии при COVID-19 является носительство генотипов *-511C/C* гена *IL-1 β* , *-1082A/A* гена *IL-10*, *-20A/A* гена *DEFB1*, *-52A/A* гена *DEFB1* и *-82A/A* гена *MMP12*. Данная модель продемонстрировала высокую диагностическую чувствительность и специфичность. На основании полученных результатов разработана программа для ЭВМ «Программа для оценки вероятности развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста», что может позволить осуществлять персонифицированное прогнозирование тяжелого течения ВП и проводить превентивные мероприятия.

Установленные закономерности и результаты диссертационного исследования могут использоваться как в теоретических материалах кафедр патологической физиологии, инфекционных болезней, так и, в ближайшей перспективе, в практической работе врачей-инфекционистов, пульмонологов с целью выявления рисков тяжелого течения ВП с учетом развития стратегии персонализированной медицины.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов призывного возраста при внебольничных пневмониях, независимо от этиологии, регистрируются в сыворотке крови более высокие концентрации IL-1 β , TNF- α , IL-10, DEFB1, MMP-12, прокальцитонина, С-реактивного белка с наибольшими значениями в случаях тяжелого течения патологического процесса при COVID-19. Уровень кортизола не отличается при тяжелой пневмонии, независимо от этиологии заболевания, превышая аналогичные параметры у пациентов как группы контроля, так и групп с нетяжелым течением заболевания.
2. При тяжелой пневмонии, не связанной с COVID-19, по сравнению с нетяжелым течением заболевания, у больных чаще выявляются: аллель *C* и генотип *C/C* полиморфизма *G1082A* гена *IL1 β* (в 1,7 и 2 раза соответственно); аллель *A* и генотип *A/A* полиморфизма *G1082A* гена *IL10* (в 1,3 и 2,7 раза соответственно). У больных тяжелой пневмонией при COVID-19, относительно нетяжелых форм заболевания, чаще обнаруживаются: аллель *A* и генотип *A/A* полиморфизма *G1082A* гена *IL10* (в 1,6 и 5,5 раза соответственно); аллель *A* и генотип *A/A* полиморфизма *G20A* гена *DEFB1* (в 1,4 и 2,5 раза соответственно); аллель *A* и генотип *A/A* полиморфизма *G52A* гена *DEFB1* (в 2,6 и 4 раза соответственно); аллель *A* и генотип *A/A* полиморфизма *A82G* гена *MMP12* (в 1,4 и 1,8 раза соответственно). Независимо от тяжести течения пневмонии у больных при COVID-19, аллель *A* и генотип *A/A* полиморфизма *G52A* гена *DEFB1* выявляются в 1,2 и 1,4 раза чаще, чем у пациентов при респираторных инфекциях другой этиологии.
3. При пневмонии у лиц призывного возраста носительство генотипа *A/A* гена *IL10* (*G1082A*) и генотипа *A/A* гена *MMP12* (*A82G*) сопровождается более низким содержанием в сыворотке крови IL-10 и MMP-12, соответственно. У обладателей генотипа *C/C* гена *IL1 β* (*T511C*), гомозиготных вариантов *A/A* полиморфных маркеров *G52A* и *G20A* гена *DEFB1* в случае развития пневмонии обнаруживаются более высокие уровни в сыворотке крови IL-1 β и DEFB1 по сравнению с носителями других генотипов.

4. Носительство аллели *A* и генотипа *A/A* промотора гена *IL10* (*G1082A*), аллели *A* и генотипа *A/A* гена *MMP12* (*A82G*) ассоциировано с тяжелым течением внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста, независимо от этиологии. Наличие *A* аллели и гомозиготных вариантов *A/A* полиморфных маркеров *G52A* и *G20A* гена *DEFB1* ассоциировано с тяжелым течением внебольничных пневмоний на фоне COVID-19; аллель *C* и *C/C* генотип SNP *IL1β* (*T511C*) – с тяжелой пневмонией, не связанной с COVID-19. Носители генотипа *G/A* гена промотора *IL10* (*G1082A*) и гомозиготного варианта *G/G* полиморфного маркера *A82G* гена *MMP12* имеют более низкий риск развития тяжелой пневмонии.
5. У лиц призывного возраста с риском развития тяжелой пневмонии при COVID-19 ассоциировано носительство генотипов *-511C/C* гена *IL-1β*, *-1082A/A* гена *IL-10*, *-20A/A* гена *DEFB1*, *-52A/A* гена *DEFB1* и *-82A/A* гена *MMP12*.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее изучение иммуногенетических, гормональных и гемостазиологических механизмов неблагоприятного течения пневмоний в разных возрастных и социальных группах позволит экстраполировать полученные данные не только на другие нозологические формы заболеваний органов дыхания, но и может послужить основой для поиска новых патогенетических механизмов развития осложнений и/или заболеваний при другой патологии респираторного тракта, что в конечном итоге приведет к выявлению «идеального», в том числе генетического, предиктора развития неблагоприятных последствий и позволит разработать таргетную терапию, что будет способствовать значительному снижению летальности при данной группе патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
ВП	- внебольничная пневмония
ДИ	- доверительный интервал
ИФА	- иммуноферментный анализ
КТ	- компьютерная томография
ММП	- матриксные метталлопротеиназы
МНО	- международное нормализованное отношение
ОРИ	- острая респираторная инфекция
ПКТ	- прокальцитонин
СРБ	- С-реактивный белок
АСЕ	- антиген-превращающий фермент
CD	- кластер дифференцировочных антигенов
DC	- дендритные клетки
ЕСМ	- экстрацеллюлярный матрикс
Ig	- иммуноглобулины
IL	- интерлейкин
ММР	- матриксные метталлопротеиназы
OR	- отношение шансов
SNP	- полиморфизм
TLR	- толл-подобный рецептор
TNF	- фактор некроза опухолей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию – COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма / Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Е.С. Сеньюшкина, Н.Г. Мокрышева. – DOI <https://doi.org/10.14341/ket12461> // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – Т. 16, №1. – С. 21-27.
2. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) / М.А. Харитонов, В.В. Салухов, Е.В. Крюков [и др.]. – DOI <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77> // Медицинский Совет. – 2021. – №16. – С. 60-77.
3. Внебольничная пневмония вирусно-бактериальной этиологии у лиц молодого возраста: актуальные аспекты клинико-лабораторной диагностики / М.А. Харитонов, В.В. Салухов, М.А. Журкин [и др.] // Вестник военно-медицинской академии. – 2018. – № 3(36). – С. 122-127.
4. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия / Ю.В. Овчинников, А.А. Зайцев, А.И. Синопальников [и др.]. – DOI 10.17816/RMMJ73539 // Военно-медицинской журнал. – 2019. – Т.337, № 3. – С. 4-14.
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). – URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/ВМР_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 25.01.2023).
6. Гайворонский И.Н. Генетические предикторы тяжелого и осложненного течения внебольничной пневмонии / И.Н. Гайворонский, Ю.Ш. Халимов, С.Н. Колубаева // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2016. – №1. – С. 20-25.

7. Есин Р.Г. Стресс-индуцированные расстройства / Р.Г. Есин, О.Р. Есин, А.Р. Хакимова. – DOI <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131> // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – №120 (5). – С. 131-137.
8. Загалаев Б.Т. Influence of metalloproteinase-12-82A>G gene polymorphism on metalloproteinase-12 content in contraction-age patients with community-acquired pneumonia due to COVID-19 infection / Б.Т. Загалаев, Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов. – DOI 10.15789/1563-0625-IOP-2961 // Академическая наука – проблемы и достижения : материалы XXXV международной научно-практической конференции, Bengaluru, India, 15-16 июля 2024 г. - Bengaluru : Pothi.com, 2024. – С. 45-49. – ISBN: 978-1-4452-4780-9.
9. Загалаев Б.Т. Влияние полиморфизма генов DEFB1-20G>A и DEFB1-52G>A на уровень дефензина бета 1 (DEFB1) у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями / Б.Т. Загалаев, Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов. – DOI 10.15789/1563-0625-IOP-2961 // Медицинская иммунология. – URL: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2961> – 8 с. – (Препринт) (дата обращения: 12.09.2024).
10. Загалаев Б.Т. Молекулярно-генетические аспекты развития внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста / Б.Т. Загалаев, Н.А. Мироманова // I Евразийский конгресс по патофизиологии : сборник материалов научно-практической конференции, г. Москва, 03-06 июня 2024 г. // Клиническая патофизиология. – 2024. – Т. 30, № 2 (прил.). – С. 45-46.
11. Загалаев Б.Т. Полиморфизм гена интерлейкина-10-1082G>A и экспрессия интерлейкина-10 у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями/ Б.Т. Загалаев, Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов. – DOI 10.17513/spno.33301 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2024. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33301> (дата обращения: 09.08.2024).
12. Загалаев Б.Т. Полиморфизм генов DEFB1-20G>A и DEFB1-52G>A в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста / Б.Т. Загалаев ; научный руководитель Н.А. Мироманова // Наука. Инновации. Будущее - 2024

- : сборник статей Международной научно-практической конференции, г. Петрозаводск, 13 мая 2024 г. / под ред. И.И. Ивановской, М.В. Посновой. – Петрозаводск : Новая наука, 2024. – С. 272-278. – ISBN: 978-5-00215-390-9.
13. Загалаев Б.Т. Роль SNP гена металлопротеиназы-12-82 A>G в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста / Б.Т. Загалаев, Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов. – DOI 10.52485/19986173_2024_1_31 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2024. – № 1. – С. 31-40. – URL: <https://zabmedvestnik.elpub.ru/jour/article/view/6/6> (дата обращения: 12.08.2024).
 14. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19 / А.А. Зайцев // Практическая пульмонология. – 2020. – №1. – С.14-20.
 15. Кантемирова Б.И. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Б.И. Кантемирова, В.В. Василькова. – DOI 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 130-137.
 16. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // СПб. : Фолиант. – 2008. – 552 с. – ISBN 978-5-93929-171-2_2.
 17. Клиническая значимость исследования ассоциации аллельного полиморфизма генов как предикторов развития и неблагоприятного течения сепсиса (аналитический обзор литературы) / Е.Н. Сергиенко, О.Н. Романова, Е.Г. Фомина [и др.]. – DOI: 10.34883/PI.2022.11.2.020 // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 236-244.
 18. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. Т. 1 / под редакцией В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 928 с. – ISBN: 978-5-9704-2467-4.
 19. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебольничная пневмония у взрослых» : [разработчик Российское респираторное общество ; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии ; Одобрено Научно-

- практическим Советом Минздрава РФ (год утверждения (частота пересмотра): 2021)]. – URL: [https:// cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1) (дата обращения: 25.01.2023).
20. Колесникова Л.Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма / Л.Р. Колесникова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – № 7 (14). – С. 30-36.
21. Коронавирус-монитор – интерактивная карта распространения и статистика COVID-19 [Электронный ресурс]. – URL : <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/> (дата обращения: 03.10.2024).
22. Кочегарова Е.Ю. Значение прокальцитонина и цитокинов в прогнозировании осложненного течения внебольничной пневмонии / Е.Ю. Кочегарова, В.П. Колосов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 40. – С. 48-51.
23. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии : монография // Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-изд-во, 2010. – 826 с. –ISBN 978-5-9566-0253-9.
24. Малюгина Т. Н. Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями / Т.Н. Малюгина, Н.В. Малинина, А.П. Аверьянов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 14 (4). – С. 646-650.
25. Маркеры воспаления. SARS-COV-2 / И.М. Устьянцева, М.А. Зинченко, Ю.А. Гусельникова [и др.]. – DOI [http://poly-trau. ma.ru/index.php/pt/article/view/287](http://poly-trau.ma.ru/index.php/pt/article/view/287) // Политравма. – 2020. – №4. – С. 35-43.
26. Методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19) : организация, методология, интерпретация результатов : [разработчик Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Выпуск 93. – 2-е изд., перераб. и

- доп. – Москва : НПКЦ ДиТ ДЗМ, 2021. – 108 с. – URL: https://telemedai.ru/media/documents/Для_сайта_МР_Лучевая_диагностика_коронавирусной_болезни_Covid-19_2_изд..pdf (дата обращения: 25.01.2023).].
27. Мироманова Н.А. Иммунологические и молекулярно-генетические аспекты COVID-19 / Н.А. Мироманова, Б.Т. Загалаев, А.М. Мироманов. – DOI 10.52485/19986173_2022_1_62 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 1. – С. 62-70. – URL: <https://zabmedvestnik.elpub.ru/jour/article/view/126/122> (дата обращения: 12.08.2024).
28. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком) : учебное пособие / В. А. Мудров. - М. : Логосфера, 2022. - 143 с. - ISBN 9785986570884. - Текст : электронный // ЭБС "Букап" : [сайт]. - URL : <https://www.books-up.ru/ru/book/algoritmy-statisticheskogo-analiza-dannyh-biomedicinskih-issledovaniy-s-pomocshyu-paketa-programm-spss-dostupnym-yazykom-15704570/> (дата обращения: 17.10.2024). ул. экрана. – Текст: электронный. – ISBN 978-5-98657-088-4.
29. Новые возможности оценки тяжести внебольничных пневмоний у военнослужащих / Ю.Е. Рубцов, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук, И.Н. Гайворонский // Вестник военно-медицинской академии. – 2019. – № 1 (65). – С. 13-17.
30. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с. – ISBN 978–5–7508–2132–7.
31. Полиморфизм rs652438 гена MMP12 и степень окислительного повреждения геномной ДНК при бронхиальной астме: экспериментальное нерандомизированное исследование / И.И. Павлюченко, Л.Р. Гусарук, Е.Е. Текуцкая [и др.]. – DOI 10.25207/1608-6228-2022-29-3-62-75 // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – №29 (3). – С. 62-75.

32. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. / М.П. Потапнев. – DOI <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188> // Иммунология. – 2021. – №42 (2). – С. 175-188.
33. Прохоренко И.О. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы / И.О. Прохоренко, В.Н. Германова, О.С. Сергеев // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2017. – №1. – С. 82-90.
34. Рачина С.А. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. / С.А. Рачина, А.И. Синопальников. – Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 8-13.
35. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы / Е.П. Зинина, С.В. Царенко, Д.Ю. Логунов [и др.]. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – №1. – С. 77-89.
36. Роль современных методик этиологической диагностики в изучении структуры возбудителей внебольничной пневмонии у военнослужащих / М.А. Харитонов, В.В. Салухов, Е.В. Крюков [и др.]. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т.54, №2. – С. 61-65.
37. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 / О.А. Осипова, Р.Н. Шепель, О.А. Каруцкая [и др.]. – DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244 // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 3. – С. 231-244.
38. Сабитова О.Н. Полиморфизм генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при внебольничной пневмонии / О.Н. Сабитова, В.И. Совалкин // Омский научный вестник. – 2009. – №1 (84). – С. 42-44.
39. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022684584 Российская Федерация. Программа для оценки вероятности развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста / Мироманова Н.А., Загалаев Б.Т., Мироманов А.М., Мудров В.А.; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

- образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022684162 ; дата поступления 06.12.2022 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 15.12.2022. – 1 с.
40. Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих / В.В. Салухов, М.А. Харитонов, В.В. Иванов [и др.]. – DOI: 10.17816/brmma25966// Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 69, № 1. – С. 45-52.
41. Современные маркеры воспаления / А.М. Морозов, С.В. Жуков, А.Д. Морозова [и др.]. – DOI <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-11-08> // Врач. – 2022. – № 33 (11). – С. 47-52.
42. Современные направления профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву / С.А. Парфенов, Е.Ю. Боровков, А.Г. Шагвалиев [и др.]. // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т.63, № 1-2. – С. 38-43.
43. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы / С.Н. Авдеев, Б.З. Белоцерковский, А.В. Дехнич [и др.]. – DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-27-46 // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 27-46.
44. Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19 А.А. Гришаева, Ж.Б. Понежева, М.Д. Чанышев [и др.]. – DOI 10.51793/OS.2021.24.6.010 // Лечащий Врач. – 2021. – № 6 (24). – С. 48-51.
45. Стресс (общий адаптационный синдром): лекция / Л.О. Гуцол, Е.В. Гузовская, С.Н. Серебренникова [и др.]. – DOI 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80 // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (1). – С. 70-80.
46. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система регуляции организма, эпигенетические механизмы регуляции / Б.И. Кузник, Н.И. Чалисова, Н.Н. Цыбиков [и др.]. – DOI 10.31857/S030117982002006X // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т.5, № 3. – С. 51-68.

47. Тактика клинической лабораторной диагностики: практическое руководство / под ред. А.М. Иванова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 104 с. – ISBN: 978-5-9704-6995-8.
48. Тяжелая вирус-ассоциированная пневмония у военнослужащих / В.В. Иванов, М.А. Харитонов, Ю.Р. Грозовский [и др.] // Вестник военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 146-152.
49. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России / С.Н. Авдеев, В.Б. Белобородов, Б.З. Белоцерковский [и др.]. – DOI <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220116> // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – №1. – С. 6-35.
50. Фесенко О.В. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза / О.В. Фесенко, А.И. Синопальников // Практическая пульмонология. – 2014. – №2. – С. 20-26.
51. Хайдарова Ф.А. Эндокринные нарушения при COVID-19. – DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7007039> / Ф.А. Хайдарова, С.С. Фахрутдинова, С.С. Муллажонова // Центрально-азиатский эндокринологический журнал. – 2022. – №1. – С. 17-24.
52. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин / П.В. Куликов, С.Д. Жоголев, Р.М. Аминев [и др.]. – DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123> // Журнал инфектологии. – 2019. – №11 (2). – С. 116-123.
53. Эпидемиологическая характеристика и совершенствование профилактики внебольничных пневмоний в воинских коллективах / С.Д. Жоголев, П.В. Куликов, К.Д. Жоголев [и др.]. // VI Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика : сборник материалов конференции, г. Санкт-Петербург, 22 мая 2018 г. / под ред. Т.В. Седлецкой. – Санкт-Петербург : Ленинградский государственный медицинский университет им. А.С. Пушкина, 2018. – 318 с. – ISBN 978-5-8290-1766-8.

54. Эпидемиология и вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у военнослужащих / А.А. Зайцев, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико [и др.] // Военно-медицинской журнал. – 2019. – № 1. – С. 39-45.
55. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения Covid-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина [и др.]. – DOI <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75> // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – Т. 29, № 7. – С. 67-75.
56. Яковлев Е.В. Психология стресса: учебное пособие / Е.В. Яковлев, О.В. Леонтьев, Е.Н. Гневыхшев. – СПб. : Изд-во Университета при МПА ЕврАзЭС, 2020. – 94 с.
57. A gene locus that controls expression of ACE2 in virus infection / M.A. Ansari, E. Marchi, N. Ramamurthy [et al.]. – DOI 10.1101/2020.04.26.20080408 // medRxiv. – 2020. – p.20. (Preprint).
58. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2012-7 // Nature. – 2020. – Vol. 579 (7798). – P. 270-273.
59. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia / M.J. Fine, T.E. Auble, D.M. Yealy [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM19970123336040 // Engl J Med. –1997. – Vol. 336 (4). – P. 243-50.
60. Active replication of middle east respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis / J. Zhou, H. Chu, C. Li [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/jit504 // J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 209 (9). – P. 1331–1342.
61. Adrenal gland function and dysfunction during COVID-19 / W. Kanczkowski, W.H. Gaba, N. Krone [et al.]. – DOI 10.1055/a-1873-2150 // Horm Metab Res. – 2022. – Vol. 54 (8). – P. 532-539.
62. Aetiological agents of adult community-acquired pneumonia in Japan: systematic review and meta-analysis of published data / Y. Fujikura, K. Somekawa, T. Manabe

- [et al.] – DOI 10.1136/bmjresp-2023-001800 // BMJ Open Respir Res. – 2023. – Vol. 10 (1). – P.e001800.
63. Ahn J.H. Expanded A-DROP score: a new scoring system for the prediction of mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / J.H. Ahn, E.Y. Choi. – DOI 10.1038/s41598-018-32750-2 // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 14588.
64. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient / S.W.X. Ong, Y.K. Tan, P.Y. Chia [et al.]. – DOI J. 10.1001/jama.2020.3227// Am. Med. Assoc. – 2020. – Vol. 323 (16). – P.1610-1612.
65. Akbas E.M. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency / E.M. Akbas, N. Akbas. – DOI 10.5507/bp.2021.011 // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2021. – Vol. 165 (1). – P.1-7.
66. Almeida M.Q. Adrenal insufficiency and glucocorticoid use during the COVID-19 pandemic / M.Q. Almeida, B.B. Mendonca. – DOI 10.6061/clinics/2020/e2022 // Clinics (Sao Paulo). – 2020. – Vol. 75. – P.2022.
67. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS / M. Yip, H. Leung, P. Li [et al.]. – DOI <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390007> // Hong Kong Med. J. 2016. – Vol. 22. – P.25-31.
68. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / T. Tan, B. Khoo, E.G. Mills [et al.]. – DOI [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30221-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30221-7) // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8. – P. 659-660.
69. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection / H. Zhang, G. Zhou, L. Zhi [et al.]. – DOI 10.1086/491479 // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192 (8). – P. 1355-1361.
70. Association of human-leukocyte-antigen class I (B*0703) and class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute

- respiratory syndrome / M.H.L. Ng, K.-M. Lau, L. Li [et al.]. – DOI 10.1086/421523 // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190 (3). – P. 515-518.
71. Association of SDF1 and MMP12 with atherosclerosis and inflammation: clinical and experimental study / M. Marcos-Jubilar, J. Orbe, C. Roncal [et al.]. – DOI 10.3390/life11050414 // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11 (5). – P.414.
72. Association of working conditions including digital technology use and systemic inflammation among employees: study protocol for a systematic review / H.C. Kaltenecker, L. Becker, N. Rohleder [et al.]. – DOI 10.1186/s13643-020-01463-x // *Syst Rev.* – 2020. – Vol. 9 (1). – P.221.
73. Asymmetric effects of acute stress on cost and benefit learning / S.D. Voulgaropoulou, F. Fauzani, J. Pfirrmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.psyneuen.2021.105646 // *Psychoneuroendocrinology*. – 2022. – Vol. 138. – P.105646.
74. Bat origins of MERS-CoV supported by bat coronavirus HKU4 usage of human receptor CD26 / Q. Wang, J. Qi, Y. Yuan [et al.]. – DOI 10.1016/j.chom.2014.08.009 // *Cell Host. Microbe*. – 2014. – Vol. 16 (3). – P. 328-337.
75. Below the surface: the inner lives of TLR4 and TLR9 / L. Marongiu, L. Gornati, I. Artuso [et al.]. – DOI 10.1002/JLB.3MIR1218-483RR // *J Leukoc Biol.* – 2019. – Vol. 106(1). – P. 147-160.
76. Biological stress responses to multitasking and work interruptions: a randomized controlled trial / L. Becker, H.C. Kaltenecker, D. Nowak [et al.]. – DOI 10.1016/j.psyneuen.2023.106358. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2023. – Vol. 156. – P. 106358.
77. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data / A. Torres, P. Ramirez, B. Montull, R. Menéndez. – DOI 10.1055/s-0032-1315638 // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 33 (3). – P.266-271.
78. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia / R. Menéndez, R. Martínez, S. Reyes [et al.]. – DOI 10.1136/thx.2008.105312. *Thorax*. – 2009. – Vol. 64 (7). – P.587-591.

79. Black P.H. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X / P.H. Black. – DOI [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(03\)00048-5](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00048-5) // Brain Behav Immun. – 2003. – Vol. 17 (5). – P. 350-364.
80. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009: Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee / W.S. Lim, S.V. Baudouin, R.C. George [et al.]. – DOI 10.1136/thx.2009.121434 // Thorax. – 2009. – Vol. 64 (3). – P. 1-55.
81. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ / S. Krüger, S. Ewig, S. Giersdorf [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201003-0415OC // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. – Vol. 182 (11). – P.1426-1434.
82. Cazzola M. Inflammation - a new therapeutic target in pneumonia / M. Cazzola, M.G. Matera, G. Pezzuto. – DOI 10.1159/000084039 // Respiration. – 2005. – Vol. 72 (2). – P. 117-126.
83. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus / S.A. Jeffers, S.M. Tusell, L. Gillim-Ross [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0403812101 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101 (44). – P. 15748-15753.
84. Chang J. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in ischemic stroke / J. Chang, A. Stanfill, T. Pourmotabbed. – DOI 10.3390/ijms17081323 // Int J Mol Sci. – 2016. – Vol. 17 (8). – P.1323.
85. Chen Y. Prognostic and stratified value of adrenomedullin in community acquired pneumonia patients in emergency department / Y. Chen, C. Li. – DOI 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.012 // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2014. – Vol. 26 (2). – P.115-119.
86. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19) / S. Inui, A. Fujikawa, M. Jitsu [et al.]. – DOI 10.1148/ryct.2020200110 // Radiol. Cardiothorac. Imaging. – 2020. – Vol. 2 (2). – P. e200110.

87. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.]. – DOI 10.1172/JCI137244 // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130 (5). – P. 2620-2629.
88. Clinical characteristics and prognostic risk factors of healthcare-associated pneumonia in a Korean tertiary teaching hospital / J.H. Ahn, K.H. Lee, J.H. Chung [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000008243 // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96 (42). – P. e8243.
89. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-020-05991-x // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46 (5). – P. 846-848.
90. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review / E. Tsoumani, J.A. Carter, S. Salomonsson [et al.] – DOI 10.1080/14760584.2023.2261785 // Expert Rev Vaccines. – 2023. – Vol. 22 (1). – P. 876-884.
91. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates / D.L. Ng, F.A. Hosani, M.K. Keating [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajpath.2015.10.024// Am. J. Pathol. – 2016. – Vol. 86 (3). – P. 652-658.
92. Community acquired pneumonia as an emergency condition / C. Cilloniz, C. Dominedo, C. Garcia-Vidal, A. Torres. – DOI: 10.1097/MCC.0000000000000550 // Curr Opin Crit Care. – 2018. – Vol. 24 (6). – P.531-539.
93. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults / S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink [et al.] – DOI 10.1056/NEJMoa1500245 // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 415-427.
94. COVID-19 affects serum brain-derived neurotrophic factor and neurofilament light chain in aged men: implications for morbidity and mortality / C. Petrella, M.A. Zingaropoli, F.M. Ceci [et al.]. – DOI 10.3390/cells12040655 // Cells. – 2023. – Vol. 12 (4). – P.655.

95. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology / M. Puig-Domingo, M. Marazuela, B.O. Yildiz, A. Giustina. – DOI 10.1007/s12020-021-02734-w // *Endocrine*. – 2021. – Vol. 72 (2). – P.301-316.
96. COVID-19 pandemic and adrenals: deep insights and implications in patients with glucocorticoid disorders / A. Cozzolino, V. Hasenmajer, J. Newell-Price, A.M. Isidori. – DOI 10.1007/s12020-023-03411-w // *Endocrine*. – 2023. – Vol. 82 (1). – P. 1-14.
97. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. – *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1033-1034.
98. COVID-19: disrupting lives, economies and societies: офиц. сайт URL: <https://www.un.org/development/desa/dpad/publication/world-economic-situation-and-prospects-april-2020-briefing-no-136/> (mode of access: 15.11.2021)
99. CUR-65 score for community-acquired pneumonia predicted mortality better than CURB-65 score in low-mortality rate settings / H.Y. Li, Q. Guo, W.D. Song [et al.]. – DOI 10.1097/MAJ.0000000000000545 // *Am J Med Sci*. – 2015. – Vol.350 (3). – P. 186-190.
100. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research / I. Rubio, M.F. Osuchowski, M. Shankar-Hari [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(19)30567-5 // *Lancet Infect. Dis*. – 2019. – Vol. 19 (12). – P. e422-e436.
101. DEFB1 gene polymorphisms modify vitiligo extent and response to NB-UVB phototherapy / R.M. Salem, A.M.N. Abdelrahman, H.M. Abd El-Kareem, M. Seif. – DOI 10.1111/dth.14921 // *Dermatol. Ther*. – 2021. – Vol. 34 (3). – P. e14921.
102. DEFB1 polymorphisms and salivary hBD-1 concentration in oral lichen planus patients and healthy subjects / V. Polesello, L. Zupin, R. Di Lenarda [et al.]. – DOI 10.1016/j.archoralbio // *Arch Oral Biol*. – 2017. – Vol. 73. – P. 161-165.
103. Determinants and mechanisms of the renin-aldosterone stress response / A. Gideon, C. Sauter, J.C. Pruessner [et al.]. – DOI 10.1097/PSY.0000000000001018 // *Psychosom Med*. – 2022. – Vol. 84 (1). – P. 50-63.

104. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia / P.P. Espana, A. Capelastegui, I. Gorodo [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200602-177OC // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 174 (11). – P. 1249-1256.
105. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC / V.S. Raj, H. Mou, S.L. Smits [et al.]. – DOI 10.1038/nature12005 // *Nature.* – 2013. – Vol. 495. – P. 251-254.
106. Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS-associated coronavirus in SARS patients / Wu H.-S., Y.-C. Hsieh, I.-J. Su [et al.]. – DOI 10.1159/000075294 // *J. Biomed. Sci.* – 2004. – Vol. 11 (1). – P.117-126.
107. Effect of corticosteroids on mortality and clinical cure in community-acquired pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized control trials / N. Saleem, A. Kulkarni, T.A.C. Snow [et al.] – DOI 10.1016/j.chest.2022.08.2229 // *Chest.* – 2023. – Vol. 163 (3) – P. 484-497.
108. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials / R.J. Moots, A. Sebba, W. Rigby [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kew370 // *Rheumatology (Oxford).* – 2017. – Vol. 56 (4). – P. 541-549.
109. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection / D.P. Eisen. – DOI 10.1159/000228159 // *J. Innate Immun.* – 2010. – Vol. 2 (2). –114-122.
110. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 / T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreich [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.008 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146 (1). – P. 128-136.
111. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis / R. Verity, L.C. Okell, I. Dorigatti [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(20)30243-7 // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20 (6). – P.669-677.
112. Ewig S. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia / S. Ewig, M. Woodhead, A. Torres. – DOI 10.1007/s00134-010-2077-0 // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 214-223.

113. Expanded CURB-65: a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency / J.L. Liu, F Xu, H. Zhou [et al.]. – DOI 10.1038/srep22911 // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 22911.
114. Frequently asked questions in patients with adrenal insufficiency in the time of COVID-19 / C. Sabbadin, C. Betterle, C. Scaroni, F. Ceccato. – DOI10.3389/fendo.2021.805647 // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P. 805647.
115. Functional polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor as predictors of morbidity and mortality of pneumococcal meningitis / A. Savva, M.C. Brouwer, T. Roger [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1520727113 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113 (13). – P. 3597-3602.
116. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30251-8 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P.565-574.
117. Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): technical consensus statement. Geneva: World Health Organization; 2009. https://www.unicef.org/media/files/GAPP3_web.pdf (дата обращения: 12.09.2023).
118. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—summary / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x // *Clin Microbiol Infect.* – 2011. – Vol. 6. – P.1-24.
119. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR / S. Pöhlmann, J. Zhang, F. Baribaud [et al.]. – DOI 10.1128/jvi.77.7.4070-4080.2003 // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77 (7). – P. 4070-4080.
120. Herr C. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases / C. Herr, R. Shaykhiev, R. Bals. – DOI 10.1517/14712598.7.9.1449 // *Expert Opin Biol Ther.* – 2007. – Vol. 7 (9). – P.1449–1461.
121. Holly M.K. Defensins in viral infection and pathogenesis / M.K. Holly, K. Diaz, J.G. Smith – DOI 10.1146/annurev-virology-101416-041734 // *Annual Review of Virology.* – 2017. – Vol. 4. – P. 369-391.

122. Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS coronavirus infection / V.S. Chan, K.Y. Chan, Y. Chen [et al.]. – DOI 10.1038/ng1698 // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38 (1). – P. 38-46.
123. Human beta-defensin 1 circulating level and gene polymorphism in non-segmental vitiligo Egyptian patients / A.G.A. Farag, M.A.A. Shoeib, A.Z. Labeeb [et al.]. – DOI 10.1016/j.abd.2022.04.002 // *An Bras Dermatol.* – 2023. – Vol. 9 8(2). – P. 181-188.
124. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) / M.J. Cameron, J.F. Bermejo-Martin, A. Danesh [et al.]. – DOI 10.1016/j.virusres.2007.02.014 // *Virus Res.* – 2008. – Vol.133(1). – P. 13-19.
125. Hypothalamic-pituitary axis function and adrenal insufficiency in COVID-19 patients / E. Durcan, A. Hacıoglu, Z. Karaca [et al.]. – DOI 10.1159/000534025 // *Neuroimmunomodulation.* – 2023. – Vol. 30 (1). – P. 215-225.
126. IL-1 α released from damaged epithelial cells is sufficient and essential to trigger inflammatory responses in human lung fibroblasts / M.I. Suwara, N.J. Green, L.A. Borthwick [et al.]. – DOI 10.1038/mi.2013.87 // *Mucosal Immunol.* – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 684-693.
127. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 / E.O. Gubernatorova, E.A. Gorshkova, A.I. Polinova, M.S. Drutskaya // DOI 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009. – *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. –P. 13-24.
128. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) / S. Mohandas, P. Jagannathan, T.J. Henrich [et al.]. – DOI 10.7554/eLife.86014 // *eLife.* – 2023. – Vol. 12. – P. e86014.
129. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress / A. Hänsel, S. Hong, R.J. Cámara, R. von Känel. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2009.12.012 // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2010. – Vol. 35 (1). – P.115-121.
130. Influence of Fc gamma RIIA and MBL polymorphisms on severe acute respiratory syndrome / F.F. Yuan, J. Tanner, P.K. Chan [et al.]. – DOI 10.1111/j.1399-0039.2005.00476.x // *Tissue Antigens.* – 2005. – Vol. 66 (4). – P. 291-296.

131. Iwasaki A. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19 / A. Iwasaki, Y. Yang. – DOI 10.1038/s41577-020-0321-6 // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 339-341.
132. Javelot H. Panic and pandemic: Review of the literature on the links between panic disorder and the SARS-CoV-2 epidemic / H. Javelot, L. Weiner. – DOI 10.1016/j.encep.2020.05.010 // L'Encéphale. – 2020. – Vol. 46 (3). – P. S93-S98.
133. Kadkhoda K. COVID-19: an immunopathological view / K. Kadkhoda. – DOI 10.1128/mSphere.00344-20// mSphere. – 2020. – Vol. 5 (2). – P. e00344-20.
134. Kinetics of inflammatory biomarkers to predict one-year mortality in older patients hospitalized for pneumonia: a multivariable analysis / A. Malézieux-Picard, A. Nascè, L. Azurmendi [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2022.05.002 // Int J Infect Dis. – 2022. – Vol. 122. – P. 63-69.
135. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans / N. Kirtipal, S. Bharadwaj. – DOI 10.1080/07391102.2020.1776640 // J. Biomol. Struct. Dyn. – 2021. – Vol. 12. – P. 4563-4565.
136. Lability of prenatal stress during the COVID-19 pandemic links to negative affect in infancy / L.A. MacNeill, S. Krogh-Jespersen, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1111/inf.12499 // Infancy. – 2023. – Vol. 28 (1). – P. 136-157.
137. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality / M.I. Rastrepo, E.M. Mortensen, J. Rello [et al.]. – DOI 10.1378/chest.09-1547 // Chest. – 2010. – Vol. 137(3). – P. 552-557.
138. Lau Y.L. Association of cytokine and chemokine gene polymorphisms with severe acute respiratory syndrome / Y.L. Lau, J.S. Peiris. – DOI <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19258635> // Hong Kong Med. J. – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 43-46.
139. Leiva-Juárez M.M. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defens / M.M. Leiva-Juárez, J.K. Kolls, S.E. Evans. – DOI 10.1038/mi.2017.71 // Mucosal Immunology. – 2018. – Vol.11 (1). – P. 21-34.

140. Li G. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus / G. Li, X. Chen, A. Xu. – DOI 10.1056/NEJM200307313490520 // N. Engl. J. Med. 2003. – Vol. 349 (5). – P. 508-509.
141. Macrophage migration inhibitory factor enhances influenza-associated mortality in mice / C.A. Smith, D.J. Tyrell, U.A. Kulkarni [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.128034 // JCI Insight. – 2019. – Vol. 4 (13). – P.e128034.
142. Management of patients with glucocorticoid-related diseases and COVID-19 / I. Chifu, M. Detomas, U. Dischinger [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2021.705214 // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P.705214.
143. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection / W.K. Ip, K.H. Chan, H.K. Law [et al.]. – DOI 10.1086/429631 // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 191 (10). – P. 1697-1704.
144. Martin-Loeches I. New guidelines for severe community-acquired pneumonia / I. Martin-Loeches, A. Torres. – DOI 10.1097/MCP.0000000000000760 / Curr Opin Pulm Med. – 2021. – Vol. 27 (3). – P. 210-215.
145. Matrix metalloproteinase-8: a useful biomarker to refine the diagnosis of community-acquired pneumonia upon intensive care unit admission? / F. Uhel, B.P. Scicluna, L.A. van Vught [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-019-2513-7 // Crit Care. – 2019. – Vol. 23 (226). – 3 p. (preprint).
146. Mechanisms of epithelial immunity evasion by respiratory bacterial pathogens / L. Sharma, J. Feng, C.J. Britto, C.C.S. Dela. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00091 // Front Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P.91.
147. Meyer B. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls / B. Meyer, C. Drosten, M.A. Müller. – DOI 10.1159/000075294 // Virus Res. – 2014. – Vol. 194. – P. 175-183.
148. MMP 12-82 A>G promoter polymorphism in bronchial asthma in a population of central Bulgaria / T. Tacheva, D. Dimov, E. Aleksandrova [et al.]. – DOI 10.1093/labmed/lmx085 // Lab Med. – 2018. – Vol. 49 (3). – P. 211-218.
149. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients / C. D Avila-Mesquita, A.E.S. Couto, L.C.B. Campos [et al.]. –

- DOI 10.1016/j.biopha.2021.112067 // Biomed Pharmacother. – 2021. – Vol.142. – P. 112067.
150. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry / Y. Wan, J. Shang, S. Sun [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.02015-19 // J. Virol. – 2020. – Vol. 94(5). – P. e02015-19.
151. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough / A. Rodriguez, T. Lisboa, S. Blot [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-008-1363-6 // Intensive Care Med. – 2009. – Vol. 35 (3). – P. 430-438.
152. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation / V. Sreeramkumar, J.M. Adrover, I. Ballesteros [et al.]. – DOI 10.1126/science.1256478 // Science. – 2014. – Vol. 346 (6214). – P. 1234-1238.
153. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms / C.E. Pain, S. Felsenstein, G. Cleary [et al.]. – DOI 10.1016/s2665-9913(20)30137-5 // Lancet Rheumatol. – 2020. – Vol. 2 (7). – P.e376-e379.
154. Panoskaltzis N. Are all cytokine storms the same? / N. Panoskaltzis. – DOI 10.1007/s00262-020-02822-2 // Cancer Immunol. Immunother. – 2021.–Vol. 70 (4). – P. 887-892.
155. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients / Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng [et al.]. – DOI 10.1093/nsr/nwaa041 // Natl. Sci. Rev. – 2020. – Vol. 7 (6). – P. 998-1002.
156. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8 (4). – P. 420-422.
157. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury / A. Caudrillier, K. Kessenbrock, B.M. Gilliss [et al.]. – DOI 10.1172/JCI61303 // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122 (7). – P. 2661-2671.
158. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus / H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger [et al.].

- DOI 10.1080/22221751.2020.1713705 // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 155-168.
159. Predicting mortality among older adults hospitalized for community-acquired pneumonia: an enhanced confusion, urea, respiratory rate and blood pressure score compared with pneumonia severity index / J. Abisheganaden, Y.Y. Ding, W.F. Chong [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1843.2012.02183.x // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17 (6). – P. 969-975.
160. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and metaanalysis / C. Marti, N. Garin, O. Groscurin [et al.] – DOI 10.1186/cc11447 // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16 (4). – P. R141.
161. Predictive immunogenetic markers in COVID-19 / M.M. Leite, F.F. Gonzalez-Galarza, B.C.C.D. Silva [et al.] – DOI 10.1016/j.humimm.2021.01.008 // *Human immunology.* – 2021. – Vol. 82 (4). – P.247-254.
162. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity / N. Johansson, M. Kalin, C. Backman-Johansson [et al.]. – DOI 10.3109/00365548.2014.945955 // *J Infect Dis.* – 2014. – Vol. 46 (11). – P.787-791.
163. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients / Y. Zhang, J. Xu, R. Jia [et al.]. – DOI 10.1038/s41423-020-0438-3 // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17 (7). – P. 768-770.
164. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / B. Diao, C. Wang, Y. Tan [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00827 // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P.827.
165. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases / K. Abd-Elaziz, M. Jesenak, M. Vasakova, Z. Diamant. – DOI 10.1097/MCP.0000000000000743 // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 54-60.
166. Ricke D.O. Medical countermeasures analysis of 2019-nCoV and vaccine risks for antibody-dependent enhancement (ADE) / D.O. Ricke, R.W. Malone. – DOI 10.20944/preprints202003.0138.v1 // 2020. – 26 p. (preprint).

167. Role of clinical characteristics and biomarkers at admission to predict one-year mortality in elderly patients with pneumonia / A. Malézieux-Picard, L. Azurmendi, S. Pagano [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11010105 // J Clin Med. – 2021. – Vol. 11, 105. – 10 p.
168. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster. – DOI 10.1038/nrmicro.2016.81 // Nat. Rev. Microbiol. – 2016. – Vol. 14 (8). – P.523-534.
169. SARS-CoV regulates immune function-related gene expression in human monocytic cells / W. Hu, Y.T. Yen, S. Singh [et al.]. – DOI 10.1089/vim.2011.0099 / Viral. Immunol. – 2012. – Vol. 25 (4). – P. 277-288.
170. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis / J.D. Chalmers, P. Mandal, A. Singanayagam [et al.] – DOI 10.1007/s00134-011-2261-x // Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 37. – P. 1409-1420.
171. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm / C. Guo, B. Li, H. Ma [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-020-17834-w // Nat. Commun. – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 3924.
172. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19 / M. Liao, Y. Liu, J. Yuan [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-020-0901-9 // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26 (6). – P. 842-844.
173. Sleep, stress, and symptoms among people with heart failure during the COVID-19 pandemic / M. O'Connell, S. Jeon, S. Conley [et al.]. – DOI 10.1097/JCN.0000000000000906 // J Cardiovasc Nurs. – 2023. – Vol. 38 (2). – P. 55-60.
174. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia / P.G. Charles, R. Wolfe, M. Whitby [et al.]. – DOI 10.1086/589754 // Clin Infect Dis. – 2008. – Vol. 47 (3). – P. 375-384.

175. Strollo R. DPP4 inhibition: preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? / R. Strollo, P. Pozzilli. – DOI 10.1002/dmrr.3330 // *Diabetes Metab. – Res. Rev.* – 2020. – Vol. 36 (8). – P. e3330.
176. Suppressive myeloid cells are a hallmark of severe COVID-19 / J. Schulte-Schrepping, N. Reusch, D. Paclik [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.08.001 medRxiv // 2020. – p. 66. (preprint).
177. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV / J. Xu, S. Zhao, T. Teng [et al.]. – DOI 10.3390/v12020244 // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 244.
178. Systematic review of clinical practice guidelines on the management of community acquired pneumonia in children / E. Chee, K. Huang, S. Haggie, P.N. Britton. – DOI 10.1016/j.prrv.2022.01.006 // *Paediatr Respir Rev.* – 2022. – Vol. 42. – P. 59-68.
179. Systemic inflammation following traumatic injury and its impact on neuroinflammatory gene expression in the rodent brain / C.J. Rowe, U. Nwaolu, L. Martin [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-024-03205-5 // *J Neuroinflammation.* – 2024. – Vol. 21 (1). – P. 211.
180. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study / A. Nouvenne, A. Ticinesi, G. Folesani [et al.]. – DOI 10.1186/s12877-016-0192-7 // *BMC Geriatr.* – 2016. – Vol. 16. – 8p.
181. The G allele of MMP12-82A>G promoter polymorphism as a protective factor for COPD in Bulgarian population / T. Tacheva, D. Dimov, E. Aleksandrova [et al.]. – DOI 10.1080/13813455.2017.1347690 // *Arch Physiol Biochem.* – 2017. – Vol. 123 (5). – P. 371-376.
182. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus / M.A. Marra, S.J.M. Jones, C.R. Astell [et al.]. – DOI 10.1126/science.1085953 // *Science.* – 2003. – Vol. 300. – P.1399 -1404.
183. The immunology and immunopathology of COVID-19 / M. Merad, C.A. Blish, F. Sallusto, A. Iwasaki. – DOI 10.1126/science.abm8108// *Science.* – 2022. – Vol. 375. – P. 1122-1127.

184. The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein and prealbumin for short-term mortality in acutely hospitalized multimorbid elderly patients: a prospective cohort study / A. Nouvenne, A. Ticinesi, F. Lauretani [et al.]. – DOI 10.1007/s12603-015-0626-5 // *J Nutr Health Aging*. – 2016. – Vol. 20 (4). – P. 462-468.
185. The role of MMP-12 gene polymorphism - 82 A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study / I. Gilowska, E. Majorczyk, Ł. Kasper [et al.]. [et al.]. – DOI 10.1186/s12881-019-0751-9 // *BMC Med Genet*. – 2019. – Vol. 20 (1). – P.19.
186. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2 / W. Li, J. Sui, I.C. Huang [et al.]. – DOI 10.1016/j.virol.2007.04.035 // *Virology*. – 2007. – Vol. 367 (2). – P. 367-374.
187. Tissue injury and leukocyte changes in post-acute sequelae of SARS-CoV-2: review of 2833 post-acute patient outcomes per immune dysregulation and microbial translocation in long COVID / S. Islam, Z. Wang, M. Abdel-Mohsen [et al.]. – DOI 10.1093/jleuko/qiac001// *Journal of leukocyte biology*. – 2023. – Vol. 113 (3). – P. 236-254.
188. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients / Y. Xiong, Y. Liu, L. Cao [et al.]. – DOI 10.1080/22221751.2020.1747363 // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 761-770.
189. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial / I.F.-N. Hung, K.-C. Lung, E.Y.-K. Tso [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31042-4 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 95 (10238). – P.1695-1704.
190. Ulhaq Z.S. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia / Z.S. Ulhaq, G.V. Soraya. – DOI 10.1016/j.medcle.2020.07.014 // *Med. Clin. (Engl. Ed.)*. – 2020. – Vol. 155 (12). – P. 548-556.

191. Upper versus lower airway microbiome and metagenome in children with cystic fibrosis and their correlation with lung inflammation / M.E. Kirst, D. Baker, E. Li [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0222323 // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (9). –P. e0222323.
192. Vankadari N. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 / N. Vankadari, J.A. Wilce. – DOI 10.1080/22221751.2020.1739565 // Emerg. Microbes Infect. – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 601-604.
193. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19 / W. Tan, Y. Lu, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1101/2020.03.24.20042382 medRxiv. – 2020. (preprint).
194. Vulnerability of children with COVID-19 infection and ACE2 profiles in lungs / Z. Zhang, L. Guo, X. Lu [et al.]. – DOI 10.2139/ssrn.3602441 // SSRN. – 2020. – Vol. 1. – P. 1-18.
195. Weight of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia / Q. Guo, H.Y. Li, Y.P. Zhou [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2011.06.010. // Respir Med. – 2011. – Vol. 105 (10). – P. 1543-1549.
196. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS - implications for corticosteroid treatment and prophylaxis / R. Wheatland. – DOI 10.1016/j.mehy.2004.04.009 // Med Hypotheses. – 2004. – Vol. 63 (5). – P. 855-862.
197. Zipfel C. Early molecular events in PAMP-triggered immunity / C. Zipfel. – DOI 10.1016/J.PBI.2009.06.003 // Curr Opin Plant Biol. – 2009. – Vol. 12 (4). – P.414-420.