

М.О. Соколенко^{1*}, 
Л.П. Сидорчук¹, 
Л.С. Соколенко², 
А.А. Соколенко¹ 

ЗАГАЛЬНА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА COVID-19 ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ, ТЯЖКІСТЮ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ ТА ПОЄДНАННЯМ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Буковинський державний медичний університет¹

вул. Головна 137, Чернівці, 58022, Україна

Уманський Державний Педагогічний Університет імені Павла Тичини²

вул. Садова, 2, Умань, Черкаська область, 20300, Україна

Bukovinian State Medical University¹

Holovna str., 137, Chernivtsi, 58022, Ukraine

*e-mail: sokolenko_maks@ukr.net

Pavlo Tychyna Uman State Pedagogical University²

Sadova str., 2, Uman, Cherkasy region, 20300, Ukraine

e-mail: post@udpu.edu.ua

Цитування: *Медичні перспективи*. 2024. Т. 29, № 3. С. 108-117

Cited: *Medicni perspektivi*. 2024;29(3):108-117

Ключові слова: COVID-19, імунологічна реактивність, імунна резистентність, генотип, коморбідні захворювання

Key words: COVID-19, immunological reactivity, immune resistance, genotype, comorbidities

Реферат. Загальна імунологічна реактивність організму хворих на COVID-19 та її зв'язок з поліморфізмом генів, тяжкістю клінічного перебігу хвороби та поєднанням із супутньою патологією. Соколенко М.О., Сидорчук Л.П., Соколенко Л.С., Соколенко А.А. Метою дослідження було виявити та оцінити загальну імунологічну реактивність організму хворих на коронавірусну хворобу та її зв'язок з поліморфізмом генів, тяжкістю клінічного перебігу хвороби та поєднанням із супутньою патологією. Було проведено когортне дослідження, у якому взяло участь 204 хворих на COVID-19 з діагностованою негоспітальною пневмонією легкого, помірною та тяжкою ступенів, які також мали супутню патологію: ендокринопатії (46 хворих), захворювання серцево-судинної системи (82 хворих) та супутні патології ЛОР-органів, сполучної тканини, шлунково-кишкового тракту, хронічну хворобу нирок (ХХН), яких об'єднали в групу «Інші супутні захворювання» (76 хворих). Серед хворих було 51,97% (106) жінок, 48,03% (98) чоловіків. Середній вік пацієнтів – 55,93±8,75 року. Поліморфізм генів NOS3 (rs2070744), FGB (rs1800790) та TMPRSS2 (rs12329760) визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (якісне визначення) в режимі реального часу (Real Time PCR). Загальну імунологічну реактивність виявляли та оцінювали на підставі аналізу 14 інтегральних лейкоцитарних показників: індексу зсуву лейкоцитів, індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу, лімфоцитарного індексу, індексу імунологічної резистентності й реактивності та інших. У результаті проведеного дослідження встановлено, що загальна імунологічна реактивність організму пацієнтів з коронавірусною інфекцією зростає за наявності в генотипі хворого мутаційного С-алеля гена eNOS (rs2070744), особливо СС-генотипу, – на 21,98-57,89% ($p \leq 0,029-0,001$), на тлі зниження індексу неспецифічної реактивності й співвідношення агранулоцитів і ШОЕ – на 23,0 ($p=0,039$) і 15,74% ($p=0,044$), що вказує на початок розвитку специфічних імунологічних реакцій за активного інфекційного процесу. У носіїв мутаційного А-алеля гена FGB (rs1800790) та ТТ-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760) встановили більшу імунну реактивність та резистентність, що вірогідно підтвердилось за рівнем зростання імунної реактивності на 6,31-17,21% ($p=0,007$) і 22,05-35,78% ($p \leq 0,06-0,004$) відповідно, на тлі децю вищого показника алергізації (особливо у власників АГ-генотипу гена FGB – на 68,18%, $PAG=0,017$), більшим співвідношенням агранулоцитів і ШОЕ – на 18,30-21,84% ($p \leq 0,008-0,007$) і 19,46-31,07% ($p=0,023$), за вищого співвідношення лімфоцитів та еозинофілів – на 13,35-19,20% ($p \leq 0,002-0,001$). Отже, виявили вплив СС-генотипу гена eNOS (rs2070744), А-алеля гена FGB (rs1800790) та ТТ-генотипу гена TMPRSS2 (rs12329760) на імунологічну реактивність організму хворого на коронавірусну інфекцію.

Abstract. General immunologic reactivity of patients with COVID-19 and its relation to gene polymorphism, severity of clinical course of the disease and combination with comorbidities. Sokolenko M.O., Sydorchuk L.P., Sokolenko L.S., Sokolenko A.A. *The aim of the study is to identify and evaluate the general immunological reactivity of patients with COVID-19 and its relationship with gene polymorphism, severity of the clinical course of the disease and combination with comorbidities. A cohort study was conducted involving 204 patients with COVID-19 diagnosed with community-acquired pneumonia of mild, moderate, and severe degrees who also had comorbidities: endocrinopathies (46 patients), cardiovascular diseases (82 patients), and comorbidities of the ENT organs, connective tissue, gastrointestinal tract, chronic kidney disease (CKD), which were grouped into the group "other comorbidities" (76 patients). Among the patients there were 51.97% (106) women and 48.03% (98) men. The average age of patients was 55.93±8.75 years. The polymorphism of the NOS3 (rs2070744), FGB (rs1800790) and TMPRSS2 (rs12329760) genes was determined by real-time polymerase chain reaction (qualitative determination). The overall immunological reactivity was detected and evaluated based on the analysis of 14 integral leukocyte indices: leukocyte shift index, absolute leukocyte count/erythrocyte sedimentation rate (ESR) ratio index, lymphocyte-granulocyte index, lymphocyte index, immunological resistance and reactivity index, and others. The overall immunological reactivity of the body of patients with coronavirus infection increases in the presence of the wild-type T-allele of the eNOS gene (rs2070744) in the patient's genotype, especially the CC genotype, by 21.98-57.89% ($p \leq 0.029-0.001$), against the background of a decrease in the index of nonspecific reactivity and the ratio of agranulocytes to ESR – by 23.0 ($p=0.039$) and 15.74% ($p=0.044$), indicating the onset of specific immunological reactions in the active infectious process. Carriers of the mutational A-allele of the FGB gene (rs1800790) and the TT genotype of the TMPRSS2 gene (rs12329760) showed higher immune reactivity and resistance, which was significantly confirmed by the level of increase in immune reactivity by 6.31-17.21% ($p=0.007$) and 22.05-35.78% ($p \leq 0.06-0.004$), respectively, against the background of a slightly higher rate of allergy (especially in owners of the AG genotype of the FGB gene – by 68.18%, $PAG=0.017$), a higher ratio of agranulocytes and ESR – by 18.30-21.84% ($p \leq 0.008-0.007$) and 19.46-31.07% ($p=0.023$), with a higher ratio of lymphocytes and eosinophils – by 13.35-19.20% ($p \leq 0.002-0.001$). The influence of the wild-type T-allele of the eNOS gene (rs2070744), the A-allele of the FGB gene (rs1800790) and the TT genotype of the TMPRSS2 gene (rs12329760) on the immunological reactivity of the body of a patient with coronavirus infection was revealed.*

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19) пандемією 11 березня 2020 року. Визначення предикторів несприятливих наслідків хвороби набуває все більшого значення, щоб допомогти визначити пріоритетність ресурсів для пацієнтів з високим ризиком та мінімізувати смертність [1, 2]. Похилий вік і певні супутні захворювання, такі як хронічні хвороби нирок, легенів і серця, є визнаними предикторами погіршення прогнозу в пацієнтів з COVID-19. У цих пацієнтів імунні клітини, а саме лімфоцити, відіграють важливу роль у контролі прогресування захворювання та клінічних наслідків [3]. Деякі дослідження продемонстрували, що підвищення рівня лейкоцитів, зокрема нейтрофілів, та Т-клітинна лімфопенія (CD3+, CD8+, CD4+) асоціюються з підвищеною смертністю в пацієнтів, госпіталізованих з пневмонією, спричиненою COVID-19 [4].

Слід зазначити, що багато причин розвитку тяжкого стану в пацієнтів є унікальними для COVID-19 і рідко спостерігаються при інших респіраторних вірусних інфекціях, наприклад, виражена лімфопенія та еозінопенія, широка пневмонія та пошкодження легеневої тканини, цитокиновий шторм, що призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому, та поліорганна недостатність [5, 6]. Лімфопенія, у свою чергу, також викликає дефект противірусного та

імунорегуляторного імунітету [17]. Водночас починається цитокиновий шторм з широкою активацією клітин, що секретують цитокіни, з вродженими та адаптивними імунними механізмами, які сприяють несприятливому прогнозу [8, 9]. Підвищені рівні гострофазових реактивних речовин і лімфопенія є ранніми предикторами тяжкого перебігу захворювання [10]. Запобігання розвитку тяжких захворювань, цитокинового шторму, гострого респіраторного дистрес-синдрому та нові підходи до запобігання їх розвитку стануть основними напрямками майбутніх досліджень [11]. Оскільки SARS-Cov-2 продовжує поширюватися людською популяцією, часто з розвитком тяжких форм та летальних випадків, розуміння його імунопатології може допомогти у стримуванні пандемії та розробленні вакцин і ліків для профілактики й лікування окремих пацієнтів [12, 13].

Імунна система відіграє значну роль у клінічних проявах і прогресуванні захворювання, включаючи вищезгадані маркери запалення [14]. Тому фокус на імунологічних предикторах, які можуть бути використані на ранніх стадіях перебігу захворювання, щоб забезпечити перерозподіл ресурсів на користь тих, хто має ризик отримати тяжкий перебіг хвороби, повинен бути пріоритетним.

Мета – виявити та оцінити загальну імунологічну реактивність організму хворих на COVID-19 та її зв'язок з поліморфізмом генів, тяжкістю

клінічного перебігу хвороби та поєднанням із супутньою патологією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У цьому когортному дослідженні взяло участь 204 хворих на COVID-19, які були шпиталізовані до КНП "Уманська центральна міська лікарня", інфекційне відділення, упродовж 2021-2023 рр. Установлення діагнозу, лабораторне обстеження та лікування проводилось відповідно до чинного Протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)" (наказ МОЗ України від 02.04.2020 року № 762 в редакції від 20.09.2021 року №1979) зі змінами і доповненнями (наказ МОЗ України від 17.05.2023 № 913) [15], Стандартів медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" (наказ МОЗ України від 28.03.2020 року № 722 у редакції від 17.09.2020 року № 2122) [16], а також рекомендацій ВООЗ, CDC та світових стандартів з діагностики, лікування та профілактики COVID-19 [17]. Серед хворих було 51,97% (106) жінок, 48,03% (98) чоловіків. Вік пацієнтів становив у середньому $55,93 \pm 8,75$ року (від 18 до 80 років). Усі хворі шпиталізовані до інфекційного відділення з ковід-асоційованою позагоспітальною пневмонією легкого (29,41%), помірного (35,29%) та тяжкого (35,29%) ступенів тяжкості перебігу. Легкий перебіг захворювання проявлявся: невисокою гарячкою (до 38°C), незжитом, сухим кашлем без ознак дихальної недостатності (таких як утруднене дихання, збільшення частоти дихальних рухів, кровохаркання); відсутністю шлунково-кишкових проявів (нудота, блювання та/або діарея); відсутністю змін психічного стану (порушення свідомості, млявість). Помірний перебіг характеризувався: лихоманкою, сухим кашлем, задишкою, прискореним диханням (20-30 вдихів/хв), але були відсутні ознаки тяжкої пневмонії, включаючи $\text{SpO}_2 \geq 90\%$. При тяжкому перебігу, крім вищевказаних клінічних симптомів, виявляли ≥ 1 з такого: частота дихання ≥ 30 /хв, насичення киснем крові $\leq 90\%$, співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, інфільтрати в легенях $> 50\%$ легеневого поля. У всіх випадках пневмонія була підтверджена інструментальними методами дослідження (комп'ютерною томографією або рентгенологічно).

Серед хворих, які взяли участь у дослідженні, були виявлені супутні захворювання: у 46 хворих – ендокринна патологія (супутній компенсований цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2), тиреоїдит, гіпотиреоз); у 82 хворих – серцево-судинна патологія (перенесений гострий коронарний синдром в анамнезі понад 6 місяців тому, захворювання периферичних судин, міокардити в

анамнезі, артеріальна гіпертензія); у 76 хворих – інші коморбідні хвороби, хворих з якими об'єднали в одну групу «Інші супутні захворювання» (хронічна патологія ЛОР-органів (синусити, риніти, бронхіти), хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в період ремісії (хронічні холециститу, панкреатити, гастрити, ентероколіти, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатити неінфекційного походження), хронічна хвороба нирок (ХХН)).

Поліморфізм генів TMRSS2 (rs12329760), FGB (rs1800790) та NOS3 (rs2070744) досліджували за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real Time PCR) [18].

Під час дослідження дотримувалися морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України (висновок комісії з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень БДМУ МОЗ України (м. Чернівці), протокол № 8 від 16.05.2024 року).

Одним з критеріїв залучення в дослідження була наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь.

Загальну імунологічну реактивність визначали та оцінювали на підставі аналізу 14 інтегральних лейкоцитарних показників: індексу зсуву лейкоцитів, індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу, лімфоцитарного індексу, індексу імунологічної резистентності й реактивності та інших [19].

Розширений загальноклінічний аналіз крові (ЗАК) виконали на гематологічному аналізаторі CELL-DYN 3700 SL (виробник – "Abbott Laboratories", США). Забір венозної крові для лабораторних досліджень проводили в перший день госпіталізації ($7,14 \pm 1,13$ день хвороби), до початку медикаментозної терапії хворого. Електронну базу даних створювали в програмі Excel[®] 2016 (Microsoft). Статистично результати опрацювали відповідно до сучасних вимог, використали програму Statistica 13.0 (StatSoft Inc, США, No. ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J). Кількісні та якісні показники наведені як абсолютні числа та відсотки (n (%)). Вірогідність даних для незалежних вибірок при розподілі масивів, наближеному до нормального, розраховували за t-критерієм Student, за нерівномірного розподілу – за

критерієм U Wilcoxon-Mann-Whitney. Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$ [20].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати визначення загальної імунологічної реактивності організму хворих на коронавірусну інфекцію залежно від поліморфізму генів *FGB* (rs1800790), *TMPRSS2* (rs12329760) та *eNOS* (rs2070744) наведено в таблиці 1. У пацієнтів із *CC*-генотипом гена *eNOS* (rs2070744) індекс імунної реактивності, як і рівень його підвищення переважали такі в носіїв дикого *T*-алеля на 21,98% і 28,43% ($P_{CC}=0,029$) та

57,89% ($p < 0,001$) і 40,68% ($p = 0,001$), на тлі зниження індексу неспецифічної реактивності і співвідношення агранулоцитів і ШОЕ – на 23,0 ($p = 0,039$) і 15,74% ($p = 0,044$), що вказує на початок розвитку специфічних імунологічних реакцій за активного інфекційного процесу. Окрім того, у хворих із *CC*-генотипом поєднання високого рівня імунної реактивності за низької неспецифічної реактивності загалом формують достатній протиінфекційний захист у боротьбі з коронавірусною інфекцією.

Таблиця 1

Загальна імунологічна реактивність організму хворих на коронавірусну інфекцію залежно від поліморфізму генів *FGB* (rs1800790), *TMPRSS2* (rs12329760) та *eNOS* (rs2070744), $M \pm m$

Аналітичні показники	Ген <i>FGB</i>			Ген <i>TMPRSS2</i>			Ген <i>eNOS</i>		
	<i>AA</i> (n=11)	<i>AG</i> (n=43)	<i>GG</i> (n=42)	<i>TT</i> (n=9)	<i>TC</i> (n=38)	<i>CC</i> (n=49)	<i>CC</i> (n=19)	<i>CT</i> (n=40)	<i>TT</i> (n=37)
Індекс імунної реактивності, у.о.	6,96±0,58	6,33±0,59	6,24±0,57	6,33±0,57	6,40±0,57	6,16±0,59	7,77±0,57	6,37±0,54	6,05±0,51 $p_{CC}=0,029$
Індекс імунної резистентності, рази	0,86±0,17	0,71±0,18	0,82±0,15	0,67±0,16	0,92±0,21	0,65±0,12	0,60±0,17	0,78±0,18	0,66±0,51
Рівень ↑ імунної реактивності, у.о.	8,09±0,31	8,92±0,34 $p_{AA}=0,076$	7,61±0,33 $p_{AG}=0,007$	9,45±0,47	6,96±0,44 $p_{TC}=0,006$	9,48±0,49 $p_{CC}=0,006$	12,9±0,37 $p_{CT}=0,001$	8,17±0,31 $p_{CC}<0,001$	9,17±0,33 $p_{CT}=0,031$
Індекс неспецифічної реактивності, у.о.	12,19±0,81	10,78±0,79	11,48±0,7	11,18±0,67	9,16±0,83	8,97±0,79 $p_{TC}=0,004$	8,67±0,81	11,26±0,92 $p_{CC}=0,039$	8,97±0,84
Індекс алергізації, у.о.	0,77 ±0,08	1,11±0,17	0,66±0,07 $p_{AG}=0,017$	0,64±0,08	0,64±0,09	0,63±0,07	1,08±0,11	1,10±0,11	1,11±0,11
Лімфоцитарний індекс, у.о.	0,80±0,07	0,68±0,11	0,68±0,07	0,67±0,09	0,66±0,07	0,71±0,10	0,66±0,07	0,70±0,08	0,69±0,08
Співвідношення лімфоцитів і моноцитів, у.о.	6,58±0,29	6,00±0,37	5,96±0,27	6,06±0,31	6,07±0,29	5,86±0,27	6,30±0,27	6,08±0,23	5,75±0,21
Співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, у.о.	17,22±0,83	18,45±1,71	21,70±0,87 $p_{AA}=0,006$	22,16±0,39	18,59±0,31 $p_{TC}=0,001$	19,55±0,29 $p_{CC}=0,002$	18,93±0,73	20,68±0,79	18,74±0,69 $p_{CT}=0,068$
Співвідношення агранулоцитів і ШОЕ, у.о.	8,59±0,33 $p_{GG}=0,007$	8,34±0,39 $p_{GG}=0,008$	7,05±0,27	9,45±0,71	7,21±0,69 $p_{TC}=0,023$	7,91±0,62	6,96±0,37	7,57±0,43	8,26±0,51 $p_{CC}=0,044$

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

У носіїв мутаційного *A*-алеля гена *FGB* (rs1800790) встановили дещо вищий індекс імунної реактивності та резистентності, ніж в осіб із *GG*-генотипом, що вірогідно підтвердилось за рівнем зростання імунної реактивності на 6,31-17,21% ($p_{AG}=0,007$). Окрім того, у цих пацієнтів спостерігали дещо вищий показник алергізації (особливо у власників *AG*-генотипу – на 68,18%,

$p_{AG}=0,017$), більше співвідношення агранулоцитів і ШОЕ – на 21,84% ($p = 0,007$) і 18,30% ($p = 0,008$), за нижчого співвідношення лімфоцитів та еозинофілів – на 20,65% ($p_{AA}=0,006$), що вказує на переважання активності неспецифічної клітинної ефекторної імунної відповіді та можливу сенсibilізацію організму через алергічний компонент.

Індекс неспецифічної реактивності та рівень зростання імунної реактивності переважали в носіїв *TT*-генотипу гена *TMPRSS2* (rs12329760) над таким в осіб із *C*-алелем – на 22,05%, і 24,64% ($p_{TT}=0,004$), 35,78% ($p_{TT}=0,006$), як і співвідношення лімфоцитів й еозинофілів та агранулоцитів і ШОЕ – на 19,20% ($p_{TT}=0,001$) і 13,35% ($p_{TT}=0,002$) та 31,07% ($p_{TT}=0,023$) і 19,46% відповідно, що вказує на формування специфічної імунної відповіді та високу активність неспецифічного клітинного захисту й неспецифічної імунної реактивності.

Висновки щодо імунологічної реактивності організму хворих на COVID-19 робили також на підставі інтегральних лейкоцитарних показників: нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнту, лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу та індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів (табл. 1), а також індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів, індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, лімфоцитарного індексу та індексу алергізації.

У хворих на COVID-19 підвищується ендогенна інтоксикація за рахунок деградації клітин, уражених вірусом, макрофагами, природними кіллерами, що знаходить підтвердження у зростанні лімфоцитарного індексу, який вказує на перевагу клітинної ланки імунної відповіді. Показники співвідношення лімфоцитів й еозинофільних гранулоцитів та еозинофілів і лімфоцитів засвідчують, що в процесі формування клітинної імунної відповіді розвиваються процеси гіперчутливості уповільненого типу. Все це знаходить підтвердження за визначення індексу алергізації, який є нижчим у пацієнтів з COVID-19 за референтні значення. Зростання індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів вказує, що в ефektorній ланці імунної відповіді на вірус переважають процеси розпізнавання, які передують формуванню специфічного імунітету.

Показники загальної імунологічної реактивності організму хворих на коронавірусну інфекцію залежно від тяжкості клінічного перебігу ілюструє таблиця 2.

Таблиця 2

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

Аналітичні показники	Тяжкість клінічного перебігу		
	легкий (n=60)	помірний (n=72)	тяжкий (n=72)
Індекс імунної реактивності, у.о.	8,52±0,87	4,58±0,43 $p_{лег}=0,005$	7,16±0,67 $p_{пом}=0,01$
Індекс імунної резистентності, рази	0,80±0,07	0,44±0,03 $p_{лег}=0,003$	0,82±0,07 $p_{пом}=0,002$
Рівень підвищення імунної реактивності, у.о.	10,65±1,05	10,41±1,01	8,73±0,81
Індекс неспецифічної реактивності, у.о.	7,08±0,63	4,58±0,47 $p_{лег}=0,011$	7,16±0,72 $p_{пом}=0,004$
Індекс алергізації, у.о.	0,60±0,07	0,58±0,06	1,01±0,1 $p_{лег}=0,009$ $p_{пом}=0,007$
Лімфоцитарний індекс, у.о.	0,56±0,06	0,55±0,06	0,99±0,01 $p_{лег}<0,001$ $p_{пом}<0,001$
Співвідношення лімфоцитів та моноцитів, у.о.	7,86±0,72	4,34±0,39 $p_{лег}=0,004$	6,94±0,7 $p_{пом}=0,01$
Співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, у.о.	11,80±1,02	18,02±1,1 $p_{лег}=0,004$	31,69±2,87 $p_{лег}<0,001$ $p_{пом}=0,003$
Співвідношення еозинофілів та лімфоцитів, у.о.	0,08±0,01	0,06±0,01	0,03±0,01 $p_{лег}=0,008$ $p_{пом}=0,038$
Співвідношення агранулоцитів і ШОЕ, у.о.	6,97±0,71	6,77±0,68	9,18±0,87 $p_{лег}=0,053$ $p_{пом}=0,033$

Найвищий рівень загальної імунологічної реактивності спостерігали у хворих з тяжким та легким перебігом коронавірусної інфекції, ніж за помірною – на 56,33% ($p=0,01$) і 86,03% ($p=0,005$), як і загальну імунну резистентність – на 86,36% ($p=0,002$) і 81,82% ($p=0,003$). Отримані результати, на нашу думку, зумовлені високою дозою вірусу, що сформувало специфічну клітинну імунну відповідь і стимулювало неспецифічну резистентність та реактивність, індекс якої також зріс на 56,33% ($p=0,004$) і 54,58% ($p=0,011$).

При цьому рівень підвищення імунологічної реактивності за тяжкого клінічного перебігу виявився найнижчим, що свідчить про обмеження потенційної ефективності імунологічної реактивності в цієї категорії хворих. Необхідно зауважити, що за тяжкого клінічного перебігу домінує клітинна імунна відповідь над гуморальною на 80%, що є характерним для вірусної інфекції.

Індекс співвідношення відносної кількості лімфоцитів і моноцитів відображає афекторну та ефекторну ланки імунологічного процесу. Референтне значення показника $5,34 \pm 0,59$ у.о. У хворих на коронавірусну інфекцію з легким і тяжким клінічним перебігом цей індекс зріс по відношенню до референтних значень на 47,19% та 29,96% ($p<0,05$) відповідно, тоді як за помірною клінічного перебігу, навпаки, зменшився – на 23,04%. Такі зміни індексу співвідношення відносної кількості лімфоцитів та моноцитів засвідчують, що за легкого та тяжкого клінічного перебігу переважає активність афекторної ланки імунного захисту, а за помірної тяжкості недуги – процеси ефекторної ланки.

Індекс співвідношення відносної кількості лімфоцитів та еозинофілів, як інтеграційний показник, характеризує баланс процесів гіперчутливості негайного й уповільненого типів, які формуються за розвитку клітинної та гуморальної імунної відповіді. Референтне значення індексу $8,73 \pm 1,26$ у.о. У всіх обстежених з коронавірусною інфекцією цей показник вище норми: за легкого клінічного перебігу – на 35,17% ($p=0,005$), за помірною перебігу – у 2,06 рази ($p<0,001$), за тяжкого клінічного перебігу (найбільше) – у 3,56 рази ($p<0,001$) відповідно, що є свідченням посилення імунної відповіді. Окрім того, за тяжкого перебігу встановили вищий індекс алергізації – на 68,33% ($p=0,009$) і 74,14% ($p=0,007$) та співвідношення агранулоцитів і ШОЕ – на 31,71-35,60 ($p \leq 0,05-0,033$), за нижчого співвідношення еозинофілів та лімфоцитів – у 2,67 рази ($p=0,008$) і у 2 рази ($p=0,038$) відповідно. Отримані дані засвідчують сенсibilізацію організму через алергічний компонент за тяжкого

клінічного перебігу COVID-19 із переважанням гіперчутливості уповільненого типу за домінування лімфоцитарної активації, клітинної імунної відповіді над гуморальною.

Показники загальної імунологічної реактивності організму хворих в асоціації з домінуючою супутньою патологією наведено в таблиці 3. За підсумками всіх інтегральних показників найсильніша загальна імунологічна реактивність та неспецифічна реактивність, а також імунна резистентність формується у хворих на коронавірусну інфекцію, асоційовану з ендокринопатіями та іншими супутніми захворюваннями (міксованою хронічною патологією в компенсованому стані) – на 7,57-32,14% ($p \leq 0,05-0,001$) й 11,12-35,71% ($p \leq 0,047-0,001$). Поєднання коронавірусної інфекції із ССЗ знижує загальну імунологічну реактивність на 15,96% ($p<0,05$), а за інших супутніх захворювань – на 18,78% ($p<0,05$) відповідно.

Найнижчу імунологічну реактивність і резистентність, а також неспецифічну реактивність встановили за поєданого перебігу COVID-19 із ССЗ – на 10,01-26,32% ($p \leq 0,047-0,001$), що супроводжувалось компенсаторним зростанням рівня підвищення імунної реактивності в 10,38 рази.

Установили збільшення показника лімфоцитарного індексу вище референтних значень (норма $0,41 \pm 0,03$ у.о.) у всіх хворих на коронавірусну інфекцію за будь-якої супутньої патології (найбільше за коморбідних ендокринопатій – на 35,38% ($p=0,038$) і 41,94% ($p=0,02$) відповідно), що підтверджує посилену активність клітинної ланки імунної відповіді.

Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, який відображає рівновагу процесів гіперчутливості негайного та уповільненого типів, був найвищим у пацієнтів з ендокринопатіями – на 37,96% ($p=0,002$) і 84,17% ($p<0,001$), дещо нижчим у хворих на коронавірусну інфекцію, поєдану із ССЗ, найнижчим за інших супутніх патологій – на 25,09-45,70% ($p \leq 0,008-0,001$). Це свідчить про те, що в пацієнтів з COVID-19 за поєднання з ендокринопатіями і/чи ССЗ у процесі розвитку імунної відповіді на коронавірус формуються реакції гіперчутливості негайного типу. Це знаходить своє підтвердження за збільшенням індексу алергізації, який за супутніх ендокринопатій найвищий і вірогідно переважає інші коморбідні стани на 36,76% ($p=0,004$) і 43,08% ($p<0,001$) відповідно, на тлі зменшення співвідношення еозинофілів і лімфоцитів – на 42,86% ($p=0,039$) і підтверджує розвиток імунної відповіді з гіперчутливістю негайного типу та гіперсенсibilізацією через алергічний компонент.

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

Аналітичні показники	Супутня патологія		
	ендокринна (n=46)	серцево-судинна (n=82)	інші супутні захворювання (n=76)
Індекс імунної реактивності, у.о.	6,25±0,61	5,81±0,59	7,32±0,71
Індекс імунної резистентності, у.о.	0,74±0,08	0,56±0,06 $p_1=0,05$	0,76±0,08 $p_2=0,047$
Рівень підвищення імунної реактивності, рази	8,45±0,82	10,38±0,93	9,63±0,87
Індекс неспецифічної реактивності, у.о.	11,34±0,12	9,98±0,1 $p_1<0,001$	11,09±0,11 $p_2<0,001$
Індекс алергізації, у.о.	0,93±0,1	0,68±0,07 $p_1=0,004$	0,65±0,07 $p_1<0,001$
Лімфоцитарний індекс, у.о.	0,88±0,09	0,65±0,07 $p_1=0,038$	0,62±0,06 $p_1=0,02$
Співвідношення лімфоцитів і моноцитів, у.о.	6,03±0,57	5,53±0,51	6,86±0,71
Співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, у.о.	27,22±1,17	19,73±0,97 $p_1=0,002$	14,78±1,07 $p_1<0,001$ $p_2=0,008$
Співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, у.о.	0,04±0,01	0,05±0,01	0,07±0,01 $p_1=0,039$
Співвідношення агранулоцитів і ШОЕ, у.о.	8,64±0,79	7,35±0,69	7,32±0,71

Примітки: p_1 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної ендокринної патології; p_2 – вірогідність відмінностей показників за коморбідної серцево-судинної патології.

Відомо, що загальна імунологічна реактивність – це здатність організму людини відповідати на дію антигенів утворенням антитіл і комплексом клітинних реакцій, специфічних щодо цього антигену, тобто формувати імунну відповідь, головне призначення якої полягає в збереженні антигенного гомеостазу. Зміни імунологічної реактивності організму можуть бути суттєвим патогенетичним механізмом розвитку тяжких клінічних форм COVID-19 [21]. Тому визначення впливу загальної імунологічної реактивності організму хворого на тяжкість перебігу та наслідки лікування COVID-19 зумовлює необхідність вивчити патогенез і патофізіологічні механізми ефективності імунологічної реактивності організму хворих на коронавірусну інфекцію, що дасть можливість покращити ефективність патогенетичного лікування і зменшити летальність.

За даними попередніх досліджень, тяжкість перебігу COVID-19 дуже варіює від легкого до тяжкого, аж до летальних наслідків [22, 23]. У нашій роботі встановлено, що за легкого та

тяжкого клінічного перебігу COVID-19 переважає активність афекторної ланки імунного захисту, зростає рівень загальної імунологічної реактивності – на 56,33% ($p=0,01$) і 86,03% ($p=0,005$), як і загальної імунологічної резистентності – на 86,36% ($p=0,002$) і 81,82% ($p=0,003$), що, на нашу думку, зумовлено високою дозою вірусного навантаження і може вказувати на формування специфічної клітинної імунної відповіді й стимуляцію неспецифічної резистентності та реактивності.

Доведено, що наявність серцево-судинних супутніх захворювань (ССЗ), таких як гіпертонія або ішемічна хвороба серця, а також цукрового діабету, неврологічних хвороб, хронічних захворювань легень чи нирок можуть обтяжувати перебіг COVID-19 та є важливими предикторами прогресування недуги, підвищуючи ризик летальних випадків [24-25]. Нами встановлено, що найнижча імунологічна реактивність і резистентність, а також неспецифічна реактивність формується за поєданого перебігу COVID-19 із

CC3 – на 10,01-26,32% ($p \leq 0,047-0,001$), що супроводжується компенсаторним зростанням рівня підвищення імунної реактивності в 10,38 разів. Найсильніша загальна імунологічна реактивність та неспецифічна реактивність, а також імунна резистентність із підвищеною активністю клітинної ланки імунної відповіді розвивається у хворих на коронавірусну інфекцію, асоційовану із супутніми ендокринопатіями, та, дещо менше, іншими коморбідними захворюваннями (міксованою хронічною патологією у фазі ремісії) – на 7,57-32,14% ($p \leq 0,05-0,001$) і 11,12-35,71% ($p \leq 0,047-0,001$). У пацієнтів з COVID-19 за поєднання з ендокринопатіями і/чи CC3 у процесі розвитку імунної відповіді формуються реакції гіперчутливості негайного типу та гіперсенситибілізації через алергічний компонент.

Існує гіпотеза, що достатній рівень ендотеліальної синтази оксиду азоту є важливим фактором для ефективного імунного захисту від COVID-19. Теоретичні уявлення про ген NOS3 показали, що він може впливати на ланки патогенезу ускладнень при COVID-асоційованій пневмонії [26]. Відомо, що для проникнення SARS-CoV-2 в клітину необхідне не лише зв'язування з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), але й праймінг шипового білка вірусу (S) трансмембранною протеазою серину 2 (TMPRSS2), яка кодується відповідним геном, шляхом розщеплення S-білків на ділянках S1/S2 і S2. Цей етап розщеплення необхідний для злиття мембрани клітини-хазяїна і проникнення вірусу в клітину [27]. У свою чергу, у попередніх дослідженнях встановлено, що фібриноген- β (FGB) стимулює прозапальні цитокіни через ядерний фактор κB (NF- κB), що призводить до значного підвищення їхньої експресії порівняно з показниками здорових осіб. FGB транспортується через плазматичні екзосоми та потенційно запускає прозапальний цитокінетичний сигналінг у клітинах віддалених органів [28]. Схоже, що порушення регуляції фібриногену має глибокий вплив на летальність при інфікуванні COVID-19. Високий рівень циркулюючого фібриногену пов'язують з коагулопатією COVID-19, однак Jesko Thachi та ін. вважають, що в пацієнтів з COVID-19 рівень фібриногену, ймовірно, підвищений для захисту організму. Дослідники вважають, що оцінка рівнів фібриногену та експресії генів, які його кодують, на додаток до інших традиційних маркерів, може бути корисною для прогнозування серцево-судинних захворювань у пацієнтів із проміжними факторами ризику [29]. Тому ми дослідили асоціацію поліморфних варіантів генів *TMPRSS2* (rs12329760),

FGB (rs1800790) та *eNOS* (rs2070744) з рівнем загальної імунологічної реактивності хворих на коронавірусну інфекцію. Результати проведеного дослідження свідчать про значний вплив вибраних генів на розвиток загальної імунологічної реактивності хворих на COVID-19, особливо це стосується мутаційного А-алеля гена *FGB* (rs1800790), ТТ-генотипу гена *TMPRSS2* (rs12329760) та СС-генотипу гена *eNOS* (rs2070744). У носіїв мутаційного А-алеля гена *FGB* (rs1800790) та ТТ-генотипу гена *TMPRSS2* (rs12329760) встановили більшу імунну реактивність та резистентність, що вірогідно підтвердилось за рівнем зростання імунної реактивності на 6,31-17,21% ($p=0,007$) і 22,05-35,78% ($p \leq 0,06-0,004$) відповідно, на тлі дещо вищого показника алергізації (особливо у власників АG-генотипу гена *FGB* – на 68,18%, $p_{AG}=0,017$), більшим співвідношенням агранулоцитів і ШОЕ – на 18,30-21,84% ($p \leq 0,008-0,007$) і 19,46-31,07% ($p=0,023$), за вищого співвідношення лімфоцитів та еозинофілів – на 13,35-19,20% ($p \leq 0,002-0,001$), і свідчить про переважання активності неспецифічної клітинної ефекторної імунної відповіді над гуморальною та можливу сенситибілізацію організму через алергічний компонент, а також про формування специфічної імунної відповіді та високу активність неспецифічного клітинного захисту й неспецифічної імунної реактивності. За наявності в генотипі хворого мутаційного С-алеля гена *eNOS* (rs2070744), особливо СС-генотипу, зростає загальна імунологічна реактивність організму пацієнтів з коронавірусною інфекцією – на 21,98-57,89% ($p \leq 0,029-0,001$), на тлі зниження індексу неспецифічної реактивності та співвідношення агранулоцитів і ШОЕ – на 23,0 ($p=0,039$) і 15,74% ($p=0,044$), що вказує на початок розвитку специфічних імунологічних реакцій за активного інфекційного процесу.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на позагоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19, зростає загальна імунологічна реактивність організму за наявності в генотипі пацієнта мутаційного С-алеля гена *eNOS* (rs2070744), особливо СС-генотипу. Наявність мутаційного А-алеля гена *FGB* (rs1800790) та ТТ-генотипу гена *TMPRSS2* характеризується зростанням імунної реактивності та резистентності.

2. Установили збільшення рівня загальної імунологічної реактивності та резистентності у хворих з легким та тяжким клінічним перебігом COVID-19. За помірної тяжкості недуги переважає активність ефекторної ланки імунного захисту.

3. Коморбідний перебіг COVID-19 із серцево-судинними захворюваннями супроводжується найнижчою імунологічною реактивністю і резистентністю. У пацієнтів із супутніми ендокринопатіями та, дещо менше, за інших коморбідних захворювань (хронічна патологія ЛОР-органів, хронічні обструктивні захворювання легень, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту в період ремісії, хронічна хвороба нирок) установлено зростання загальної імунологічної та неспецифічної реактивності, а також імунної резистентності з підвищенням активності клітинної ланки імунної відповіді.

Внески авторів:

Соколенко М.О. – концептуалізація, формальний аналіз, дослідження, курація даних, напи-

сання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування, ведення;

Сидорчук Л.П. – методологія, перевірка, написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування;

Соколенко Л.С. – програмне забезпечення, ресурси, візуалізація, адміністрування проєкту, знаходження фінансової підтримки;

Соколенко А.А. – програмне забезпечення, ресурси, візуалізація, адміністрування проєкту, знаходження фінансової підтримки.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1564-81. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14364>
2. Paces J, Strizova Z, Danie SM, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiological research*. 2020;69(3):379. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934492>
3. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*. 2020;27(5):1451-4. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
4. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral immune responses in COVID-19 patients: a window on the state of the art. *Frontiers in immunology*. 2020;11:551868. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01049>
5. Mortaz E, Tabarsi P, Varahram M, Folkerts G, Adcock IM. The immune response and immunopathology of COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2020;11:558378. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02037>
6. Ravindran R, McReynolds C, Yang J, Hammock BD, Ikram A, Ali A, et al. Immune response dynamics in COVID-19 patients to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *PloS one*. 2021;16(7):e0254367. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254367>
7. Boechar JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology—current perspectives. *Pulmonology*. 2021;27(5):423-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008>
8. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: possible mechanisms. *Scandinavian journal of immunology*. 2021;93(2):e12967. doi: <https://doi.org/10.1111/sji.12967>
9. Oliveira DS, Medeiros NI, Gomes JA. Immune response in COVID-19: What do we currently know? *Microbial pathogenesis*. 2020;148:104484. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104484>
10. Sydoruk LP, Syrota BS, Sydoruk AR, Gerush OV, Muzyka NY, Sheremet MI, et al. Clinical markers of immune disorders in the pathogenesis of Escherichia coli enteritis. *Arch Balk Med Union*. 2019;54(1):89-96. doi: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.1>
11. Moody R, Wilson K, Flanagan KL, Jaworowski A, Plebanski M. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(16):8965. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22168965>
12. Schön MP, Berking C, Biedermann T, Buhl T, Erpenbeck L, Eyerich K, et al. COVID-19 and immunological regulations—from basic and translational aspects to clinical implications. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2020;18(8):795-807. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.14169>
13. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PloS one*. 2020;15(8):e0238160. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160>
14. Sydoruk A, Sydoruk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, et al. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology & Biophysics*. 2023;42(2):179-90. doi: https://doi.org/10.4149/gpb_2022060
15. [Protocol "Provision of medical assistance for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)". Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of April 2, 2020 No. 762 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of May 17, 2023 No. 913)]. [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 2024]. Ukrainian. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/9/46447-dn_913_17052023_dod.pdf
16. [Medical care standards "Coronavirus disease (COVID-19)". Approved by Order No. 722 of the Ministry



- of Health of Ukraine dated March 28, 2020]. [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 2024]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp/content/uploads/2022/02/2020_722_standart_covid_19.pdf
17. CDC 24/7: saving lives, protecting people. Prevention Actions to Use at All COVID-19 Community Levels [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2024 Mar 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevention-getting-sick/prevention.html>
18. Artika IM, Dewi YP, Nainggolan IM, Siregar JE, Antonjaya U. Real-Time Polymerase Chain Reaction: Current Techniques, Applications, and Role in COVID-19 Diagnosis. *Genes (Basel)*. 2022 Dec 16;13(12):2387. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13122387>
19. Usul E, Şan İ, Bekgöz B, Şahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomark Med*. 2020 Sep;14(13):1207-15. doi: <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0317>
20. Dwivedi AK. How to write statistical analysis section in medical research. *J Investig Med*. 2022 Dec;70(8):1759-70. doi: <https://doi.org/10.1136/jim-2022-002479>
21. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol*. 2020 Oct;112(4):553-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w>
22. Birindelli S, Tarkowski MS, Gallucci M, Schiuma M, Covizzi A, Lewkowicz P, et al. Definition of the immune parameters related to COVID-19 severity. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:850846. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.850846>
23. Qin R, He L, Yang Z, Jia N, Chen R, Xie J, et al. Identification of parameters representative of immune dysfunction in patients with severe and fatal COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023;64(1):33-65. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08908-8>
24. Chatterjee S, Nalla LV, Sharma M, Sharma N, Singh AA, Malim FM, et al. Association of COVID-19 with comorbidities: an update. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2023;6(3):334-54. doi: <https://doi.org/10.1021/acscptsci.2c00181>
25. Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O. Arterial hypertension as a risk comorbidity associated with COVID-19 pathology. *International journal of hypertension*. 2020 Dec 4:2020:8019360. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8019360>
26. Fishchuk L, Rossokha Z, Pokhylko V, Cherniavska Y, Dubitska O, Vershyhora V, et al. NOS3 (rs61722009) gene variants testing in prediction of COVID-19 pneumonia severity. *Nitric Oxide*. 2023;134:44-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2023.04.002>
27. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention?. *Cancer discovery*. 2020;10(6):779-82. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0451>
28. Rezaei-Tavirani M, Nejad MR, Arjmand B, Tavirani SR, Razzaghi M, Mansouri V. Fibrinogen dysregulation is a prominent process in fatal conditions of COVID-19 infection; a proteomic analysis. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2021;9(1):e26. doi: <https://doi.org/10.22037/aaem.v9i1.1128>
29. Sur S, Khatun M, Steele R, Isbell TS, Ray R, Ray RB. Exosomes from COVID-19 patients carry tenascin-C and fibrinogen- β in triggering inflammatory signals in cells of distant organ. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(6):3184. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22063184>

Стаття надійшла до редакції 19.04.2024;
затверджена до публікації 07.08.2024

