

# РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ rs12979860 ГЕНА IFNL СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ З COVID-19 В УКРАЇНІ

Т.А. ГАРАЩЕНКО<sup>1</sup>, Т.Р. УМАНЕЦЬ<sup>1</sup>, Т.М. КАМІНСЬКА<sup>2</sup>, О.В. ГОРОДНА<sup>3</sup>,  
Д.С. КРАСНЕНКОВ<sup>4</sup>, Ю.Г. АНТИПКІН<sup>1</sup>, Л.А. ЛІВШИЦЬ<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, Київ, 04050, Україна

<sup>2</sup> КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня», вул. Дегтярівська, 23, Київ, 04119, Україна

<sup>3</sup> Інститут молекулярної біології і генетики, вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

<sup>4</sup> ДУ «Інститут геронтології ім.Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна

E-mail: tatti.my@gmail.com, tetiana.umanets@gmail.com, kaminska58@ukr.net, krasnenkovd@gmail.com, livshits@edu.imbg.org.ua\*, ipag@amnu.gov.ua, kscik@health.kiev.ua, ig@geront.kiev.ua

Коронавірусна хвороба (COVID-19), збудником якої є важкий гострий респіраторний синдром коронавірус-2 (SARS-CoV-2), вперше була зафіксована в грудні 2019 р. На початку пандемії вважалося, що діти менш схильні до COVID-19, порівняно з дорослими, проте подальші дослідження показали, що діти також є вразливими до інфікування вірусом SARS-CoV-2. Останніми роками з'являються досліджень про роль генетичних чинників у перебігу COVID-19. Даний факт, наводить на думку про імовірне існування спадкової схильності індивідів до інфікування вірусом SARS-CoV-2. Нещодавно, були отримані дані, про те що певні генетичні поліморфізми, зокрема різні генотипи за поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL, можуть виступати в якості предикторів важкості перебігу респіраторних вірусних інфекцій у дітей, зокрема COVID-19. Мета нашої роботи полягала у дослідженні особливостей розподілу генотипів за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL у когорті дітей, які перенесли COVID-19. Також, оцінити асоціацію даного поліморфізму з ризиком інфікування вірусом SARS-CoV-2, розвитком пневмонії під час коронавірусної хвороби та перебігом даного захворювання серед дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями (PP3). З цією метою обстежуваний групі з 70 дітей, котрі перенесли лабораторно підтверджений COVID-19, було проведено генотипування за поліморфізмом локусу rs12979860 гена IFNL. За результатами дослідження було встановлено, що алель С частіше зустрічається у дітей з PP3, порівняно з епізодично хворіючими ( $p < 0.05$ , OR 3.2; CI 1.52-6.71), тому даний варіант можна розглядати, як алель ризику більш частого ураження вірусними інфекціями. Також, алель С переважав у підгрупі дітей з пневмонією ( $p < 0.05$ , OR 2.36 CI 1.19-4.68), що вказує на те, що алель С, можна вважати алелем, ризику більш важкого перебігу COVID-19, що обумовлений пневмонією. Отримані результати дозволяють стверджувати, що алель С може виступати прогностичним маркером ризику роз-

витку пневмонії у дітей з COVID-19. Крім цього, наявність алеля С асоційовано з випадками PP3 серед дітей.

**Ключові слова:** SARS-COV-2, COVID-19, генетичні маркери, пневмонії, генетичний поліморфізм IFNL.

**Вступ.** Коронавірусна хвороба (Coronavirus disease 2019, COVID-19) вперше була зафіксована в грудні 2019 р. в провінції Ухань, Китай (WHO, 2020). Збудником COVID-19 є важкий гострий респіраторний синдром коронавірус-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2), що представляє собою одноланцюговий РНК вірус, котрий відноситься до сімейства *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* (Zhu et al, 2020). Вірус швидко ширився світом і вже 11 березня 2020 року, ВООЗ оголосили COVID-19 пандемією (WHO, 2020). На початку пандемії COVID-19, частка підтверджених випадків серед пацієнтів дитячого віку була відносно невеликою, і вважалося, що діти менш схильні до коронавірусної хвороби, порівняно з дорослими (Wu et al, 2021). Подальші дослідження показали, що діти та підлітки, так само як і дорослі, є вразливими до інфікування вірусом SARS-CoV-2, і серед дітей, як правило, перебіг варіював від асимптоматичного до важкого (Antypkin et al, 2023).

Останніми роками з'являється все більше досліджень про роль генетичних чинників у перебігу COVID-19 в різних популяціях та етнічних групах (Webb et al, 2020). Даний факт наводить на думку про імовірне існування спадкової схильності індивідів до інфікування вірусом SARS-CoV-2 та різної важкості перебігу захворювання у сімейному кластері (Ikitimur et al, 2021). Таким чином, генетичні фактори, які спричиняють різну чутливість до

інфікування вірусом SARS-CoV-2 та обумовлюють різну тяжкість перебігу захворювання, представляють великий інтерес для прогнозу та розробки персоналізованих схем лікування даного захворювання.

Нещодавно, були отримані дані, про те що певні генетичні поліморфізми, зокрема різні генотипи за поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL, можуть виступати в якості предикторів важкості перебігу респіраторних вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів, зокрема COVID-19 та обумовлювати різну ефективність елімінації вірусних патогенів в дихальних шляхах (Saponi-Cortes et al, 2021). Дане дослідження базувалося на віковій вибірці переважно дорослих.

Інтерферони (Interferons, IFNs) є першою лінією захисту від патогенів, в тому числі респіраторних вірусів. Під час ініціації протівірусної імунної відповіді IFNs грають важливу роль в пригніченні вірусної реплікації, впливаючи на вроджений та адаптивний імунітет (Schoggins, 2019; Schultze et al, 2021). В цьому беруть участь два типи IFN: IFN типу I (IFN-I) та IFN типу III (IFN-III), також відомий як IFN лямбда (IFNL) (Kotenko et al, 2003). Сімейство інтерферонів III типу, включає чотири підтипи IFNL: IFNL1 (IL-29), IFNL2 (IL-28A), IFNL3 (IL-28B) і IFNL4. Усі ці білки закодовані в генах, які локалізуються на 19-й хромосомі. Послідовність генів складається з п'яти або шести екзонів (Syedbasha et al, 2017). IFN-III в основному синтезуються дендритними клітинами респіраторного епітелію, внаслідок стимуляції інфекційними (вірусними) агентами, під час першого контакту з патогеном, для яких респіраторний епітелій є вхідними воротами (Andreacos et al, 2019). Важливо зазначити, що IFNL має лише ~28 % амінокислотної ідентичності з іншими генами, що викликає припущення, про те що послідовність гена IFNL, могла бути утворена внаслідок дуплікації (Hemann et al, 2017). Спочатку вважали, що IFNL є псевдогеном, однак наразі відомо що у людини є однойменний ген (IFNL), проте він є розповсюдженим лише в певних популяціях, в яких поширений поліморфізм ss469415590 TT/ΔG. Аallel TT викликає зсув рамки зчитування, що призводить до супресії продукції IFNL, тоді як алель ΔG кодує функ-

ціональний ген IFNL (Syedbasha M et al, 2017). Хоча продукт цього гену, лише на 40,8 % ідентичний до IFNL. IFNL взаємодіє з гетеродимерним рецептором, спільним для всіх інтерферонів лямбда (Hou et al, 2009).

IFNL виступають важливим і компонентами вродженого імунітету слизової оболонки дихальних шляхів і обумовлюють протівірусну активність проти респіраторних вірусів, зокрема протівисокопатогенних вірусів групи коронавіруси, а саме SARS-CoV-2 та MERS-CoV (Kotenko et al, 2019; Busnadiego et al, 2020). З одного боку, існує ряд досліджень в яких було отримано дані про порушення протівірусної відповіді при тяжкому перебігу COVID-19 (Hadjadj et al, 2020; Ziegler et al, 2021; Wang et al, 2021), в той час як інші, підкреслюють внесок інтерферонової відповіді в патогенез захворювання (Major et al, 2020; Broggi et al, 2020).

Незважаючи на те що для IFNL і гена IFNL було встановлено антивірусну активність проти РНК вірусів, існує небагато досліджень про роль в розвитку COVID-19 (Stanifer et al, 2020). Дослідження генетичного поліморфізму нуклеотидної послідовності гена, що кодує IFNL, надали докази того, що поліморфний варіант rs12979860 асоційований з кліренсом вірусу гепатиту С (HCV) та іншими РНК вірусами, які виступають збудниками інфекцій верхніх дихальних шляхів (Thomas et al, 2009; Rugwizangoga et al, 2019). Крім того, цей поліморфний варіант асоційований з відповіддю на терапію пегільованим інтерфероном у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С (Thomas et al, 2009).

Таким чином, поліморфний варіант rs12979860 можна розглядати, як перспективний ген кандидат — фактор спадкової схильності до різної чутливості, відносно вірусного інфікування SARS-CoV-2 та різного ступеня тяжкості перебігу COVID-19.

Метою нашої роботи було дослідити особливості розподілу генотипів за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL у когорті дітей які перенесли COVID-19. Оцінити асоціацію даного поліморфізму з ризиком інфікування вірусом SARS-CoV-2, розвитком пневмоній під час коронавірусної хвороби та перебігом даного захворювання серед дітей з рекурентними захворюваннями.

**Матеріали та методи.** Аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнтів, включених у дослідження. В рамках даної роботи проведено відбір біологічних зразків периферійної крові у 70 дітей віком від 5 до 17 років, що перенесли лабораторно підтверджений COVID-19 і проходили лікування у Київській міській дитячій інфекційній лікарні (група обстеження).

Клініко-анамнестичні дані, включених пацієнтів в дослідження (важкість перебігу COVID-19, наявність рентгенологічних змін в легенях, частота респіраторних інфекцій), були отримані шляхом обробки паперових історій хвороб. Всі дані були внесені в електронну базу для подальшого статистичного обрахунку.

У обстежуваній когорті (табл. 1) переважали дівчата 57,1 % (n = 40), порівняно з хлопцями 42,9 % (n = 30). Серед вікових груп статистично достовірно переважали діти старшого шкільного віку 13–18 років 55,7 % (n = 39), порівняно з групою дошкільного віку 4,3 % (n = 3) та середнього шкільного 40 % (n = 28). За перебігом COVID-19 статистично достовірно переважали діти з середньою важкістю захворювання 74,3 % (n = 52), порівняно з важкою 25,7 % (n = 18) (p < 0,05). Рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ) в анамнезі, що визначаються наявністю більше 6 задокументованих епізодів гострих респіраторних інфекцій за рік (Nagaraju et al, 2021), відмічались у 68,6 % (n = 48) обстежуваних дітей. Пневмонія реєструвалась у 45,7 % (n = 32) госпіталізованих дітей, порівняно з іншими рентгенологічними змінами в легенях (p < 0,05).

Групу контролю склали 100 здорових осіб з різних регіонів України. Дана контрольна група була сформована та обстежена у наших попередніх дослідженнях (Kucherenko et al, 2014).

**Виділення та очищення препаратів геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові.** ДНК виділяли за допомогою стандартного методу — шляхом гідролізу лізатів клітин протеїназою К з подальшим використанням комерційних наборів для виділення ДНК («DNA-TECHNOLOGY TS»), згідно інструкції виробника.

**Генотипування.** Для аналізу поліморфного варіанту rs12979860 гена IFNL використовували флуоресцентно мічені зонди типу TaqMan (283C > T rs12979860C TaqMan SNP Genoty-

ping Assays appliedbiosystems by ThermoFisher Scientific, США).

Полімеразну ланцюгову реакцію з детекцією в реальному часі проводили на приладі iQ5™ Multicolor Real-Time PCR Detection System («BIO-RAD», США). Реєстрація флуоресцентного сигналу відбувалася наприкінці стадії елонгації. Отримані результати ПЛР оцінювалися із використанням пакету програмного забезпечення BIO-RAD iQ5 Optical System Software V 2.0 (2006).

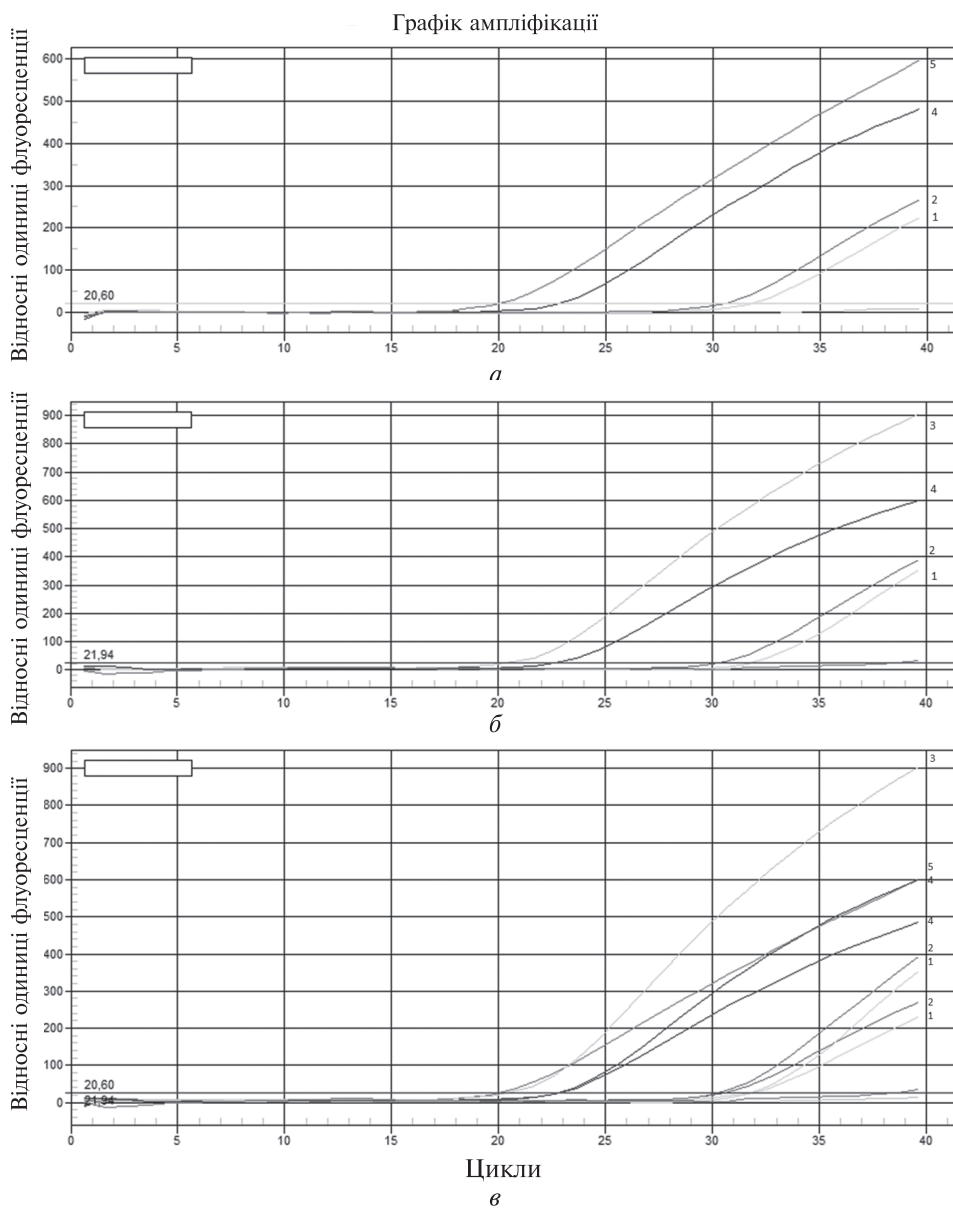
**Статистична обробка даних.** Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS версія 21.0 (IBM). Для оцінки значущості відмінностей використовувалася точний критерій Фішера, хі-квадрат, відношення шансів (OR) і 95 % достовірний інтервал (CI). Відмінності вважалися статистично значущими при р-значенні менше 0,05.

**Результати та обговорення.** Аналіз генотипів за поліморфним локусом rs12979860 гена IFNL4 (рисунок) проводили в групі обстеження, що складалася з 70 дітей, які перенесли лабораторно підтверджений COVID-19.

За результатами генотипування були отримані дані про спектр генотипів та частоту їх

Таблиця 1. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів з COVID-19

Характеристики	n	%
<i>Стать (n = 70)</i>		
Хлопці	30	42,9
Дівчата	40	57,1
<i>Вік</i>		
Дошкільний (<5 років)	3	4,3
Середній шкільний (6–12 років)	28	40
Старший шкільний (13–18 років)	39	55,7
<i>Перебіг COVID-19</i>		
Середній	52	74,3
Важкий	18	25,7
<i>Рентгенологічні зміни в легенях</i>		
Пневмонія	32	45,7
Інтерстиціальні зміни	21	30
Бронхіт	2	2,8
Без змін	15	21,5
РРЗ	48	68,6



Флуорограми ампліфікації послідовності гена *IFNL4* з метою детекції поліморфізму rs12979860 з використанням зондів TaqMan. а – № 1, 2, 4, 5 – наявність алелю Т; б – № 1, 2, 3, 4 – наявність алелю С; в – № 1, 2, 4 гетерозиготні зразки № 3 гомозигота за алелем С, № 5 гомозигота за алелем Т

зустрічальності в обстежуваній групі. Ці дані порівнювали з відповідними показниками індивідів з контрольної групи (табл. 2). За результатами порівняльного аналізу розподілу генотипів та частот алелів, було встановлено, що гомозиготи за алелем Т частіше зустрічалися у групі хворих на COVID-19 у порівнянні з індивідами з таким генотипом у контрольній гру-

пі. Проте, ця тенденція не сягала статистичної достовірності за точним критерієм Фішера ( $p > 0,05$ ). Такий результат, може бути пов'язаний з невеликою чисельністю індивідів у групі хворих на COVID-19 ( $n = 70$ ). Цікаво зазначити, що такі ж закономірності відзначені у дослідженнях проведених в когорті пацієнтів з Іспанії (Saponi-Cortes et al, 2021). В ході

свого дослідження автори визначили, що алель Т переважає у когорті пацієнтів з COVID-19 порівняно з контрольною групою (OR 0.63 C vs T; 95 %; CI (0.487, 0.824) ( $p < 0,05$ ), тобто даний варіант виступає алелем ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2. Такий результат, можна пояснити зважаючи на дані отримані щодо експресії гена Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) – функціонального рецептору для входу вірусу SARS-CoV-2 в клітини-мішені. В попередніх дослідженнях було встановлено, що експресія ACE2 негативно корелює з продукцією IFNL (Ansari et al, 2021). Ця закономірність узгоджується з результатами отриманими в ході дослідження пацієнтів хворих на COVID-19 з Іспанії в яких було встановлено, що генотип CC для якого відзначається високий рівень експресії інтреферону лямбда, значно рідше зустрічався в групі пацієнтів інфікованих вірусом SARS-CoV-2, аніж серед контрольних індивідів. Тобто, саме у носіїв цього генотипу продукція ACE2 є суттєво зниженою, що і є протектором від інфікування вірусом SARS-CoV-2.

За результатами нашого аналізу, таких відмінностей виявлено не було. Розбіжності у порівнянні результатів нашого дослідження з результатами аналізу пацієнтів з Іспанії, можуть бути пов'язані з рядом різних причин. А саме, по-перше, малою вибіркою пацієнтів у нашому дослідженні ( $n = 70$ ), по-друге – іншим складом індивідів у обстежуваних групах. Наша група індивідів складалася лише з дітей, в той час, як у дослідженні вчених з Іспанії приймали участь виключно дорослі пацієнти від 18 років. Крім того, в наших дослідженнях відрізнявся перебіг COVID-19 серед обстежуваних індивідів. У даному дослідженні приймали участь лише діти з перебігом середньої важкості та тяжким, в той час як у дослідження іспанських колег входили також люди і безклінічних проявів COVID-19, тобто асимптоматичні.

Проте подібні результати не були отримані в дослідженнях інших авторів, зокрема дослідників з Італії (Sorrentino et al, 2022). Крім того дослідження загальногеномних асоціацій (GWAS) не виявили жодних кореляцій між поліморфізмами IFNL і COVID-19 (Ellinghaus et al, 2020; Li et al, 2021; Mousa et al, 2021).

Таким чином, стає очевидним необхідність більш детального дослідження ролі поліморфізму генів IFNL в інфікування та перебігу COVID-19.

Важливо зазначити, що обстежувана група індивідів відрізнялася за анамнестичними даними, а саме за частотою перенесених гострих вірусних інфекцій за 1 рік. Діти, які мали менше 6 епізодів гострих респіраторних вірусних захворювань верхніх дихальних шляхів за один рік, були віднесені до групи епізодично хворіючих ( $n = 22$ ). Групу дітей з РРЗ ( $n = 48$ ) склали діти, які мали більше 6 задокументованих епізодів вірусних захворювань за аналогічний проміжок часу. Отримані дані свідчать на користь того, що більшість пацієнтів з загальної групи обстежуваних індивідів з COVID-19, складають діти з РРЗ 68,6 %, в той час як частка епізодично хворіючих становила лише 31,4 w% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Розподіл генотипів та алелів за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL у групі обстежуваних пацієнтів, хворих на COVID-19 та контрольній групі

Генотипи rs12979860 гена IFNL	Пацієнти хворі на COVID-19 (n = 70)	Група контролю (n = 100)
CC	26 (37,1 %)	40 (40 %)
TC	35 (50 %)	51 (51 %)
TT	9 (12,9 %)	9 (9 %)
<i>Алелі</i>		
T	53 (0,38)	69 (0,34)
C	87 (0,62)	131 (0,66)

Таблиця 3. Розподіл генотипів та алельних частот у групах за поліморфним варіантом rs12979680 гена IFNL серед епізодично хворіючих дітей та з РРЗ

Генотипи rs12979680 гена IFNL	Епізодично хворіючі діти (n = 22)	з РРЗ (n = 48)
TT	7 (31,8)	2 (4,2)
TC	11 (50)	24 (50)
CC	4 (18,2)	22 (45,8)
<i>Алелі</i>		
T	25 (0,57)	28 (0,29)
C	19 (0,43)	68 (0,71)

Порівняльний аналіз розподілу генотипів та алелів за поліморфним локусом rs12979860 гена IFNL у даних двох групах пацієнтів ми проводили з метою встановлення асоціації між анамнестичними даними хворих на COVID-19 в досліджуваній нами групі та поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL. Результати цього аналізу наведені у табл. 3.

Встановлено, що алель С частіше зустрічався у дітей з РРЗ (0,71) порівняно з епізодично хворіючими (0,29) ( $p < 0,05$  OR 3,2; CI 1,52–6,71). Таким чином, даний варіант можна розглядати, як алель ризику більш частого ураження вірусними інфекціями, що може бути пов'язано зі стимуляцією інтерфероніндукованих генів і підвищеною продукцією прозапальних цитокінів (Sorrentino et al, 2022).

На наступному етапі дослідження нами було проведено встановлення можливої ролі гена IFNL в ураженні легень внаслідок COVID-19 з подальшим розвитком пневмонії. З цією метою обстежувана група була розподілена на підгрупи, діти без пневмонії (54,3 %,  $n = 38$ ) та діти з пневмонією (45,7 %,  $n = 32$ ) (табл. 4). Пневмонія діагностувалася на основі рентгенологічного обстеження органів грудної клітки, яке проводилося всім дітям обстежуваної когорти.

За результатами попередніх досліджень встановлено, що пневмонія спричинена вірусом SARS-CoV-2 безпосередньо викликана вірусною деструкцією альвеолярних і бронхіальних епітеліальних клітин на фоні дегрануляції нейтрофілів і підвищеним виробництвом прозапальних цитокінів, які в свою чергу виклика-

**Таблиця 4. Розподіл генотипів та алелів за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL у підгрупах дітей з пневмонією та без пневмонії**

Генотипи rs12979860 гена IFNL	Без пневмонії (n = 38)	З пневмонією (n = 32)
ТТ	10 (26,3)	5 (15,6)
ТС	22 (57,9)	12 (37,5)
СС	6 (15,8)	15 (39,5)
<i>Алелі</i>		
Т	42 (0,553)	22 (0,344)
С	34 (0,447)	42 (0,656)

ють «цитокіновий шторм» (Alipour et al, 2020; Montazersaheb et al, 2022). Як відомо, інтерферони I та II типів, які виробляються у нижніх дихальних шляхах обумовлюють противірусну дію, а IFNs типу III, які виробляються у верхніх дихальних шляхах, в свою чергу відповідають за очищення від вірусів, зокрема від вірусу SARS-CoV-2. Коли противірусна дія IFN I та II типу не приносить результату, відбувається дисбаланс інтерферонів зі зміщенням до прозапального стану і починається вироблення прозапальних цитокінів (інтерлейкін (IL)-1 $\beta$ , IL-6, фактор некрозу пухлин (Tumor necrosis factor, TNF)) та хемокінів (C-C motif chemokine ligand (CCL)-2, CCL-3, and CCL-5) під впливом яких виникає «цитокіновий шторм» який і призводить до ураження легень (Lag et al, 2005; Cheung et al, 2005; Lau et al, 2013). Таким чином, розвиток пневмонії при COVID-19 виникає під час невдалої противірусної діяльності, керованої інтеферонами. Цей механізм був підтверджений також і на тваринних моделях (Smits et al, 2010). Виходячи з вищезазначеного, підвищена активність інтерферона лямбда, може спричинювати активацію інтерлейкінів, зокрема прозапальних цитокінів і бути фактором ризику розвитку пневмоній при COVID-19.

З метою перевірки цієї гіпотези, ми провели генотипування за поліморфізмом локусу rs12979860 в групі пацієнтів з пневмонією та без пневмонії. Результати цього дослідження наведені в табл. 4. Нами було встановлено, що статистично вірогідно алель С переважав у підгрупі дітей з пневмонією (OR 2,36 CI 1,19–4,68) ( $p < 0,05$ ). Таким чином, даний алель пов'язаний з високою експресією повнорозмірної форми білка інтерферон лямбда. Виходячи з цього, алель С, можна вважати алелем ризику більш важкого перебігу COVID-19, що обумовлений пневмонією. Оскільки в цьому випадку активується експресія ряду інтерфероніндукованих генів, зокрема прозапальних цитокінів, що зумовлюють дифузне альвеолярне ушкодження легень, як було описано вище.

Важливо зазначити, що аналіз поліморфних варіант гена IFNL може надати корисну інформацію щодо оцінки ефективності лікування IFN I типу при COVID-19, як це було

показано при терапії хронічного гепатиту С (Rugwizangoga et al, 2019).

Потрібно враховувати, що наше дослідження мало ряд обмежень. Дослідження було проведено на невеликій вибірці дітей, які були госпіталізовані до однієї лікарні, що не надало нам можливості врахувати інші потенційні фактори котрі могли вплинути на результати дослідження, такі як супутня патологія, вік, стать, тощо. Надалі плануються подальші дослідження ролі поліморфізму rs12979860 гена IFNL з розширенням вибірки пацієнтів та з врахуванням всіх особливостей анамнезу та перебігу захворювання на COVID-19.

**Висновки.** Наразі за результатами нашого дослідження встановлено, що алель С може виступати прогностичним маркером ризику розвитку пневмонії у пацієнтів дитячого віку з COVID-19. Крім цього, носійство алеля С асоційовано з випадками рекурентних респіраторних захворювань серед дітей, що може бути додатковою, важливою інформацією для розробки персоналізованої терапії COVID-19 серед дітей, особливо з РРЗ.

**Дотримання етичних стандартів.** Етичне схвалення дослідження було отримано від комітету з біоетики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», протокол № 28 від 15.10.2020р. Згідно з основними правилами біоетики при використанні людини в якості об'єкту дослідження, нами була отримана інформована згода на проведення даного дослідження від усіх обстежуваних індивідів, та було введено номенклатуру зразків ДНК, яка включала лише числовий код.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Фінансування.** Дана робота фінансувалася в рамках НДР «Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусної інфекції серед жінок та дітей в Україні» з державним реєстраційним номером 0120U104508.

DISTRIBUTION OF GENOTYPES ACCORDING TO THE RS12979860 POLYMORPHISM OF THE IFNL GENE AMONG CHILDREN WITH COVID-19 IN UKRAINE

T.A. Harashchenko, T.R. Umanets,  
T.M. Kaminska, O.V. Gorodna, D.S. Krasnienkov,  
Yu.G. Antypkin, L.A. Livshits

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine  
CNE «Kyiv City Children Clinical Hospital of Infectious Diseases», Dehtiarivska Street, 23, 04119, Kyiv, Ukraine

Institute of Molecular Biology and Genetics National Academy of Sciences of Ukraine, Zabolotnogo Str., 150, Kyiv, 03143, Ukraine

SI «Institute of Gerontology named after Dmitry F. Chebotarev, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Street, 67, 04114, Kyiv, Ukraine

E-mail: tatti.my@gmail.com, tetiana.umanets@gmail.com, kaminska58@ukr.net. krasnenkovd@gmail.com, livshits@edu.imbg.org.ua\*, ipag@amnu.gov.ua, kscik@health.kiev.ua, ig@geront.kiev.ua

The coronavirus disease (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), was detected in December 2019. At the beginning of the pandemic, it was believed that children were less susceptible to COVID-19 than adults, but further research has shown that children are also vulnerable to SARS-CoV-2 infection. In recent years, there have been a lot of studies about the role of genetic factors in the course of COVID-19. This fact is suggestive of possible factors of a hereditary predisposition of individuals to SARS-CoV-2 infection. Recently, some obtained evidence has demonstrated that certain genetic polymorphisms, notably the genotypes, differing by the rs12979860 polymorphic variant of the IFNL gene, may predict the severity of respiratory viral infections among children, including COVID-19. The aim of our study was to investigate the specificities of genotype distribution by the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene in a cohort of children with COVID-19, and to evaluate the association of this polymorphism with the risk of SARS-CoV-2 virus infection, the development of pneumonia during coronavirus disease, and the course of the disease among children with recurrent respiratory infections (RRI). To this end, the study group of 70 children with laboratory-confirmed COVID-19 was genotyped for the polymorphism of the rs12979860 locus of the IFNL gene. The study found that the C allele was more common in children with RRI compared to those with episodic viral infections ( $p < 0.05$ , OR 3.2; CI 1.52–6.71), so this variant can be considered a risk allele for more frequent viral infections. Also, the C allele was predominant in the subgroup of children with pneumonia ( $p < 0.05$ ,

OR 2.36 CI 1.19–4.68), indicating that the C allele can be considered a risk allele for more severe COVID-19 due to pneumonia. The results suggest that the C allele may be a predictive marker of the risk of pneumonia in children with COVID-19. In addition, the carriage of the C allele is associated with cases of RRI among children.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Alipoor SD, Jamaati H, Tabarsi P et al (2020) Immunopathogenesis of Pneumonia in COVID-19. *Tannaftos* 19(2):79–82. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00759>
- Andreakos E, Zanoni I, Galani IE (2019) Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. *Curr Opin Immunol* 56:67–75. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.10.007>
- Ansari MA, Marchi E, Ramamurthy N et al (2021) In vivo negative regulation of SARS-CoV-2 receptor, ACE2, by interferons and its genetic control [version 1; peer review: 1 approved with reservations].
- Antypkin YuG, Lapshyn VF, Umanets TR et al (2023) Analysis of the COVID-19 prevalence among children in Ukraine during the first year of the pandemic. *CHILD'S HEALTH* 18.1–5. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551>
- Broggi A, Ghosh S, Sposito B et al (2020). Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. *Science* 369(6504):706–712. <https://doi.org/10.1126/science.abc3545>
- Busnadiago I, Fernbach S, Pohl MO et al (2020) Antiviral Activity of Type I, II, and III Interferons Counterbalances ACE2 Inducibility and Restricts SARS-CoV-2. *mBio* 11(5):e01928–20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01928-20>
- Cheung CY, Poon LLM, Ng IHY et al (2005) Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol* 79(12):7819–7826
- Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L et al (2020) Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 383:1522–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L et al (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369(6504):718–724. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
- Hemann EA, Gale M Jr, Savan R (2017) Interferon Lambda Genetics and Biology in Regulation of Viral Control. *Front Immunol* 8:1707. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01707>
- Hou W, Wang X, Ye L et al (2009) Zhou L, Yang ZQ, Riedel E, Ho WZ. Lambda interferon inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages. *J Virol* 83(8):3834–3842. <https://doi.org/10.1128/JVI.01773-08>
- Ikitimur H, Borku Uysal B, Cengiz M et al (2021) Determining host factors contributing to disease severity in a family cluster of 29 hospitalized SARS-CoV-2 patients: Could genetic factors be relevant in the clinical course of COVID-19? *J Med Virol* 93(1):357–365. <https://doi.org/10.1002/jmv.26106>
- Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV et al (2003) IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 4(1):69–77. <https://doi.org/10.1038/ni875>
- Kotenko SV, Rivera A, Parker D et al (2019) Type III IFNs: Beyond antiviral protection. *Semin Immunol* 43:101303. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101303>
- Kucherenko AM, Pampukha VM, Livshits LA (2014) Study on the IFNL4 gene ss469415590 variant in Ukrainian population. *Biopolym Cell* (5):400–402. <https://doi.org/10.7124/bc.0008B8>
- Lau SKP, Lau CCY, Chan K-H et al (2013) Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol* 94(Pt 12):2679–2690
- Law HKW, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W et al (2005) Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood* 106(7):2366–2374
- Li Y, Ke Y, Xia X et al (2021) Genome-wide association study of COVID-19 severity among the Chinese population. *Cell Discov* 7:76. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00318-6>
- Major J, Crotta S, Llorian M et al (2020) Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science* 369(6504):712–717. <https://doi.org/10.1126/science.abc2061>
- Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS et al (2022) COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J* 19(1):92. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>
- Mousa M, Vurivi H, Kannout H et al (2021) UAE COVID-19 Collaborative Partnership Genome-wide association study of hospitalized COVID-19 patients in the United Arab Emirates. *EBioMedicine* 74:103695. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103695>
- Nagaraju K, Shah R, Ganapathy S et al (2021) Practical Approach for the Diagnosis, Prevention, and Management of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children: Report from an Expert Closed-group Discussion. *Pediatric Infectious Disease Rugwizangoga B, Andersson ME, Kabayiza JC et al*



- (2019) IFNL4 Genotypes Predict Clearance of RNA Viruses in Rwandan Children With Upper Respiratory Tract Infections. *Front Cell Infect Microbiol* 9:340. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00340>
- Saponi-Cortes JMR, Rivas MD, Calle-Alonso F et al (2021) IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. *Sci Rep* 11(1):21185. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00747-z>
- Schoggins JW (2019) Interferon-stimulated genes: what do they all do? *Ann Rev Virol* 6:567–584. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015756>
- Schultze JL, Aschenbrenner AC (2021) COVID-19 and the human innate immune system. *Cell* 184(7):1671–1692. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.029>
- Smits SL, de Lang A, van den Brand JMA, Leijten LM et al (2010) Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathogens* 6(2):e1000756-e
- Sorrentino L, Silvestri V, Oliveto G et al (2022) Distribution of Interferon Lambda 4 Single Nucleotide Polymorphism *rs11322783* Genotypes in Patients with COVID-19. *Microorganisms* 10(2):363. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020363>
- Stanifer ML, Kee C, Cortese M et al (2020) Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. *Cell Rep* 32(1):107863. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107863>
- Syedbasha M, Egli A (2017) Interferon Lambda: Modulating Immunity in Infectious Diseases. *Front Immunol* 8:119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00119>
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al (2009) Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 461(7265):798–801. <https://doi.org/10.1038/nature08463>
- Wang EY, Mao T, Klein J et al (2021) Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv [Preprint]* 1:2020.12.10.20247205. <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20247205>
- Webb Hooper M, Nápoles AM, Pérez-Stable EJ (2020) COVID-19 and Racial/Ethnic Disparities. *JAMA* 323(24):2466–2467. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8598>
- World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports. Geneva: World Health Organization; 2020
- Wu L, Zhang XF, Yang Y et al (2021) Clinical Characteristics of Pediatric Cases of COVID-19 in Hunan, China: A Retrospective, Multi-Center Case Series. *Front Pediatr* 9:665377. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.665377>
- Zhu N, Zhang D, Wang W et al (2020) China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Ziegler CGK, Miao VN, Owings AH et al (2021) Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *bioRxiv [Preprint]* 20:2021.02.20.431155. <https://doi.org/10.1101/2021.02.20.431155>

Надійшла в редакцію 16.07.23  
Після доопрацювання 08.08.23  
Прийнята до друку 18.11.23