

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА TGF- β Arg25Pro НА МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И СОСУДИСТОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

**Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Кумельский Е.Д.,
Попенко Ю.О.**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) сопровождается рядом патофизиологических изменений, утяжеляющих течение уже имеющейся у пациента патологии, что особенно выражено при заболеваниях сердечно-сосудистой и респираторной систем. Так, по данным литературы, сердечно-сосудистый риск после перенесенной НКИ возрастаеткратно по сравнению с группой пациентов, не перенесших данную инфекцию. Известно о снижении уровня контроля у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в постковидном периоде. Многие изменения остаются скрытыми долгое время, не имея клинических проявлений, однако увеличивая риск неблагоприятных событий. Ранее лабораторное выявление данных нарушений позволило бы существенно ускорить принятие клинических решений, направленных на снижение вероятности развития тяжелых изменений в будущем. Наибольшую роль в регуляции и разрешении воспалительных процессов играет трансформирующий фактор роста-beta (TGF- β). По данным литературы, именно полиморфизм гена, кодирующего TGF- β , ассоциирован с развитием БА и атопии, развитием и прогрессированием отдаленных последствий НКИ. Целью исследования было изучение влияния полиморфизма TGF- β Arg25Pro на лабораторные маркеры системного воспаления, кишечной проницаемости и сосудистой регуляции у пациентов с БА, перенесших НКИ. В исследование было включено 72 пациента с БА (52 женщины (72,22%) и 20 (27,78%) мужчин, средний возраст 64,9 \pm 6,86 года), перенесших НКИ по данным анамнеза. Всем пациентам проведено исследование периферической крови для определения генотипа полиморфизма TGF- β Arg25Pro методом аллель-

Адрес для переписки:

*Яцков Игорь Анатольевич
Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинский институт имени С.И. Георгиевского
295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Igor A. Yatskov
S. Georgievsky Medical Institute
5/7 Lenin Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru*

Образец цитирования:

*И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, Е.С. Агеева,
Е.Д. Кумельский, Ю.О. Попенко «Влияние
полиморфизма TGF- β Arg25Pro на маркеры системного
воспаления, кишечной проницаемости и сосудистой
регуляции у пациентов с бронхиальной астмой
в постковидном периоде» // Медицинская иммунология,
2025. Т. 27, № 3. С. 671-676.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-3198*

*© Яцков И.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, E.S. Ageeva, E.D. Kumelsky,
Yu.O. Popenko "Effects of TGF- β Arg25Pro polymorphism on
the markers of systemic inflammation, intestinal permeability,
and vascular regulation in patients with bronchial asthma
during post-COVID period", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3,
pp. 671-676.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-3198*

*© Yatskov I.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-3198*

специфической полимеразной цепной реакции (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия). Для определения концентрации в плазме крови С-реактивного белка (CRP) (мг/л), зонулина (нг/мл), ангиотензина-2 (пг/мл) и TGF- β использовались наборы для иммуноферментного анализа (Cloud Clone corp., Китай). У пациентов с AA генотипом полиморфизма TGF- β Arg25Pro выявлен статистически значимо более высокий уровень CRP – 3,59 (2,95-3,88) мг/л по сравнению с генотипами PP – 1,91 (0,54-3,37) мг/л ($p_{1-2} = 0,028$) и AP – 2,45 (0,48-2,88) мг/л ($p_{1-3} = 0,005$). Показатель зонулина плазмы также был достоверно выше в группе с генотипом AA, по сравнению с 2-й и 3-й группами исследования ($p_{1-2} = 0,023$ и $p_{1-3} = 0,032$). В группе с AA генотипом зарегистрирован более высокий уровень TGF- β по сравнению с группой с генотипом PP ($p_{1-2} = 0,009$). Наименьшая концентрация ангиотензина-2 выявлена в группе №1 с AA генотипом полиморфизма TGF- β Arg25Pro. Полиморфизм TGF- β Arg25Pro может быть ассоциирован с развитием системного воспаления и повышенной кишечной проницаемости у пациентов с БА в постковидном периоде.

Ключевые слова: полиморфизм, новая коронавирусная инфекция, Arg25Pro, TGF- β , SARS-CoV-2, CRP, проницаемость

EFFECTS OF TGF- β Arg25Pro POLYMORPHISM ON THE MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, INTESTINAL PERMEABILITY, AND VASCULAR REGULATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DURING POST-COVID PERIOD

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Kumelsky E.D., Popenko Yu.O.

S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. The condition of patients following new coronavirus infection (NCI) is accompanied by a number of pathophysiologic changes that aggravate the course of the patient's existing pathology, which is especially manifesting by cardiovascular and respiratory disorders. Cardiovascular risk after NCI is increased many-fold as compared to the patients who did not suffer with this infection. A decreased bronchial asthma (BA) control was reported in patients within post-NCI period. Many changes remain latent for a long time without clinical manifestations but increase the risk of adverse events. Earlier laboratory detection of these abnormalities would significantly accelerate clinical decision-making to reduce the likelihood of severe changes in the future. Transforming growth factor-beta (TGF- β) plays role in the regulation and resolution of inflammatory processes. Polymorphism of the gene encoding TGF- β is known to be associated with the development of BA and atopy, development and progression of remote NCI consequences. The aim of the present study was to investigate the effect of TGF- β Arg25Pro polymorphism on laboratory markers of systemic inflammation, intestinal permeability and vascular regulation in patients with BA who underwent NCI. The study included 72 patients with BA including 52 women (72.22%) and 20 males (27.78%), at a mean age of 64.9 ± 6.86 years) who had a history of NCI. All patients underwent testing to determine the genotype of TGF- β Arg25Pro polymorphism by allele-specific polymerase chain reaction (Litech, Russia). Immunoassay kits (Cloud Clone Corp., China) were used to determine plasma concentrations of C-reactive protein (CRP) (mg/L), zonulin (ng/mL), angiotensin-2 (pg/mL), and TGF- β . Patients with AA genotype of TGF- β Arg25Pro polymorphism had higher level of CRP (3.59; 2.95-3.88) mg/l compared to PP genotypes (1.91; 0.54-3.37) mg/l ($p_{1-2} = 0.028$) and AP (2.45; 0.48-2.88) mg/l ($p_{1-3} = 0.005$). Plasma zonulin levels were also higher in the group with AA genotype, compared to study groups 2 and 3 ($p_{1-2} = 0.023$ and $p_{1-3} = 0.032$). The group with AA genotype displayed higher TGF- β levels compared to PP genotype ($p_{1-2} = 0.009$). The lowest angiotensin-2 concentration was found in group 1. Conclusion: TGF- β Arg25Pro polymorphism may be associated with development of systemic inflammation and increased intestinal permeability in patients with BA over the post-COVID period.

Keywords: polymorphism, new coronavirus infection, TGF- β , Arg25Pro, SARS-CoV-2, CRP, permeability

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-20021, <https://rscf.ru/project/23-15-20021/>.

Введение

Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) сопровождается рядом патофизиологических изменений, утяжеляющих течение уже имеющейся у пациента патологии, что особенно выражено при заболеваниях сердечно-сосудистой и респираторной систем [9]. Так, по данным литературы, сердечно-сосудистый риск после перенесенной НКИ возрастаеткратно по сравнению с группой пациентов, не перенесших данную инфекцию [5]. Известно о снижении уровня контроля у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в постковидном периоде [2]. Патогенез данных нарушений до конца не ясен. Многие изменения остаются скрытыми долгое время, не имея клинических проявлений, однако увеличивая риск неблагоприятных событий. Ранее лабораторное выявление данных нарушений позволило бы существенно ускорить принятие клинических решений, направленных на снижение вероятности развития тяжелых изменений в будущем. Наибольшую роль в регуляции и разрешении воспалительных процессов играет трансформирующий фактор роста-beta (TGF-β) [4]. По данным литературы, именно полиморфизм гена, кодирующего TGF-β, ассоциирован с развитием БА и атопии, развитием и прогрессированием отдаленных последствий НКИ [6, 7].

В связи с этим, целью исследования было изучение влияния полиморфизма TGF-β Arg25Pro на лабораторные маркеры системного воспаления, кишечной проницаемости и сосудистой регуляции у пациентов с БА, перенесших НКИ.

Материалы и методы

В исследование было включено 72 пациента с БА (52 женщины (72,22%) и 20 (27,78%) мужчин, средний возраст $64,9 \pm 6,86$ года), перенесших НКИ по данным анамнеза.

Пациенты включались в исследование при наличии верифицированного диагноза БА 1-2 ступеней лечения. Дополнительным критерием включения являлся факт перенесенной НКИ по данным медицинской документации (ПЦР). Критериями исключения были: наличие осложненных форм вирусной пневмонии при наличии тяжелых функциональных легочных и внелегочных нарушений, возраст старше 75 лет.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году и одобренной этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Протокол комитета ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (Симферополь) от 23 июня 2023 года (№ 7).

Для анализа полиморфизма TGF-β Arg25Pro использовалась аллель-специфическая полимеразная цепная реакция с электрофоретической детекцией. ДНК выделяли из цельной крови пациентов, перенесших НКИ с помощью набора для выделения ДНК-экспресс из крови в соответствии с предоставленной производителем инструкцией. Аллель-специфическую ПЦР проводили с использованием набора «TGF-β Arg25Pro» (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Детекция продуктов амплификации проводилась методом горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле.

Для определения концентрации в плазме крови С-реактивного белка (CRP) (мг/л), зонулина (нг/мл), ангиотензина-2 (пг/мл) и TGF-β использовались наборы для количественного высокочувствительного иммуноферментного анализа производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубэй, Китай).

Исследование проводилось в центре коллективного пользования научного оборудования «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Статистический анализ полученных данных производился использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Все изучаемые количественные показатели проверяли на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро–Уилка; за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов с AA генотипом полиморфизма TGF-β Arg25Pro выявлен статистически значимо более высокий уровень CRP – 3,59 (2,95–3,88) мг/л по сравнению с генотипами PP – 1,91 (0,54–3,37) мг/л ($p_{1-2} = 0,028$) и AP – 2,45 (0,48–2,88) мг/л ($p_{1-3} = 0,005$). Показатель зонулина плазмы также был достоверно выше в группе с генотипом AA, по сравнению со 2-й и 3-й группами

ТАБЛИЦА 1. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОНП TGF-β Arg25Pro, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. LABORATORY PARAMETERS IN DEPENDENCE ON THE SNP OF TGF-β Arg25Pro, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Parameter	AA (n = 12)	PP (n = 24)	AP (n = 36)	p
CRP, мг/л CRP, mg/L	3,59 (2,95-3,88)	1,91 (0,54-3,37)	2,45 (0,48-2,88)	0,006* p ₁₋₂ = 0,028* p ₁₋₃ = 0,005*
Зонулин, нг/мл Zonulin, ng/mL	275,6 (188,3-399,6)	74,9 (52,8-105,5)	40,7 (24,7-128,4)	0,018* p ₁₋₂ = 0,023* p ₁₋₃ = 0,032*
TGF-β, нг/мл TGF-β, ng/mL	31,9 (24,9-35,2)	22,0 (19,4-22,9)	24,8 (22,2-31,9)	0,008* p ₁₋₂ = 0,009*
Ангиотензин-2, пг/мл Angiotensin-2, pg/mL	286,2 (281,5-330,7)	373,6 (336,5-380,3)	354,4 (349,5-363,5)	0,002* p ₁₋₂ = 0,001* p ₁₋₃ = 0,007*

Примечание. * – различия значимы при $p < 0,05$. CRP – С-реактивный белок, TGF-β – трансформирующий фактор роста-β. Различия между группами рассчитаны с применением критерия Краскела–Уоллиса.

Note. *, differences are significant at $p < 0.05$. CRP, C-reactive protein; TGF-β, transforming growth factor-β. Differences between groups were calculated using the Kraskel–Wallis criterion.

исследования ($p_{1-2} = 0,023$ и $p_{1-3} = 0,032$). В группе с AA генотипом зарегистрирован более высокий уровень TGF сравнению с группой с генотипом PP ($p_{1-2} = 0,009$). Наименьшая концентрация ангиотензина-2 выявлена в группе № 1 с AA генотипом полиморфизма TGF-β Arg25Pro.

Обсуждение

Полученные нами данные позволяют предположить наличие рискованного генотипа (AA) полиморфизма TGF-β Arg25Pro, ассоциированного с более высокими концентрациями CRP и зонулина плазмы, что свидетельствует о наличии низкоинтенсивного системного воспаления (LGI) у пациентов с данным генотипом, причиной которого может выступать повышение кишечной проницаемости и увеличенная транслокация антигенных компонентов в системный кровоток, в том числе липополисахарида грамотрицательной флоры (LBP) [8]. Низкоинтенсивное воспаление является одним из важнейших факторов повышения риска кардиоваскулярных событий [10]. При этом у пациентов 1-й группы также выявлен достоверно более высокий уровень TGF-β, что может быть связано с попыткой иммунной системы реагировать на воспаление и являться компенсаторным механизмом [11]. Наименьший показатель ангиотензина-2 обнаружен в группе с генотипом AA полиморфизма TGF-β Arg25Pro. Данная находка также может быть связана с повышенной активностью ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2) и повышенным катаболизмом ангиотензина 2 и последующим образованием ангиотензина 1-7, обладающего противовоспалительным эффектом [3].

Подобные результаты были получены в предшествующей работе у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, где генотип AA полиморфизма TGF-β Arg25Pro был ассоциирован с наивысшим уровнем зонулина плазмы крови, а также высоким уровнем эндотелина-1 [1].

По данным литературы, TGF-β участвует в поддержании целостности энтероцитарного барьера тонкого кишечника и способен оказывать протективное действие на плотные межклеточные контакты, в том числе предотвращая изменения белков зонулина и окклюдина под действием фактора некроза опухоли-альфа (TNFα) [12].

По нашему мнению, наличие AA-генотипа полиморфизма TGF-β Arg25Pro у пациентов с БА, перенесших SARS-CoV-2, может быть ассоциировано с нарушением рецепторного взаимодействия и последующей сигнализации через рецепторы к TGF-β, что приводит к увеличению кишечной проницаемости для LPS, повышению уровня CRP и развитию системного низкоинтенсивного воспалительного процесса, сопровождающегося компенсаторным увеличением концентрации TGF-β и активацией ACE2.

Заключение

Полиморфизм TGF-β Arg25Pro может быть ассоциирован с развитием системного воспаления и повышенной кишечной проницаемости у пациентов с БА в постковидном периоде, что в перспективе может отразиться на отдаленных проявлениях COVID-19, в том числе кардиоваскулярных, а также отразиться на степени контроля основного заболевания.

Список литературы / References

1. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С. Полиморфизм Arg25Pro гена TGFβ как фактор дифференцированного подхода к профилактике у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // Физиотерапевт, 2024. № 6. С. 114-120. [Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S. Arg25Pro polymorphism of TGFβ gene as a factor in differentiated approach to prophylaxis in patients with type 1 diabetes mellitus. *Fizioterapevt = Physiotherapist*, 2024, no. 6, pp. 114-120. (In Russ.)]
2. Agondi R.C., Menechino N., Marinho A.K.B.B., Kalil J., Giavina-Bianchi P. Worsening of asthma control after COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*, 2022, Vol. 9, 882665. doi: org/10.3389/fmed.2022.882665.
3. Crowley S.D., Rudemiller N.P. Immunologic effects of the renin-angiotensin system. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, Vol. 28, no. 5, pp. 1350-1361.
4. Deng Z., Fan T., Xiao C., Tian H., Zheng Y., Li C., He J. TGF-β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2024, Vol. 9, no. 1, 61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
5. Goerlich E., Chung T.H., Hong G.H., Metkus T.S., Gilotra N.A., Post W.S., Hays A.G. Cardiovascular effects of the post-COVID-19 condition. *Nat. Cardiovasc. Res.*, 2024, Vol. 3, no. 2, pp. 118-129.
6. Majidpour M., Azizi S.G., Davodabadi F., Sabeti Akbar-Abad M., Abdollahi Z., Sargazi S., Shahriari H. Recent advances in TGF-β signaling pathway in COVID-19 pathogenesis: A review. *Microb. Pathog.*, 2025, Vol. 199, 107236. doi: 10.1016/j.micpath.2024.107236.
7. Michał P., Konrad S., Piotr K. TGF-β gene polymorphisms as risk factors for asthma control among clinic patients. *J. Inflamm. (Lond.)*, 2021, Vol. 18, no. 1, 28. doi: 10.1186/s12950-021-00294-4.
8. Rönnbäck C., Hansson E. The importance and control of low-grade inflammation due to damage of cellular barrier systems that may lead to systemic inflammation. *Front. Neurol.*, 2019, Vol. 10, 533. doi: 10.3389/fneur.2019.00533.
9. Scholkmann F., May C.A. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): Similarities and differences. *Pathol. Res. Pract.*, 2023, Vol. 246, 154497. doi: 10.1016/j.prp.2023.154497.
10. Sharif S., Van der Graaf Y., Cramer M.J., Kapelle L.J., de Borst G.J., Visseren F.L.J., Westerink J.; SMART study group. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2021, Vol. 20, no. 1, 220. doi: 10.1186/s12933-021-01409-0.
11. Travis M.A., Sheppard D. TGF-β activation and function in immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 51-82.
12. Xiao K., Cao S., Jiao L., Song Z., Lu J., Hu C. TGF-β1 protects intestinal integrity and influences Smads and MAPK signal pathways in IPEC-J2 after TNF-α challenge. *Innate Immun.*, 2017, Vol. 23, no. 3, pp. 276-284.

Авторы:

Яцков И.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Агеева Е.С. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии медицинской, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Yatskov I.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Ageeva E.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Кумельский Е.Д. – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Kumelsky E.D., Senior Lecturer, Department of Public Health and Healthcare Organization, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Попенко Ю.О. – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Popenko Yu.O., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 20.02.2025
Принята к печати 23.03.2025

Received 20.02.2025
Accepted 23.03.2025