

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Специальность: 06.04.01 – Биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
Магистерская диссертация

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У
ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ COVID-19

Работа завершена:

«13» 06 2023 г.



(И.А. Клявина)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

д.б.н., профессор кафедры генетики

«14» 06 2023 г.



(А.А. Ризванов)

Заведующий кафедрой

д.б.н., доцент

«14» 06 2023 г.



(А.Р. Каюмов)

Казань – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 7 |
| 1.1. Структура и особенности SARS-CoV-2 | 7 |
| 1.1.1. Общие сведения о SARS-CoV-2 | 7 |
| 1.1.2. Структура SARS-CoV-2..... | 8 |
| 1.1.3. Механизм инфицирования | 10 |
| 1.1.4. Вариабельность генома SARS-CoV-2. Омикрон. | 12 |
| 1.1.5. Клинические проявления COVID-19..... | 13 |
| 1.2. Цитокиновый шторм при COVID-19..... | 14 |
| 1.2.1. Основные проявления цитокинового шторма при COVID-19. | 14 |
| 1.2.2. IL-6 как центральный компонент цитокинового шторма. Взаимосвязь IL-6 и состояния пациентов | 18 |
| 1.3. Основные группы цитокинов, задействованные в развитии цитокинового шторма | 19 |
| 1.3.1. IFN- γ | 19 |
| 1.3.2. CCL5 (Rantes)..... | 21 |
| 1.3.3. IP-10 (CXCL10)..... | 23 |
| 1.3.4. IL-1 | 24 |
| 1.3.5. IL-10 | 26 |
| 1.3.6. IL-17 | 27 |
| 1.3.7. TNF- α | 29 |
| ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 31 |
| 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 31 |
| 2.2. Выделение РНК | 32 |
| 2.3. Синтез кДНК | 32 |
| 2.4. ПЦР-РРВ..... | 33 |
| 2.5. Расчет экспрессии генов и анализ корреляций | 35 |
| 3.1. Характеристика пациентов..... | 36 |
| 3.2. Клиническая картина | 39 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3. Определение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и ВИЧ | 48 |
| 3.4. Результаты корреляционного анализа..... | 49 |
| ВЫВОДЫ | 58 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ..... | 59 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------------------|---|
| АлАТ | Аланинаминотрансфераза |
| АсАТ | Аспартатаминотрансфераза |
| ВИЧ-1 | Вирус иммунодефицита человека 1 |
| ОРДС | Острый респираторный дистресс -синдром |
| СРБ | С-реактивный белок |
| ТВ | Тромбиновое время |
| АСЕ2 | Angiotensin converting enzyme 2 / Ангиотензинпревращающий фермент 2 |
| CCL5 (Rantes) | Chemokine (C C motif) ligand 5 / Лиганд 5 хемокина |
| CCR5 (CD195) | CC chemokine receptor type 5 / CC рецептор хемокина 5 |
| CD8+ cells | CD8 положительные лимфоциты |
| COVID-19 | Corona Virus Disease 2019 / Заболевание, вызванное коронавирусом 2019 года |
| E-protein | Envelope protein / Белок оболочки |
| IFN | Interferon / Интерферон |
| IFN- α | Interferon alfa / Интерферон-альфа |
| IFN- β | Interferon beta / Интерферон-бета |
| IFN- γ | Interferon gamma / Интерферон-гамма |
| IL-10 | Interleukin 10 / Интерлейкин 10 |
| IL-12 | Interleukin 12 / Интерлейкин 12 |
| IL-18 | Interleukin 18 / Интерлейкин 18 |
| IL-6 | Interleukin 6 / Интерлейкин 6 |
| IP-10 (CXCL10) | Interferon gamma induced protein 10 / ИФН- γ индуцируемый белок 10 |
| JAК | Janus kinase / Янус-киназа |
| JAК1 | Janus kinase 1 / Янус- киназа 1 |
| JAК2 | Janus kinase 2 / Янус- киназа 2 |

| | |
|------------|--|
| JAK/ STAT | JAK/ STAT signaling pathway / Сигнальный путь JAK/ STAT |
| M-protein | Membrane protein / Мембранный белок |
| MERS | Middle East respiratory syndrome / Ближневосточный респираторный синдром |
| MERS-CoV | Middle East respiratory syndrome related coronavirus / Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ) |
| N-protein | Nucleocapsid protein / Белок нуклеокапсида |
| NF- κB | Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells / Транскрипционный фактор NF- κB |
| NK- клетки | Natural killer cells / Натуральные (естественные) киллеры |
| Nsp | Non-structure proteins / Неструктурные белки |
| ORF1a | Open Reading Frame 1a / Открытая рамка считывания 1a |
| ORF1b | Open Reading Frame 1b / Открытая рамка считывания 1b |
| S-protein | Spike protein / Спайковый белок (белок «шип») |
| SARS | Severe acute respiratory syndrome / Тяжелый острый респираторный синдром (атипичная пневмония) |
| SARS-CoV | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1 / ТОРС-коронавирус |
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome related coronavirus 2 / Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 |
| STAT | Signal transducer and activator of transcription / Преобразователь сигналов и активатор транскрипции |
| STAT1 | Signal transducer and activator of transcription 1 / Преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1 |
| TMPRSS2 | Transmembrane protease serine 2 / Трансмембранная сериновая протеаза 2 |
| TNF-α | Tumor necrosis factor alpha / Фактор некроза опухоли альфа |

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных причин тяжёлых последствий при COVID-19 является развитие «цитокинового шторма». Однако факторы, способствующие его возникновению, остаются изученными недостаточно. В ряде исследований было показано, что одной из ранних реакций организма на инфицирование возбудителем COVID-19 является повышение экспрессии генов *IL-6* и *IFN-γ*, приводящее к активации синтеза хемокинов и цитокинов, причём не исключено, что *CXCL10* и *CCL5* являются основными хемокинами, способствующими развитию «цитокинового шторма». Однако, роль таких генов иммунного ответа как *IL-6*, *CXCL10*, *CCL5* и *IFN-γ*, выяснена недостаточно. Малоизученным остаётся также влияние уровня экспрессии этих генов на клиническую картину и тяжесть заболевания. Анализ уровня экспрессии этих генов, определение корреляций с клиническими показателями пациентов с диагнозом COVID-19 может быть полезным для прогнозирования течения заболевания и выбора наиболее эффективной стратегии лечения конкретного пациента.

Целью работы является выявление влияния уровня экспрессии некоторых ключевых генов иммунного ответа в клетках назофарингиальной слизистой оболочки на клинические и биохимические показатели у больных с диагнозом COVID-19.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Определение уровня экспрессии генов *IL-6*, *CXCL10 (IP-10)*, *CCL5 (Rantes)* и *IFN-γ* у пациентов с COVID-19 и в контрольной группе.
2. Определение вирусной нагрузки у больных с диагнозом COVID-19 и выявление корреляций с тяжестью заболевания.
3. Выявление корреляций между уровнем экспрессии генов *IL-6*, *CXCL10*, *CCL5* и *IFN-γ* у пациентов с COVID-19.
4. Выявление корреляций между уровнем экспрессии генов *IL-6*, *CXCL10*, *CCL5* и *IFN-γ* у пациентов с COVID-19 и основными клиническими показателями заболевания.

СПРАВКА

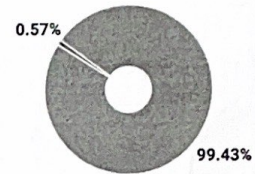
о результатах проверки текстового документа на наличие заимствований

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ STRUCTURE

Автор работы: Клявина Ирина Андреевна
Самоцитирование рассчитано для: Клявина Ирина Андреевна
Название работы: Уровень экспрессии генов иммунного ответа у пациентов с разной тяжестью COVID-19
Тип работы: Магистерская диссертация
Подразделение: Институт Фундаментальной медицины и Биологии, Кафедра Генетики, Группа 01-140-1

РЕЗУЛЬТАТЫ

СОВПАДЕНИЯ 0.57%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ 99.43%
ЦИТИРОВАНИЯ 0%
САМОЦИТИРОВАНИЯ 0%



ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 01.06.2023

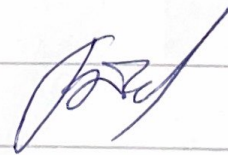
Структура документа: Проверенные разделы: основная часть с.1-41

Модули поиска: ИПС Адилет; Библиография; Сводная коллекция ЭБС; Интернет Плюс*; Сводная коллекция РГБ; Цитирование; Переводные заимствования (RuEn); Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu); Переводные заимствования по Интернету (EnRu); Переводные заимствования издательства Wiley; eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ: аналитика; СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Коллекция НБУ; Перефразирование по eLIBRARY.RU; Перефразирование по СПС ГАРАНТ: аналитика; Перефразирование по Интернету; Перефразирование по Интернету (EN); Перефразирование по коллекции издательства Wiley; Патенты СССР, РФ, СНГ; СМИ России и СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Издательство Wiley; Переводные заимствования

Работу проверил: Бабынин Эдуард Викторович

ФИО проверяющего

Дата подписи:



Подпись проверяющего



Чтобы убедиться в подлинности справки, используйте QR-код, который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего. Предоставленная информация не подлежит использованию в коммерческих целях.