

**Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Южный федеральный университет»**

На правах рукописи



ИВАНОВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЯЖЕСТЬЮ
ТЕЧЕНИЯ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

Специальность 1.5.7. Генетика

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Ростов-на-Дону – 2026

Работа выполнена в лаборатории биологии развития и организации генома кафедры генетики Академии биологии и медицины имени Д.И. Ивановского Южного федерального университета

Научный руководитель:

Шкурят Татьяна Павловна

доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», Академия биологии и медицины им. Д.И. Ивановского, кафедра генетики, профессор

Официальные оппоненты

Сорокина Инна Николаевна

доктор биологических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», профессор кафедры медико-биологических дисциплин

Сташкевич Дарья Сергеевна

кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет», декан биологического факультета

Защита состоится «30» сентября 2026 года в 15:00 на заседании диссертационного совета ЮФУ 801.01.23 биологическим наукам на базе Академии биологии и медицины им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1, к. 712.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. Ю.А. Жданова Южного федерального университета по адресу: г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, д. 21-Ж, 2 этаж и на сайте Южного федерального университета <https://hub.sfedu.ru/diss/show/1356962/>

Автореферат разослан «» _____ 2026 г.

Отзыв на автореферат в 2-х экз. (с указанием даты, полностью ФИО, учёной степени со специальностью, звания, организации, подразделения, должности, адреса, телефона, e-mail), заверенный печатью организации, просим направлять по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1, к. 106, ученому секретарю диссертационного совета ЮФУ 801.01.23 Хмелевцовой Л.Е., а также в формате .pdf на e-mail: lehmelevcova@sfedu.ru.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат биологических наук, с.н.с.



Л.Е. Хмелевцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность выбранной темы. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала одним из наиболее серьезных вызовов для мирового здравоохранения в XXI веке (World Health Organization, 2020). Для коронавирусной инфекции COVID-19 характерен широкий спектр клинических проявлений, который варьируется от бессимптомных или слабо выраженных инфекций до тяжелой пневмонии, дыхательной недостаточности и смерти (Anastassopoulou et al., 2020; Scherger et al., 2025).

Такие факторы риска, как возраст, сопутствующие заболевания, курение, нарушение липидного обмена оказывают существенное влияние на течение COVID-19. Но ни один из этих факторов не позволяет в полной мере объяснить различия в клинических проявлениях инфекции (Кантемирова и др., 2022). В связи с этим всё большее внимание исследователей привлекают генетические факторы хозяина, которые стали ключевыми детерминантами клинического спектра COVID-19, влияя не только на восприимчивость к инфекции и тяжесть заболевания, но и на потенциальную защитную реакцию у отдельных лиц (Beuren et al., 2025).

Понимание генетических факторов, определяющих тяжесть заболевания, является ключевым для разработки персонализированной терапии и улучшения прогноза COVID-19 (Dieter et al., 2022).

В патогенезе критических состояний при COVID-19 центральное место занимает дисрегуляция иммунного ответа, проявляющаяся в виде «цитокинового шторма» (Bhaskar et al., 2020).

Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов и играет ключевую роль в цитокиновом шторме (Bhaskar et al., 2020). Полиморфизм rs1800795 (G>C), расположенный в промоторной области гена *IL-6*, влияет на его транскрипционную активность и, следовательно, на уровень продукции IL-6 (Fishman et al., 1998, Khafaei et al., 2023). Вариации в этом локусе могут оказывать значительное влияние на системный воспалительный профиль и клинические исходы COVID-19 (Deng et al., 2024).

Ген *TYK2* (тирозинкиназа 2), кодирующий тирозинкиназу 2, является еще одним геном, играющим важную роль в регуляции иммунного ответа против инфекционных заболеваний, в частности, COVID-19 (Zabihi et al., 2023). Согласно данным крупномасштабных исследований GWAS его локусы были ассоциированы с критическим течением COVID-19. (Pairo-Castineira et al., 2021; Ellinghaus et al., 2020).

МикроРНК, в частности miR-155, являются посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов, вовлеченными в модуляцию иммунного ответа и воспаления (Mahesh et al., 2019). Было показано, что микроРНК влияют на экспрессию генов, связанных как с провоспалительными, так и с противовоспалительными реакциями (Kebriaei et al., 2025). Кроме того, недавние данные указывают на значительное снижение уровня циркулирующей miR-155 у пациентов с тяжелым COVID-19, что коррелирует с повышенной смертностью (Kassif-Lerner et al., 2022). Этот факт подчеркивает её важность в прогнозировании тяжелых форм инфекции COVID-19.

Параллельно с иммуногенетическими факторами, актуальным остается вопрос фармакогенетического сопровождения терапии. Использование широкого спектра лекарственных средств требует учета генетических особенностей ферментов метаболизма, в частности цитохромов P450 (CYP) (Zanger et al., 2013). Полиморфизм в генах CYP (такие как *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A2*) может значимо изменять фармакокинетику препаратов, используемых в терапии COVID-19 (Lim et al., 2023), влияя на их эффективность, безопасность и, как следствие, на клинический исход заболевания.

Прогнозирование тяжести COVID-19 остается одной из нерешенных проблем клинической практики. Перспективным направлением ее решения является выявление генетических маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением инфекции. Изучение генетических вариантов генов, контролирующих воспалительный ответ (*ТУК2*, *IL-6*, *miR-155*, *miR-146a*) и лекарственный метаболизм (гены системы цитохрома), позволяет расширить представления о патогенезе заболевания и разработать инструменты стратификации пациентов для своевременной коррекции терапевтической тактики.

Степень разработанности темы. На сегодняшний день в мире накоплен значительный объем данных о генетических локусах, ассоциированных с коронавирусной инфекцией COVID-19. Международные консорциумы, такие как «The COVID-19 Host Genetics Initiative», в ходе полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) идентифицировали ряд локусов, связанных с критическим течением болезни, включая регион гена *ТУК2* (Ellinghaus et al., 2020; Pairo-Castineira et al., 2021). Однако большинство этих работ сфокусировано на функциональных вариантах, в то время как роль других значимых полиморфных локусов, включая rs11085727 гена *ТУК2*, остается менее освещенной и требует уточнения в различных этнических группах.

Роль полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* активно изучалась в контексте хронических воспалительных заболеваний (Fishman et al., 1998). С началом пандемии появились работы, связывающие этот локус с тяжестью COVID-19 (Aladawy et al., 2022), однако результаты остаются неоднозначными и требуют дальнейшего подтверждения. Генетическая составляющая регуляции микроРНК (в частности, полиморфизм rs767649 гена *miR-155*) в контексте COVID-19 на данный момент изучена лишь фрагментарно, несмотря на установленный биомаркерный потенциал самой *miR-155* (Kassif-Lerner et al., 2022; Mahesh et al., 2019).

В отечественной науке существенный вклад в понимание генетических факторов риска развития COVID-19 внесли работы группы О.С. Глотова и А.С. Глотова (2021), в которых на примере жителей Санкт-Петербурга была показана значимость генетической компоненты в патогенезе инфекции. Вопросы фармакогенетики цитохромов P450 детально разрабатываются (Zanger et al., 2013), и их роль в метаболизме препаратов для лечения COVID-19 активно исследуется (Lim et al., 2023).

Однако, несмотря на эти достижения, ощущается выраженный дефицит исследований, которые бы одновременно оценивали вклад как иммуногенетических маркеров (*ТУК2*, *IL-6*, микроРНК), так и фармакогенетических локусов (*CYP*) в предрасположенность к тяжелому течению COVID-19. Остается нерешенным вопрос о синергичном влиянии данных генетических вариантов на риск неблагоприятного исхода. Также на сегодняшний день недостаточно данных по частотам и ассоциациям указанных локусов в специфических региональных выборках РФ, что и определило направление данного диссертационного исследования.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования послужили образцы крови больных коронавирусной инфекцией COVID-19. В исследовании приняли участие 217 пациентов. В соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (Временные методические рекомендации - профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)) пациенты были разделены на 2 группы по тяжести течения инфекции: 113 пациентов с легкой степенью тяжести и 104 пациента с инфекцией тяжелой степени. Информированное согласие было получено от всех участников исследования. Предмет исследования - генетические полиморфные локусы белок-кодирующих генов: *IL-6* rs1800795, *ТУК2* rs 11085727, гены микроРНК *miR-146a* rs2910164 и *miR155* rs767649, а также генов системы цитохромов *CYP450*: *CYP2D* rs1065852, *CYP2D6* rs3892097, *CYP3A5* rs 776746, *CYP1A2* rs2069522, *CYP3A4* rs28371759, *CYP3A4* rs2740574.

Цель исследования: Изучить ассоциацию полиморфных локусов генов, участвующих в иммунном ответе (*IL-6*, *TYK2*), генов микроРНК (*miR-146a*, *miR-155*) и генов системы цитохромов P450 (*CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP3A4*), а также их межгенных взаимодействий с риском тяжёлого течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучить демографические и биохимические показатели, коморбидные состояния в группах пациентов с легкой и тяжелой степенью коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Оценить вклад генетических вариантов генов ферментов цитохромов P-450 *CYP2D6* (rs1065852 и rs3892097), *CYP3A5* rs776746, *CYP1A2* rs2069522, *CYP3A4* (rs28371759 и rs2740574) в патогенез коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с различной тяжестью течения заболевания.
3. Исследовать ассоциацию генетических вариантов гена *TYK2* rs 11085727 и *IL-6* rs1800795, участвующих в регуляции воспалительных процессов у пациентов с различной тяжестью течения COVID-19.
4. Исследовать распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов генов микроРНК: *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 и изучить их ассоциации с тяжестью течения инфекции COVID-19.
5. Изучить межгенные взаимодействия между полиморфными локусами исследованных генов и определить модели, ассоциированные с изменением риска развития тяжелой формы COVID-19.

Научная новизна работы. Впервые для популяции жителей Ростовской области получены сведения, характеризующие вклад полиморфных локусов генов системы цитохромов P450, иммунного ответа и микроРНК в развитие тяжёлых форм COVID-19.

Установлено, что полиморфный локус *IL-6* rs1800795 связан с риском тяжёлого течения COVID-19 у жителей Ростовской области. Полученные результаты дополняют современные представления о значении генетической вариабельности медиаторов воспаления в формировании клинических проявлений инфекции и подтверждают роль наследственных факторов в определении тяжести заболевания.

Впервые установлена ассоциация полиморфного локуса *CYP3A4* rs2740574 с тяжёлым течением COVID-19, что свидетельствует о возможной роли генетически детерминированных особенностей биотрансформации в развитии тяжёлых форм заболевания.

Впервые на исследуемой выборке пациентов с COVID-19 различной степени тяжести охарактеризованы межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов иммунного ответа, системы цитохромов P450 и микроРНК. Выявлены две генетические модели, ассоциированные с развитием тяжёлого течения COVID-19. Первая модель включает четыре полиморфных локуса (*IL-6* rs1800795, *CYP2D6* rs1065852, *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746), вторая объединяет три локуса (*TYK2* rs11085727, *miR146a* rs2910164 и *miR155* rs767649). Показано, что соответствующие комбинации генотипов сопровождаются увеличением вероятности тяжёлого течения заболевания. Выявленные модели могут быть использованы в качестве основы для генетической стратификации риска развития тяжёлых форм COVID-19.

Теоретическая значимость и практическая ценность работы. Результаты исследования дополняют существующие представления о генетических детерминантах, влияющих на клинический исход коронавирусной инфекции в популяции Ростовской области. В работе уточнён вклад полиморфных локусов генов иммунного ответа, системы цитохромов P450 и микроРНК в межиндивидуальную вариабельность клинического течения коронавирусной инфекции. Полученные результаты показывают, что развитие тяжёлых форм COVID-19 связано не только с отдельными генетическими вариантами, но и с их сочетанным действием в составе межгенных комбинаций. Наши данные дополняют

современные представления о полигенной природе тяжёлого течения заболевания и роли взаимодействия генов воспалительного ответа, цитокиновой сигнализации, микроРНК-опосредованной регуляции и биотрансформации в патогенезе инфекции.

В рамках работы сформирована и обобщена в специализированной базе данных информация о показателях углеводного, липидного, белкового обменов, иммунном статусе, а также распределении аллелей и генотипов изученных полиморфных вариантов (свидетельство о регистрации № 2023621540). Разработанный ресурс содержит сведения о генетических особенностях больных COVID-19 с лёгким и тяжёлым течением заболевания в регионе. Данная база может выступать в качестве источника для построения алгоритмов прогноза течения COVID-19, основанных на сочетании комбинации генетических и клинико-лабораторных параметров.

Установленные ассоциации полиморфных локусов генов цитохромов P450 с тяжестью инфекции обосновывают целесообразность фармакогенетического консультирования пациентов с COVID-19 при назначении лекарственных препаратов, метаболизм которых зависит от данных ферментов.

Выявленные генетические маркеры и высокорисковые межгенные комбинации, ассоциированные с тяжёлым течением COVID-19, представляют интерес для разработки молекулярно-генетических подходов к стратификации пациентов по риску неблагоприятного течения заболевания. Их использование в составе специализированных панелей может быть перспективным для индивидуальной оценки вероятности развития тяжёлых форм инфекции.

Работа соответствует национальному проекту «Новые технологии сбережения здоровья», поскольку она направлена на повышение результативности медицинских исследований и разработок, создание условий для внедрения их результатов, развитие превентивной медицины и технологий долголетия. Вклад проекта заключается в формировании научной основы для создания лекарственных платформ нового поколения, ориентированных на персонализированную и патогенетически обоснованную терапию инфекционных заболеваний.

Методология и методы исследования. В исследование включено 217 пациентов Ростовской области, перенесших COVID-19: 113 с лёгким и 104 с тяжёлым течением заболевания. Молекулярно-генетические исследования выполняли в Академии биологии и медицины им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета в 2022–2025 гг. Материалом служили лейкоциты периферической крови, из которых сорбентным методом выделяли геномную ДНК. Генотипирование полиморфных локусов *CYP2D6* (rs1065852, rs3892097), *CYP3A4* (rs28371759, rs2740574), *CYP3A5* rs776746, *CYP1A2* rs2069522 и *IL6* rs1800795 проводили методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени, локуса rs11085727 гена *TYK2* - методом анализа длины рестрикционных фрагментов. Биохимические показатели крови определяли с использованием стандартных коммерческих наборов реагентов (Вектор-Бест, Новосибирск). Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM SPSS Statistics 27.0. Применяли параметрические и непараметрические методы сравнения количественных признаков, критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера для анализа частот генотипов и аллелей, а также оценивали соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга. Ассоциации генетических вариантов с тяжёлым течением COVID-19 оценивали по величине отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Межгенные взаимодействия анализировали методом MDR (версия 3.0.2). Для контроля множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что к факторам, ассоциированным с тяжёлым течением COVID-19 у жителей Ростовской области, относятся возраст старше 50 лет, наличие сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, а также патологии органов пищеварения.
2. Генетическая вариабельность генов, обеспечивающих регуляцию воспалительных реакций и процессы биотрансформации ксенобиотиков, вносит вклад в формирование генетической предрасположенности к тяжёлому течению COVID-19. Значимые ассоциации установлены для локусов *IL6* rs1800795 и *CYP3A4* rs2740574.
3. В формировании генетической предрасположенности к тяжёлому течению COVID-19 существенную роль играет сочетание генетических вариантов генов воспалительного ответа и биотрансформации ксенобиотиков (*IL6* rs1800795; *CYP2D6* rs1065852; *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746).
4. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов, вовлечённых в регуляцию цитокиновой сигнализации (*TYK2*) и микроРНК-опосредованных механизмов иммунного ответа (*miR155*; *miR146a*), вносят вклад в развитие тяжёлых форм COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объёмом исследуемой выборки пациентов с COVID-19, использованием валидированных методов молекулярно-генетического тестирования, а также применением современных подходов к статистической обработке и интерпретации генетических данных. Результаты исследования были представлены на V Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости», г. Санкт-Петербург, (27-28 октября, 2022) ; XI Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика» (14 ноября 2023 года, г. Москва), Международном Конгрессе «VIII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 300-летию российской науки и высшей школы» (14-19 июня 2024 года, г. Саратов) ESHG 2023 56-я конференция Европейского общества генетики человека (European Society of Human Genetics). (10- 13 июня 2023 года, Глазго, Шотландия, Великобритания).

Структура и объем диссертации. Общий объём диссертации составляет 171 страницу машинописного текста. Структура работы включает введение, аналитический обзор литературы, раздел с описанием материалов и применённых методов, главу, содержащую собственные результаты и их обсуждение, а также заключение, выводы и библиографический список. Библиография насчитывает 277 наименований. Иллюстративный материал представлен 19 таблицами и 42 рисунками.

Финансовая поддержка работы: Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки № FENW-2023-0018 «Изучение роли факторов эндогенной регуляции генов, а также сигнальных и эпигенетических механизмов повреждения и репарации клеток, участвующих в патогенезе социально-значимых болезней» (2023-2025).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В главе обобщены современные сведения, опубликованные в отечественных и зарубежных научных источниках, отражающие актуальные представления об эпидемиологии, факторах риска и генетических особенностях течения COVID-19. Структура главы включает три подраздела. Первый подраздел посвящён эпидемиологическим особенностям и клиническим вариантам коронавирусной инфекции. Во втором подразделе проанализированы клинико-демографические и соматические факторы, способствующие развитию тяжёлых форм заболевания. В третьем подразделе систематизированы результаты исследований, посвящённых генетическим предикторам неблагоприятного течения и исходов COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

План исследования показан на рисунке 1



Рисунок 1. План исследования

Анализ публичных баз генетических вариантов. Для выбора генетических локусов, ассоциированных с тяжестью COVID-19, использованы данные международного консорциума COVID-19 Host Genetics Initiative и полногеномных исследований ассоциаций (GWAS). Уточнение структуры выбранных генов и функциональной аннотации генетических вариантов выполнено с использованием ресурсов NCBI (dbSNP - для идентификации rs-идентификаторов, ClinVar - для оценки клинической значимости, Gene - для геномной организации). Для уточнения геномной локализации и структуры генов

применялась база данных Ensembl. Ресурс SNPedia использовался для получения сводной информации о клинических ассоциациях и функциональных эффектах изучаемых локусов. Проверка частот аллелей в различных популяциях проведена по данным проекта 1000 Genomes. Таким образом, комплексный анализ перечисленных баз данных позволил обоснованно отобрать гены-кандидаты для дальнейшего молекулярно-генетического исследования.

Распределение пациентов на основе клинических критериев. В исследование были включены 217 пациентов, перенесших COVID-19. У всех участников в постморбидном периоде (не ранее чем через 2 месяца после заболевания) были получены образцы венозной крови для проведения исследования. В зависимости от тяжести течения COVID-19 пациенты были распределены на две группы: 113 пациентов с лёгким течением заболевания и 104 пациента с тяжёлым течением. Группы исследования были классифицированы в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (Временные методические рекомендации - профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)). Участникам проводилось анкетирование для получения анамнестических данных: дата заболевания, возраст, пол, данные компьютерной томографии, наличие сопутствующих заболеваний. При осмотре оценивались следующие показатели: артериальное давление (АД), уровень насыщения крови кислородом (SpO₂), частота сердечных сокращений (ЧСС), рост и вес. Критерием включения в исследование было наличие антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, иммуноглобулинов G.

Методы молекулярно-генетического генотипирования. Исследования (выделение ДНК, генотипирование методом аллель-специфичной ПЦР) выполнены на базе Академии биологии и медицины им. Д.И. Ивановского ЮФУ в 2022–2025 гг. Геномную ДНК выделяли из венозной крови (пробирки с ЭДТА-К3) с использованием набора «ДНК-сорб-В» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) по стандартному протоколу: лизис, сорбция, отмывки, элюция. Качество и концентрацию ДНК оценивали на NanoDrop Lite (Thermo Fisher Scientific); образцы с концентрацией ≥ 5 нг/мкл хранили при -20°C . Генотипирование полиморфных локусов CYP2D6 (rs1065852, rs3892097), CYP3A5 (rs776746), CYP1A2 (rs2069522), CYP3A4 (rs28371759, rs2740574) и IL-6 (rs1080795) выполнено методом АС-ПЦР с коммерческими наборами (НПК «СИНТОЛ») на приборе QuantStudio™ 5 (Applied Biosystems) с детекцией в реальном времени или электрофорезом. Вариант TUK2 анализировали по длине рестрикционных фрагментов.

Методы исследования биохимических показателей сыворотки крови. Содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, мочевины, креатинина, ферритина, иммуноглобулинов класса А и иммуноглобулинов класса G определяли с использованием коммерческих наборов, соответствующих международным требованиям (Вектор –бест, Новосибирск).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программного комплекса IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM, Армонк, США). Для оценки характера распределения количественных данных применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения средних значений в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Различия в распределении частот генотипов и аллелей между группами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. При наличии ячеек с ожидаемым значением менее 5 применяли точный критерий Фишера.

Соответствие распределения генотипов закону Харди–Вайнберга (HWE) оценивали с помощью критерия χ^2 и с использованием онлайн-калькулятора (geneswellness/HWE). Силу ассоциации оценивали через отношение шансов (ОШ) (95% ДИ). Для изучения межгенных

взаимодействий использовали алгоритм многомерного снижения размерности (MDR) версии 3.0.2. Для исключения ошибок первого типа при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми при скорректированном значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19

В данной работе была изучена клинико-демографическая характеристика групп пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19. В группе легкого течения заболевания коронавирусной инфекции женщины составили 63,7% ($n=72$), мужчины - 36,3% ($n=41$). В группе тяжелого течения доля женщин составила 68,3% ($n=71$), мужчин-31,7% ($n=33$). Статистически значимых различий по полу между группами не выявлено ($p > 0,05$). Средний возраст пациентов в группе тяжелого течения составил $55,1 \pm 11,1$ года (медиана - 55,0 [48,0; 63,0] лет), в группе легкого течения - $46,0 \pm 15,1$ года (медиана - 44,0 [33,0; 55,0] лет). Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). ROC-анализ подтвердил умеренную прогностическую значимость возраста ($AUC = 0,687$; 95% ДИ: 0,618-0,756; $p < 0,001$): оптимальный порог по индексу Юдена - 50 лет (чувствительность 70,5%, специфичность 59,3%), что указывает на повышенный риск тяжёлого течения у пациентов старше этого возраста (рисунок 2).

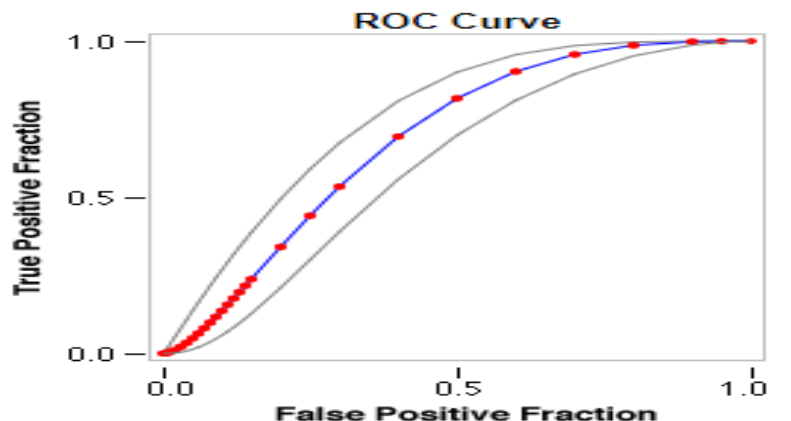


Рисунок 2 ROC-кривая для оценки прогностической значимости возраста в отношении тяжелого течения COVID-19 ($AUC = 0,687$)

Средний ИМТ в группе тяжелого течения составил $29,2 \pm 5,1$ кг/м² (медиана- 29,3 [26,1; 32,9] кг/м²), что соответствует избыточной массе тела с тенденцией к ожирению. В группе легкого течения средний ИМТ составил $25,6 \pm 5,0$ кг/м² (медиана - 24,8 [22,7; 28,6] кг/м²).

Анализ коморбидного фона у групп пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19 представлен в таблице 1.

Таблица 1. Структура коморбидной патологии у больных COVID-19 с лёгким и тяжёлым течением заболевания

Заболевания	Лёгкое течение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	p-value
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Сердечно-сосудистые	16 (14,2%)	58 (55,8%)	<0.001
— гипертоническая болезнь	13 (11,5%)	42 (40,4%)	<0.001
— ишемическая болезнь сердца	0 (0%)	12 (11,5%)	<0,001
— другие	3 (2,7%)	4 (3,8%)	
Эндокринные и метаболические	9 (8,0%)	33 (31,7%)	<0.001
— сахарный диабет 2 типа	2 (1,8%)	9 (8,7%)	0,026
— ожирение	2 (1,8%)	2 (1,9%)	1,000
— заболевания щитовидной железы	5 (4,4%)	5 (4,8%)	1,000
— другие	0 (0%)	17 (16,3%)	
Гастроэнтерологические	16 (14,2%)	23 (22,1%)	0,042
— гастрит	13 (11,5%)	12 (11,5%)	1,00
— язвенная болезнь	2 (1,8%)	6 (5,8%)	0,156
— панкреатит	1 (0,9%)	5 (4,8%)	0,109
Респираторные (БА, ХОБЛ)	0 (0%)	4 (3,8%)	0,053
Заболевания печени	0 (0%)	12 (11,5%)	<0,001
Онкологические заболевания	4 (3,5%)	5 (4,8%)	0,740
Аутоиммунные / ревматологические	2 (1,8%)	6 (5,8%)	0,156

При анализе структуры сопутствующих заболеваний выявлены статистически значимые различия между группами. Сердечно-сосудистые заболевания достоверно чаще встречались в группе тяжёлого течения (55,8% против 14,2%, $p<0,001$), преимущественно за счёт гипертонической болезни (40,4% против 11,5%, $p<0,001$). Ишемическая болезнь сердца зарегистрирована только в группе тяжёлого течения (11,5%, $p<0,001$). Эндокринные и метаболические нарушения также преобладали в группе тяжёлого течения (31,7% против 8,0%, $p<0,001$), в том числе сахарный диабет 2 типа (8,7% против 1,8%, $p=0,026$); категория «другие» эндокринные заболевания (дислипидемия, метаболический синдром и др.) представлена исключительно в группе тяжёлого течения (16,3%, $p<0,001$). Гастроэнтерологические заболевания чаще наблюдались при тяжёлом течении (22,1% против 14,2%, $p=0,042$). Заболевания печени выявлены исключительно в группе тяжелого течения (11,5%, $p<0,001$). Частота онкологических и аутоиммунных заболеваний значимо не различалась между группами. Отсутствие сопутствующих заболеваний достоверно чаще встречалось в группе лёгкого течения (38,9% против 25,0%, $p=0,033$). Полученные результаты свидетельствуют о существенном вкладе коморбидной патологии в формирование тяжёлого течения COVID-19.

3.2 Сравнительный анализ основных биохимических показателей в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 в постморбидный период

В ходе работы был проведён сравнительный анализ основных биохимических маркёров: глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, общего холестерина, мочевой кислоты, активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, а также иммуноглобулины класса А и класса G у пациентов

с лёгким (n=113) и тяжёлым (n=104) течением COVID-19. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика биохимических показателей между группами пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19 (M ± SD)

Показатель	Лёгкие (n=113)	Тяжёлые (n=104)	p-value
Глюкоза (ммоль/л)	5,61 ± 1,24	7,15 ± 3,23	<0,001
HbA1c (%)	4,76 ± 0,68	5,42 ± 1,57	<0,001
Ферритин (нг/мл)	108,9 ± 102,1	144,8 ± 157,3	0,025
ЛДГ (Е/л)	338,2 ± 98,5	360,1 ± 91,8	0,090
Креатинин (мкмоль/л)	84,4 ± 18,9	92,8 ± 24,7	0,010
Холестерин (ммоль/л)	5,52 ± 1,18	6,10 ± 1,38	0,002
Мочевая кислота (мкмоль/л)	245,3 ± 58,7	269,1 ± 64,2	0,027
IgA (мг/мл)	2,35 ± 0,7	2,78 ± 1,0	0,015
IgG (мг/мл)	11,9 ± 4,2	14,5 ± 5,9	0,008
АлАТ (Е/л)	26,7 ± 19,7	28,4 ± 19,6	0,520
АсАТ (Е/л)	23,4 ± 10,0	24,9 ± 12,1	0,380

При анализе биохимических показателей в отдалённом периоде COVID-19 выявлен ряд статистически значимых различий между группами пациентов, перенёсших лёгкое и тяжёлое течение инфекции.

У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 уровни глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) были значимо выше, чем в группе лёгкого течения ($p < 0,001$). В исследованиях уже была установлена связь гипергликемии и сахарного диабета с неблагоприятным исходом COVID-19 (Zhu et al., 2020; Cariou et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Уровень ферритина в группе тяжёлого течения был значимо выше ($p = 0,025$). Гиперферритинемия рассматривается как маркёр цитокинового шторма и ключевой компонент «гиперферритинемического синдрома» при COVID-19 (Ruscitti et al., 2020; Perricone et al., 2020). В отдалённом периоде уровень ферритина нормализуется у большинства пациентов, однако у части перенёсших тяжёлое течение он остаётся повышенным, что может указывать на сохраняющееся субклиническое воспаление.

Уровень креатинина был значимо выше в группе тяжёлого течения ($p = 0,010$), что согласуется с данными о развитии острого почечного повреждения при COVID-19 (Cheng et al., 2020). Наши данные показывают, что у части пациентов функция почек не восстанавливается полностью даже в отдалённом периоде, что обосновывает необходимость длительного мониторинга (Nlandu et al., 2024). Также у пациентов, перенёсших тяжёлое течение, выявлены значимо более высокие уровни общего

холестерина ($p = 0,002$) и мочевой кислоты ($p = 0,027$). Гиперурикемия при COVID-19 ассоциирована с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом (Fukushima et al., 2022; Zheng et al., 2021). Сохранение этих различий в отдалённом периоде может отражать персистирующие метаболические нарушения. Более высокие уровни общего IgA и IgG сохранялись в группе тяжёлого течения ($p = 0,015$ и $p = 0,008$ соответственно), что, вероятно, отражает более интенсивный и длительный гуморальный ответ после тяжёлой инфекции. Статистически значимых различий по активности АлАТ и АсАТ между группами не выявлено.

Таким образом, в отдалённом периоде COVID-19 у пациентов, перенёсших тяжёлое течение заболевания, сохраняются метаболические и иммунологические нарушения (гипергликемия, гиперферритинемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, повышенные уровни IgA/IgG), а также остаточная дисфункция почек. Эти данные обосновывают необходимость длительного диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов с целью раннего выявления и коррекции постковидных метаболических осложнений.

3.3 Анализ роли полиморфных локусов генов у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19

3.3.1 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена *IL-6* в группах пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19

Генотипирование rs1800795 гена *IL-6* проведено у 217 пациентов: 113 с лёгким и 104 с тяжёлым COVID-19. В каждой из групп распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,140$ и $p=0,081$ соответственно). Между группами выявлены статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей (таблица 3)

Таблица 3 Распределение генотипов и аллелей *IL-6* rs1800795 в зависимости от тяжести COVID-19

Генотип / Аллель	Легкое течение (n=113)	Тяжелое течение (n=104)	p-value (χ^2)	OR (95% CI)
Генотипы				
GG	35 (31,0%)	52 (50,0%)	0,004 (8,12)	2,23 (1,28–3,89)
CG	49 (43,4%)	42 (40,4%)		—
CC	29 (25,7%)	10 (9,6%)		0,31 (0,14–0,66)
GG+CG	84 (74,3%)	94 (90,4%)	0,002 (9,58)	3,25 (1,49–7,08)
Аллели				
G	119 (52,7%)	146 (70,2%)	< 0,001 (12,21)	2,11 (1,38–3,23)
C	107 (47,3%)	62 (29,8%)		0,47 (0,31–0,72)

Генотип GG достоверно чаще встречался в группе пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (50,0%, $n=52$) по сравнению с группой легкого течения (31,0%, $n=35$). Это соответствовало значительному увеличению риска развития тяжелой формы заболевания (отношение шансов [OR] = 2,23; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,28–3,89; $p = 0,004$). Напротив, генотип CC был значительно более распространен в группе легкого течения (25,7%, $n=29$) по сравнению с группой тяжелого течения (9,6%, $n=10$). Для этого генотипа было выявлено защитное действие против тяжелого течения COVID-19 (OR = 0,31; 95% ДИ: 0,14–0,66; $p = 0,002$). При сравнении аллельных частот установлено, что аллель G

значимо чаще встречался в группе тяжелого течения (70,2%, $n=146$) по сравнению с группой легкого течения (52,7%, $n=119$), что ассоциировалось с повышенным риском тяжелого течения ($OR = 2,11$; 95% ДИ: 1,38–3,23; $p < 0,001$). И наоборот, аллель С был более распространен в группе легкого течения (47,3%, $n=107$) по сравнению с группой тяжелого течения (29,8%, $n=62$), демонстрируя защитный эффект ($OR = 0,47$; 95% ДИ: 0,31–0,72; $p < 0,001$). Анализ рецессивной модели GG+CG подтвердил, что гомозиготный генотип CC ассоциирован с более чем трёхкратным снижением риска тяжёлого течения ($OR = 3,25$; 95% ДИ: 1,49–7,08; $p = 0,002$).

Полиморфизм rs1800795 представляет собой однонуклеотидный полиморфизм G>C, расположенный в промоторной области гена *IL6* в позиции -174 выше сайта начала транскрипции (Woo et al, 2013). Эта область имеет критическое значение для регуляции экспрессии гена. Известно, что носительство аллеля G в данной позиции ассоциировано с более высокой базальной и индуцибельной транскрипцией гена *IL6* и, соответственно, с более высоким уровнем продукции белка IL-6 по сравнению с носительством аллеля C (Fishman и др., 1998; Terry и др., 2000). Вместе с тем в литературе имеются противоречивые данные: ряд исследований подтверждает ассоциацию аллеля G с тяжёлым течением COVID-19 (Kerget et al., 2021), тогда как в других работах значимых ассоциаций не выявлено, что может быть обусловлено этническими особенностями когорт и различиями в дизайне исследований (Chandra et al., 2024).

3.3.2 Изучение особенностей распределения генотипов и аллелей генов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2* и *CYP3A4* у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19

Распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов *CYP2D6* (rs1065852), *CYP2D6* (rs3892097), *CYP3A5* (rs776746), *CYP1A2* (rs2069522) и *CYP3A4* (rs28371759) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Сравнение частот генотипов и аллелей *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2* и *CYP3A4* при разной степени тяжести COVID-19 представлены в таблице 4.

Таблица 4. Распределение генотипов и аллелей генов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2* и *CYP3A4* rs28371759 у пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19

Генотипы / Аллели	Лёгкое течение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	p-value (χ²)	OR (95% ДИ)
CYP2D6 (rs1065852, C>T)				
Генотипы				
CC	70 (61,9%)	74 (71,2%)	0,149 (2,08)	0,67 (0,37–1,19)
CT	41 (36,3%)	29 (27,9%)		1,00
TT	2 (1,8%)	1 (1,0%)		0,47 (0,04–5,33)
Аллели				
C	181 (80,1%)	177 (85,1%)	0,071 (3,26)	1,00
T	45 (19,9%)	31 (14,9%)		0,70 (0,42–1,18)
CYP2D6 (rs3892097, G>A)				
Генотипы				
GG	84 (74,3%)	78 (75,0%)	0,913	1,00

Генотипы / Аллели	Лёгкое течение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	p-value (χ²)	OR (95% ДИ)
GA	29 (25,7%)	25 (24,0%)	(0,18)	0,93 (0,50–1,71)
AA	0 (0%)	1 (1,0%)		—
Аллели				
G	197 (87,2%)	181 (87,0%)	0,511 (0,43)	1,00
A	29 (12,8%)	27 (13,0%)		1,01 (0,58–1,78)
CYP3A5 (rs776746, G>A)				
Генотипы				
GG	96 (85,0%)	86 (82,7%)	0,760 (0,55)	1,00
GA	17 (15,0%)	16 (15,4%)		1,05 (0,50–2,22)
AA	0 (0%)	2 (1,9%)		—
Аллели				
G	209 (92,5%)	188 (90,4%)	0,456 (0,56)	1,00
A	17 (7,5%)	20 (9,6%)		1,31 (0,66–2,57)
CYP1A2 (rs2069522, T>C)				
Генотипы				
TT	110 (97,3%)	101 (97,1%)	0,849 (0,04)	1,00
CT	3 (2,7%)	3 (2,9%)		1,09 (0,21–5,54)
CC	0 (0%)	0 (0%)		—
Аллели				
T	223 (98,7%)	205 (98,6%)	0,838 (0,04)	1,00
C	3 (1,3%)	3 (1,4%)		1,09 (0,21–5,54)
CYP3A4 (rs28371759, A>G)				
Генотипы				
AA	112 (99,1%)	103 (99,0%)	0,766 (0,09)	1,00
AG	1 (0,9%)	1 (1,0%)		1,09 (0,07–17,64)
GG	0 (0%)	0 (0%)		—
Аллели				
A	225 (99,6%)	207 (99,5%)	0,765 (0,09)	1,00
G	1 (0,4%)	1 (0,5%)		1,09 (0,07–17,55)

Анализ полиморфных локусов генов *CYP2D6* (rs1065852, rs3892097), *CYP3A5* (rs776746), *CYP1A2* (rs2069522) и *CYP3A4* (rs28371759) не выявил статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей между группами с лёгким и тяжёлым течением COVID-19 ($p > 0,05$ для всех сравнений). Изученные локусы имеют доказанную функциональную значимость: rs1065852 (с.100C>T) и rs3892097 (1846G>A) определяют аллели *CYP2D6**10 и *CYP2D6**4, ассоциированные со снижением и отсутствием ферментативной активности соответственно (Sachse et al., 1997; Pratt et al., 2018). Полиморфный локус rs776746 связан с нарушением сплайсинга и снижением экспрессии *CYP3A5* (Kuehl et al., 2001; Pratt et al., 2023); rs28371759 (*CYP3A422*) ассоциирован со снижением уровня экспрессии фермента (Zanger et al., 2013). Несмотря на функциональную

значимость данных вариантов, в исследованной выборке их вклад в тяжесть COVID-19 не подтверждён, что не исключает их потенциальной роли в межиндивидуальной вариативности лекарственного метаболизма у пациентов с COVID-19 (Takahashi et al., 2020; Badary, 2021; Fricke-Galindo et al., 2021).

3.3.3 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена CYP3A4 rs2740574 в группах пациентов с различной степенью тяжести коронавирусной инфекции

Распределение генотипов и аллелей CYP3A4 rs2740574 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (HWE) ($p=0,206$ для группы пациентов с легкой и $p=0,399$ для пациентов с тяжелой степенью COVID-19). Изучаемый полиморфизм ассоциирован с тяжестью течения COVID-19 ($\chi^2 = 9,78$; $p = 0,008$). Данные генотипирования представлены в таблице 5.

Таблица 5. Распределение генотипов и аллелей CYP3A4 rs2740574 в зависимости от тяжести COVID-19

Генотип / Аллель	Легкое течение (n=113)	Тяжелое течение (n=104)	p-value (χ^2)	OR (95% CI)
AA	89 (78,8%)	94 (90,4%)	0,008 (9,78)	2,53 (1,15–5,59)
AG	24 (21,2%)	8 (7,7%)		0,32 (0,14–0,74)
GG	0 (0%)	2 (1,9%)		-
AG+GG	24 (21,2%)	10 (9,6%)	0,018 (5,55)	0,39 (0,18–0,86)
A	202 (89,4%)	196 (94,2%)	0,082 (3,02)	2,02 (0,90–4,54)
G	24 (10,6%)	12 (5,8%)		0,52 (0,25–1,07)

Гомозиготный генотип AA достоверно чаще встречался в группе тяжелого течения по сравнению с группой легкого течения (90,4% против 78,8%; OR = 2,53; 95% ДИ: 1,15–5,59; $p = 0,018$). Гетерозиготный генотип AG наблюдался преимущественно в группе легкого течения (21,2% против 7,7%). Генотип GG встречался только в группе тяжелого течения (2 случая, 1,9%). В связи с крайне малой частотой данного генотипа статистически значимые выводы о его влиянии сделать невозможно. Анализ доминантной модели (AG+GG) показал, что носительство аллеля G ассоциировано со снижением риска тяжелого течения (OR = 0,39; 95% ДИ: 0,18–0,86; $p = 0,018$). При сравнении аллельных частот выявлена лишь тенденция к ассоциации: аллель A чаще встречался в группе тяжелого течения (94,2% против 89,4%; OR = 2,02; 95% ДИ: 0,90–4,54; $p = 0,082$). Фермент CYP3A4 является ключевым ферментом системы цитохромов P450, участвующим в метаболизме значительной доли лекарственных средств, применяемые при лечении COVID-19 (Badary et al., 2021; Иванова и др., 2024). Полиморфизм rs2740574 расположен в промоторной

области гена *CYP3A4*, однако его функциональная значимость остается противоречивой (Riffi et al., 2024).

3.3.4 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена тирозинкиназы 2 (*TYK2*) rs 11085727

Для оценки вклада генетического варианта тирозинкиназы 2 в предрасположенность к тяжёлому течению COVID-19 был проведён анализ полиморфизма гена *TYK2* rs11085727 (C>T). Распределение генотипов и аллелей *TYK2* rs11085727 (C>T) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (HWE) ($p=0,179$). Частоты аллелей и генотипов данного генетического варианта представлены в таблице 6.

Таблица 6. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *TYK2* rs11085727 у пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19

Генотипы/Аллели	Пациенты с лёгкой формой COVID-19 (n=113)	Пациенты с тяжёлой формой COVID-19 (n=104)	p-value (χ^2)	OR (95% ДИ)
СС	52 (46,0%)	60 (57,7%)	0,225 (2,98)	1,60 (0,93–2,75)
СТ	47 (41,6%)	35 (33,7%)		0,71 (0,41–1,23)
ТТ	14 (12,4%)	9 (8,7%)		0,67 (0,28–1,62)
СТ+ТТ	99 (87,6%)	95 (91,3%)	0,085 (2,97)	0,62 (0,37–1,06)
СС+СТ	99 (87,6%)	95 (91,3%)	0,413 (0,67)	1,49 (0,62–3,58)
Аллель С	151 (66,8%)	155 (74,5%)	0,078 (3,10)	1,46 (0,96–2,21)
Аллель Т	75 (33,2%)	53 (25,5%)		0,69 (0,45–1,04)

Результаты анализа не показали статистически значимых различий между группами лёгкого и тяжёлого течения COVID-19 ($\chi^2 = 2,98$, $p = 0,225$ для генотипов; $\chi^2 = 3,10$, $p = 0,078$ для аллелей). Генотип СС в группе лёгкого течения составил 46,0%, в группе тяжёлого - 57,7% (OR = 1,60; 95% ДИ 0,93–2,75); генотип ТТ - 12,4% и 8,7% соответственно (OR = 0,67; 95% ДИ 0,28–1,62). Частота минорного аллеля Т в группе лёгких составила 33,2%, в группе тяжёлых - 25,5% (OR = 0,69; 95% ДИ 0,45–1,04). Несмотря на отсутствие формальной статистической значимости, наблюдаемая тенденция ($p = 0,078$ для аллелей) может указывать на потенциальную связь аллеля Т с тяжестью течения COVID-19, что требует проверки на расширенных выборках. *TYK2* играет критическую роль в передаче сигналов от рецепторов цитокинов, таких как интерфероны I и III типа (IFN- α/β , IFN- λ), интерлейкины IL-6, IL-10, IL-12 и IL-23, посредством JAK-STAT сигнального пути (Schindler et al., 2007; Ghoreschi et al., 2009).

3.3.5. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 у пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19

Для оценки вклада генетических вариантов генов микроРНК, участвующих в регуляции воспалительного ответа, в предрасположенность к тяжёлому течению COVID-19 был проведён анализ двух полиморфных локусов: *miR-146a* rs2910164 (G>C) и *miR-155* rs767649 (T>A). Данные генотипирования представлены в таблице 7. Для обоих локусов в обеих группах (легкое и тяжелое течение) наблюдаемое распределение генотипов соответствует ожидаемому ($p > 0,05$).

Таблица 7. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2910164 *miR-146a* и rs767649 *miR-155* у пациентов с COVID-19

Генотипы/Аллели	Пациенты с легкой формой COVID-19(n=113)	Пациенты с тяжелой формой COVID-19(n=104)	p-value (χ^2)	OR (95% ДИ)
miR-146a rs2910164 (C> G)				
Генотипы				
CC	29 (25,7%)	22 (21,2%)	0,674 (0,78)	0,78 (0,41–1,47)
CG	62 (54,9%)	58 (55,8%)		1,04 (0,61–1,76)
GG	22 (19,5%)	24 (23,1%)		1,24 (0,65–2,38)
CG+GG	84 (74,3%)	82 (78,8%)	0,430 (0,62)	1,29 (0,69–2,41)
CC+CG	91 (80,5%)	80 (76,9%)	0,511 (0,43)	0,80 (0,41–1,55)
Аллели				
Аллель C	120 (53,1%)	102 (49,0%)	0,920 (0,01)	0,85 (0,59–1,22)
Аллель G	106 (46,9%)	106 (51,0%)		1,18 (0,82–1,70)
miR-155 rs767649 (T>A)				
Генотипы				
TT	46 (40,7%)	41 (39,4%)	0,970 (0,06)	0,95 (0,55–1,63)
TA	51 (45,1%)	49 (47,1%)		1,08(0,63–1,86)
AA	16 (14,2%)	14 (13,5%)		0,94 (0,44–2,03)
TA+AA	67 (59,3%)	63 (60,6%)	0,846 (0,04)	1,06 (0,62–1,81)
TT+TA	97 (85,8%)	90 (86,5%)	0,884 (0,02)	1,06(0,48–2,34)
Аллели				
Аллель T	143 (63,3%)	131 (63,0%)	0,740 (0,11)	0,99(0,68–1,43)
Аллель A	83 (36,7%)	77 (37,0%)		1,01 (0,70–1,47)

При анализе полиморфных локусов микроРНК *miR146a* rs2910164 и *miR155* rs767649 статистически значимых различий между группами с лёгким и тяжёлым течением COVID-19 не выявлено ($p > 0,05$ для всех сравнений). Генотип GG rs2910164 гена *miR-146a* чаще встречался в группе тяжёлого течения (23,1% против 19,5% в лёгкой группе, OR = 1,24; 95% ДИ: 0,65–2,38), генотип CC - в группе лёгкого течения (25,7% против 21,2%, OR = 0,78; 95% ДИ: 0,41–1,47). Частота минорного аллеля C составила 53,1% в группе лёгких и 49,0% в группе тяжёлых (OR = 0,85; 95% ДИ: 0,59–1,22).

Генотип TT rs767649 гена *miR-155* встречался с сопоставимой частотой в обеих группах (40,7% в лёгкой группе против 39,4% в тяжёлой, OR = 0,95; 95% ДИ: 0,55–1,63), генотип AA - 14,2% и 13,5% соответственно (OR = 0,94; 95% ДИ: 0,44–2,03). Частота минорного аллеля A практически не различалась между группами (36,7% в лёгкой группе против 37,0% в тяжёлой, OR = 1,01; 95% ДИ: 0,70–1,47).

Полиморфизм rs2910164 *miR-146a* расположен в последовательности предшественника микроРНК-146а и регулирует экспрессию генов-мишеней, участвующих в контроле воспалительного ответа (Ngo et al., 2025). Вариант rs767649 гена *miR-155* расположен в промоторной области и, по данным некоторых исследований, может влиять на транскрипционную активность гена (Iranparast et al., 2023).

3.4 Анализ межгенных взаимодействий исследуемых полиморфных локусов генов у пациентов с легкой и тяжелой степенью коронавирусной инфекции COVID-19

Для выявления межгенных взаимодействий, ассоциированных с тяжестью течения COVID-19, был проведен анализ с использованием алгоритма-MDR. Наиболее информативной оказалась четырёхлокусная модель, включавшая полиморфные локусы *IL6* rs1800795, *CYP2D6* rs1065852, *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746. Модель характеризовалась высокой статистической значимостью ($\chi^2 = 23,25$; $p < 0,0001$), максимальной воспроизводимостью (10/10) и удовлетворительной прогностической точностью (таблица 8).

Таблица 8 - Четырёхлокусная модель межгенных взаимодействий, ассоциированная с тяжёлым течением COVID-19

Комбинации локусов в модели	Контрольная взвешенная точность	Опытная взвешенная точность	p значение (χ^2)	Воспроизводимость модели (CV consistency)
<i>IL-6</i> rs1800795 <i>CYP2D6</i> rs1065852 <i>CYP3A4</i> rs2740574 <i>CYP3A5</i> rs776746	0,64	0,57	<0,0001 (23,25)	10/10

Согласно данным графика Фрюхтермана-Рейнгольда (рисунок 3). Энтропия вклада *IL-6* rs1800795 оказалась самой высокой среди изученных полиморфных локусов (4,38 %). Энтропия *CYP3A4* rs2740574 составила 2,73 %, а *CYP3A5* rs776746- 0,99%. Высокий уровень синергизма между собой показали *CYP2D6* rs1065852 и *CYP3A5* rs 776746 – 1,64% и *IL-6* rs1800795- *CYP2D6* rs1065852- 1,38%.

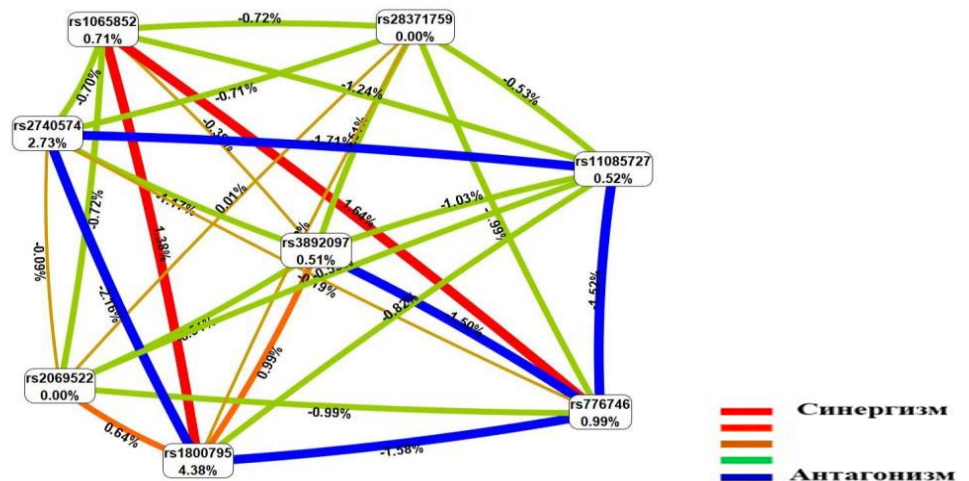


Рисунок 3 - Графическое представление межгенных взаимодействий исследуемых генов.

Каждый блок полиморфизма на графике Фрюхтермана-Рейнгольда содержит значение энтропии (%). Цвета и значения между полями указывают эффекты взаимодействия. Положительные значения представляют собой синергетический эффект, а отрицательные - антагонизм. Цвет линий отражает тип взаимодействия: красный и оранжевый - синергизм (высокий и умеренный соответственно), коричневый - отсутствие связи, зелёный и синий - антагонизм (умеренный и выраженный соответственно).

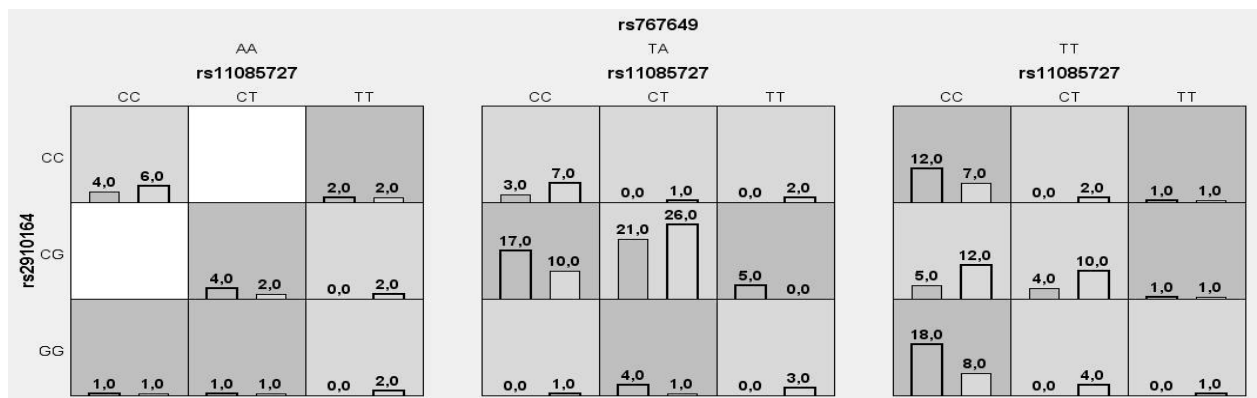
Наибольший риск тяжёлого течения COVID-19 выявлен для комбинации генотипов *IL-6* rs1800795 GG, *CYP2D6* rs1065852 CC, *CYP3A4* rs2740574 AA, *CYP3A5* rs776746 GG ассоциированной с увеличением вероятности развития тяжёлой формы заболевания в 3,47 раза (ОШ = 3,47, 95% ДИ [1,53 - 7,87])

Кроме того, с помощью алгоритм MDR, исследовали взаимодействие трех полиморфных локусов: rs11085727 гена *TYK2*, rs2910164 гена *miR-146a* и rs767649 гена *miR-155*. В результате анализа была выявлена трёхлокусная модель, обладающая наибольшей предсказательной способностью. (таблица 9).

Таблица 9 - Трёхлокусная модель взаимодействия генетических вариантов генов *TYK2* rs11085727, *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 при различной тяжести течения COVID-19.

Комбинации локусов в модели	Контрольная взвешенная точность	Опытная взвешенная точность	р значение (χ^2)	Воспроизводимость модели (CV consistency)
<i>TYK2</i> rs 11085727 <i>miR-146a</i> rs2910164 <i>miR-155</i> rs767649	0,67	0,63	<0,0001 (24,3)	10/10

Визуализация распределения генотипов для этой трехлокусной модели между группами пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19 представлена на рисунке 4.



Правые столбцы предназначены для пациентов с легкой формой COVID-19, а левые - для пациентов с тяжелой формой заболевания. Темный и светлый фон представляют собой комбинации генотипов высокого и низкого риска соответственно.

Рисунок 4 - Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов *TYK2* rs 11085727 *miR-146a* rs2910164, *miR-155* rs767649 у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19.

Ассоциация с риском тяжёлого течения COVID-19 выявлена для комбинации генотипов *TYK2* rs11085727 CC, *miR-146a* rs2910164 GG, *miR-155* rs767649 TT (OR=2,93 (95% ДИ: 1,26–6,77; $\chi^2 = 4,41$; $p = 0,036$). Комбинация (*TYK2* rs11085727 CC, *miR-146a* rs2910164 CG, *miR-155* rs767649 TT) продемонстрировала протективную тенденцию (OR = 0,54; 95% ДИ: 0,16–1,80; $p = 0,31$), однако различия не достигли статистической значимости.

Выявленные эпистатические взаимодействия указывают на то, что вклад отдельных генетических вариантов в риск тяжелого течения COVID-19 реализуется не изолированно, а модулируется аллельным составом других генов.

3.5 Многофакторный анализ

Для оценки комплексного влияния клинических, лабораторных и генетических факторов на тяжесть COVID-19 был проведён многофакторный анализ (MFA) с построением двух моделей. В первую модель включены сопутствующие заболевания (ГБ, СД2, ИБС, болезни органов пищеварения), биохимические показатели (ферритин, HbA1c, холестерин) и полиморфные локусы генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2D6*. Первые две факторные оси суммарно объясняли 29,08% дисперсии; первая ось определялась коморбидным фоном, вторая - биохимическими показателями, тогда как вклад генотипов *CYP* был менее выраженным. Во вторую модель были включены уровни IgA, IgG и генетические варианты *IL6* rs1800795 и *TYK2* rs11085727 и коморбидная патология. На первые три оси приходилось 52,73% дисперсии, при этом структура второй оси оказалась связана с гуморальным иммунным ответом (IgA, IgG). В обеих моделях факторная карта не выявила чёткого разделения пациентов с лёгким и тяжёлым течением. Это подтверждает мультифакторную природу COVID-19, клинический исход которого определяется сочетанием коморбидного статуса, метаболических, иммунологических и генетических факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется выраженной вариабельностью клинического течения. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза COVID-19, механизмы, определяющие различия в тяжести заболевания у отдельных пациентов, остаются изученными не полностью. Современные исследования свидетельствуют, что существенный вклад в формирование тяжёлых форм инфекции

наряду с клинико-демографическими факторами вносят генетические особенности организма (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2023; Eshetie et al., 2023).

Настоящее исследование выполнено с участием 217 пациентов, перенёвших COVID-19, среди которых 113 человек имели лёгкое течение заболевания, а 104 - тяжёлое. В работе проведена комплексная оценка клинических характеристик и генетических факторов, связанных с развитием тяжёлых форм COVID-19 у жителей Ростовской области. Одновременно были оценены полиморфные локусы генов иммунного ответа, системы цитохромов P450 и мик-роРНК, а также исследованы их межгенные взаимодействия.

Проведённый анализ показал, что пациенты с тяжёлым течением COVID-19 характеризовались более старшим возрастом (пороговое значение ≥ 50 лет) и более высокой частотой артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и заболеваний печени. Полученные данные свидетельствуют о том, что клинические факторы риска имеют важное значение в развитии тяжёлых форм заболевания, но сами по себе не объясняют наблюдаемые межиндивидуальные различия в тяжести его течения.

В рамках настоящего исследования проведён анализ генетических вариантов генов, ассоциированных с регуляцией иммунного ответа. Полиморфный локус rs1800795 гена *IL-6* ассоциирован с тяжестью течения коронавирусной инфекции COVID-19.

В работе также исследованы полиморфные локусы генов системы цитохромов P450, обеспечивающих метаболизм широкого спектра эндогенных соединений и лекарственных препаратов. Среди шести изученных локусов статистически значимая ассоциация с тяжёлым течением COVID-19 установлена для полиморфизма *CYP3A4* rs2740574. Полученный результат указывает на возможную роль генетически обусловленных особенностей системы биотрансформации в формировании тяжёлого течения заболевания и представляет интерес с позиции дальнейших фармакогенетических исследований.

В ходе анализа межгенных взаимодействий полиморфных локусов исследуемых генов выявлены две статистически значимые модели, ассоциированные с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19. В четырёхлокусную модель вошли генетические варианты генов: *IL-6* rs1800795 GG, *CYP2D6* rs1065852 CC, *CYP3A4* rs2740574 AA и *CYP3A5* rs776746 GG. Трёхлокусная модель межгенного взаимодействия включила сочетание генотипов *TYK2* rs11085727 CC, *miR146a* rs2910164 GG и *miR155* rs767649 TT.

Выполненное исследование позволило установить, что тяжёлое течение COVID-19 определяется совокупным влиянием клинико-демографических факторов и генетических особенностей организма (рисунок 5).



Рисунок 5- Интегральная модель факторов, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19, построенная по результатам исследования.

Выявленные ассоциации полиморфных локусов *IL6* rs1800795 и *CYP3A4* rs2740574, а также установленные модели межгенных взаимодействий углубляют представления о молекулярно-генетических механизмах формирования тяжёлых форм COVID-19. Полученные результаты подчёркивают перспективность комплексной оценки отдельных генетических вариантов и их сочетаний при изучении наследственной предрасположенности к тяжёлому течению инфекционных заболеваний и создают основу для дальнейшей валидации выявленных ассоциаций в независимых популяционных выборках.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что возраст старше 50 лет, а также наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и заболеваний печени ассоциированы с тяжёлым течением COVID-19.
2. Выявлена ассоциация полиморфизма *IL-6* rs1800795 с тяжестью течения COVID-19: генотип GG ассоциирован с повышенным риском ($OR = 2,23$; $p = 0,004$), генотип CC - с протективным эффектом ($OR = 0,31$; $p = 0,002$).
3. Среди исследованных полиморфных локусов генов семейства цитохромов P450 статистически значимая ассоциация с тяжёлым течением COVID-19 установлена только для гена *CYP3A4* rs2740574 ($p = 0,018$).
4. Установлено, что сочетание полиморфных локусов *IL6* rs1800795, *CYP2D6* rs1065852, *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746 формирует статистически значимую модель межгенного взаимодействия, ассоциированную с тяжёлым течением COVID-19 ($p < 0,0001$).
5. Выявлено эпистатическое взаимодействие полиморфных локусов *TYK2* rs11085727, *mir146a* rs2910164 и *miR155* rs767649, ассоциированное с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19 ($p = 0,036$).

Список научных работ по теме диссертации:

Статьи в научных изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК:

1. Иванова Е.С. Ассоциация полиморфизма rs1800795 гена *IL6* с восприимчивостью и тяжестью COVID-19: метаанализ / Е.С. Иванова, М.А. Ид, Т.П. Шкурат // Медицинская генетика. - 2024. - Т. 23, № 5. - С. 22-30. - DOI: 10.25557/2073-7998.2024.05.22-30. (K2)
2. Иванова Е.С. Особенности регуляции системы цитохромов P450 при COVID-19: генетические и метаболические аспекты / Е.С. Иванова, Н.П. Милютин, Н.А. Григорян, Е.С. Мельникова, В.Н. Прокофьев, Т.П. Шкурат // Живые и биокосные системы. – 2024. – № 49. – DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-4. – URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-4>.(K3)
3. Иванова Е.С. Генетические варианты *TYK2* как предикторы тяжелой формы COVID-19 / Е.С. Иванова, Н.П. Милютин, Т.П. Шкурат // Живые и биокосные системы. - 2025. - № 53. - DOI: 10.18522/2308-9709-2025-53-5. – URL: <https://jbks.ru/archive/issue-53/article-5>.(K3)
4. Иванова Е.С. Генетические варианты *IL-6* (rs1800795) и *CYP3A4* (rs2740574) как предикторы тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19 / Е.С. Иванова, С.А. Затонский, Н.А. Григорян, С.М. Этингер, Е.В. Бутенко // Живые и биокосные системы. - 2026. - № 55. - DOI: 10.18522/2308-9709-2026-55-7. - URL: <https://jbks.ru/archive/issue-55/article-7>.(K3)
5. Иванова Е.С. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *TYK2*, *miR-146a* и *miR-155* у пациентов с разной степенью течения коронавирусной инфекции COVID-19 / Е.С. Иванова, А.А. Александрова, С.А. Затонский, И.С. Долгушин, Т.П. Шкурат // Живые и биокосные системы. - 2026. - № 55. - DOI: 10.18522/2308-9709-2026-55-17. - URL: <https://jbks.ru/archive/issue-55/article-17>.(K3)

Публикации в сборниках трудов конференций

6. Иванова Е.С., Александрова А.А., Татарченко А.Д «Оценка уровня ферментов печени у пациентов после инфекции COVID-19» Материалы V Российского гастроэнтерологического конгресса с международным участием «Гастроэнтерология от рождения до старости» Университетский терапевтический вестник Т 4, Спецвыпуск, 2022, С. 58-59.
7. Иванова Е.С., М. Ид. Полиморфизм генов семейства цитохромов P-450 и коморбидная патология у пациентов с COVID-19. // Международный Конгресс «VIII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 300-летию российской науки и высшей школы», Саратов, 14–19 июня 2024 года: сборник тезисов: [в 2 т. Т. 1]. – Санкт-Петербург: Петрополис, 2024. – Р. 450. – Режим доступа: https://ru.congress.vogis.org/wp-content/uploads/2024/06/abstract_book-vogis-2024.pdf

Патенты/свидетельства

8. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621540 Российская Федерация. Иванова Е.С., Александрова А.А., Татарченко А. Д., Гутникова Л. В., Ксенз Н.С., Шкурат Т.П. «Полиморфные варианты генов цитохрома P450 у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19». Дата регистрации: 17.05.2023.