

Распространенность вариантов генов врожденного иммунитета rs5743708, rs3853839 и rs8177374 у пациентов, госпитализированных в 2021 году с диагнозом COVID-19

С.В. Михайлова¹, М.Ю. Москвина², Д.Е. Иванощук¹, О.П. Хрипко³, П.С. Орлов¹, Д.В. Денисова⁴, П.А. Шестерня⁵, М.И. Воевода^{1,3}

¹ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

⁴ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

⁵ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Генотип хозяина является одним из ключевых факторов, определяющих вероятность заражения, тяжесть течения и исход новой коронавирусной инфекции у человека. Целью данной работы была оценка частот распространенных вариантов генов врожденного иммунитета rs5743708 (*TLR2*), rs3853839 (*TLR7*) и rs8177374 (*TIRAP*) у пациентов, госпитализированных с COVID-19. **Материал и методы.** Выполнено генотипирование с помощью ПЦР в режиме реального времени 1000 образцов ДНК пациентов, находившихся на стационарном лечении с COVID-19 в 2021 г. **Результаты и их обсуждение.** Частоты аллелей rs5743708, rs3853839 и rs8177374 у обследованных не отличались от популяционных, не выявлено их ассоциации с вероятностью перевода в палату интенсивной терапии и летальным исходом. У госпитализированных женщин обнаружена ассоциация аллеля Т rs8177374 гена *TIRAP* с сахарным диабетом 2 типа ($\chi^2 = 5,763$; $p = 0,020$), а также аллеля G rs3853839 гена *TLR7* с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью ($\chi^2 = 4,094$; $p = 0,048$ и $\chi^2 = 5,573$; $p = 0,022$ соответственно). Возможно, описанная в некоторых исследованиях ассоциация аллеля G rs3853839 с тяжестью течения COVID-19 определяется взаимодействием генотипа по этому варианту с фенотипом хронических сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: COVID-19, врожденный иммунитет, *TLR2*, *TLR7*, *TIRAP*, генетический вариант, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного проекта FWNR-2022-0021.

Автор для переписки: Михайлова С.В., e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Для цитирования. Михайлова С.В., Москвина М.Ю., Иванощук Д.Е., Хрипко О.П., Орлов П.С., Денисова Д.В., Шестерня П.А., Воевода М.И. Распространенность вариантов генов врожденного иммунитета rs5743708, rs3853839 и rs8177374 у пациентов, госпитализированных в 2021 году с диагнозом COVID-19. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):107–117. doi: 10.18699/SSMJ20260212

Prevalence of innate immunity gene variants rs5743708, rs3853839, and rs8177374 in patients hospitalized in 2021 with a diagnosis of COVID-19

S.V. Mikhailova¹, M.Yu. Moskvina², D.E. Ivanoshchuk¹, O.P. Khripko³, P.S. Orlov¹, D.V. Denisova⁴, P.A. Shesternya⁵, M.I. Voevoda^{1,3}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentieva ave., 10

² Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

³ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

⁴ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

⁵ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

Abstract

The host genotype is one of the key factors determining the likelihood of infection, severity and outcome of the novel coronavirus infection in humans. The aim of this work was to assess the frequencies of common variants of the innate immunity genes rs5743708 (*TLR2*), rs3853839 (*TLR7*) and rs8177374 (*TIRAP*) in patients hospitalized with COVID-19. **Material and methods.** Real-time PCR genotyping was performed on DNA samples from 1000 patients hospitalized with moderate to severe COVID-19 in 2021. **Results and discussion.** The frequencies of the rs5743708, rs3853839 and rs8177374 alleles in the examined patients did not differ from the population ones, their association with the likelihood of transfer to the intensive care unit and death was not revealed. In hospitalized women, an association was found between the T allele of rs8177374 of the *TIRAP* gene and type 2 diabetes mellitus ($\chi^2 = 5.763$; $p = 0.020$), as well as the G allele of rs3853839 of the *TLR7* gene with coronary heart disease and chronic heart failure ($\chi^2 = 4.094$; $p = 0.048$ and $\chi^2 = 5.573$; $p = 0.022$, respectively). It is possible that the association of the rs3853839 G allele with the severity of COVID-19 described in some studies is determined by the interaction of the genotype for this variant with the phenotype of chronic cardiovascular diseases.

Key words: COVID-19, innate immunity, *TLR2*, *TLR7*, *TIRAP*, genetic variant, type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, chronic heart failure, myocardial infarction.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the budget project FWNR-2022-0021.

Correspondence author. Mikhailova S.V., e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Citation. Mikhailova S.V., Moskvina M.Yu., Ivanoshchuk D.E., Khripko O.P., Orlov P.S., Denisova D.V., Shesternya P.A., Voevoda M.I. Prevalence of innate immunity gene variants rs5743708, rs3853839, and rs8177374 in patients hospitalized in 2021 with a diagnosis of COVID-19. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):107–117. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260212

Введение

Поиск генетических вариантов человека, ассоциированных с вероятностью заражения, тяжестью течения, исходом и последствиями новой коронавирусной инфекции, ведется с начала пандемии COVID-19. Это обусловлено тем, что кли-

ническая гетерогенность заболевания не может быть полностью объяснена фенотипическими признаками, возрастом и наличием сопутствующих заболеваний. Многократно подтверждены данные об ассоциации вариантов генов *ACE2*, *TMPRSS2*, *ABO*, *SFTPD* и *SLC6A20* (кодирующих белки, используемые SARS-CoV2 для проникно-

вения в клетку) с вероятностью заражения и тяжестью течения COVID-19 [1]. Проводится анализ генов, отвечающих за метаболические пути, в ряде исследований показано, что аллели риска тяжелого COVID-19 частично совпадают с вариантами предрасположенности к сахарному диабету 2 типа (СД2) [2] и артериальной гипертензии [3].

Недостаточность знаний о механизмах иммунного ответа человека на SARS-CoV-2 и сопутствующих метаболических изменениях привела к созданию проекта COVID-19 Host Genetics Initiative (<https://www.covid19hg.org/>), целью которого является содействие обмену информацией по генетике пациентов с COVID-19. На сайте проекта представлены данные полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) и секвенирования нового поколения. Метаанализ полученных данных [1], объединивший 82 исследования из 35 стран по трем фенотипам (критический COVID-19, госпитализация и выявленная инфекция против популяции) выявил суммарно 51 locus. В их числе 9 генов, ассоциированных с критическим COVID-19 (смерть или нахождение на аппарате искусственной вентиляции легких): *OAS1*, *JAK1*, *TYK2*, *IRF1*, *TMPRSS2*, *MUC5B*, *IFNAR2*, *IFNA1* и *TLR7*. В большинстве это гены врожденного иммунитета. Однако найденные ассоциации не удается полностью реплицировать на независимых выборках, и в каждом исследовании выявляют дополнительные локусы [4–7]. Это говорит о разнице между исходными популяциями (как генетическим пулом, так и факторами внешней среды) и критериями составления групп случай–контроль, что не позволяет экстраполировать ранее полученные данные на неисследованные группы населения.

Поскольку влияние генетических факторов на фенотип COVID-19 может быть возраст-зависимым [8], интерпретация полученных данных требует учета возрастного состава как исследуемой выборки, так и группы сравнения. Кроме того, ассоциации между генетикой хозяина и тяжестью течения заболевания варьируют в зависимости от циркулирующего штамма вируса [9]. Следовательно, когорты, набранные на протяжении длительного периода и включающие пациентов, инфицированных различными штаммами SARS-CoV-2, могут быть менее информативными по сравнению с выборками, собранными в период преимущественного распространения одного из них. Toll-подобные рецепторы (TLR), наряду с другими паттерн-распознающими рецепторами, являются частью врожденного иммунитета. Связываясь с патогенами, они активируют экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов [10, 11]. Помимо этого, показана

роль TLR в развитии хронических заболеваний, сопровождающихся системным воспалением [12].

В данном исследовании мы оценивали у пациентов, госпитализированных с COVID-19, частоты распространенных однонуклеотидных вариантов (ОНВ) в генах *TLR2*, *TLR7* и *TIRAP*. Рецептор TLR2 в составе комплексов TLR2:TLR1 и TLR2:TLR6 находится на поверхностной мембране клеток и распознает липопептиды вирусных и бактериальных патогенов, запуская провоспалительный сигнальный путь NF-κB. По разным данным, он может взаимодействовать с белками E и S вируса SARS-CoV-2 [10, 13, 14]. ОНВ rs5743708 в гене *TLR2* определяет аминокислотную замену R753Q, расположенную в TIR-домеене рецептора, ответственном за связывание с адаптерным белком TIRAP. В экспериментах *in vitro* показано снижение активации сигнального пути NF-κB до 26 % от нормы вследствие этой замены [15]. Данный вариант ассоциирован с предрасположенностью к туберкулезу [16], тяжелой внебольничной пневмонии, не связанной с COVID-19 [17], рецидивирующим респираторным инфекциям [18]. Показана ассоциация rs5743708 с тяжестью течения COVID-19 [19, 20].

Белок TIRAP является адаптерным для гетеродимерных комплексов TLR2 и гомодимеров TLR4, будучи частью сигнальных путей NF-κB и MAPK, однако выдвигаются предположения, что он участвует в передаче сигнала и от других Toll-подобных рецепторов [21, 22]. Показан протективный эффект гетерозиготного варианта rs8177374 (S180L) гена *TIRAP* против пневмококковой инфекции респираторного тракта и тяжелой формы внебольничной пневмонии, не связанной с COVID-19 [17, 21, 22]. В исследовании, проведенном в Нидерландах, носительство минорного аллеля rs8177374 коррелировало с более низкой смертностью при COVID-19 [23].

Рецептор TLR7 встроен в мембрану эндолизосом, участвует в распознавании одноцепочечных РНК и запускает провоспалительный сигнальный путь NF-κB, а также синтез интерферонов типа I и II, критически важных для борьбы с вирусными инфекциями [10]. Показана ассоциация редких функционально значимых вариантов TLR7 с тяжестью течения COVID-19, в особенности у мужчин, что объясняется локализацией гена на X-хромосоме [1, 24]. Помимо редких вариантов гена *TLR7* изучают распространенный ОНВ rs3853839, который находится в его 3'-некодирующей области и, согласно базе данных TargetScan (<https://www.targetscan.org>), попадает в потенциальные сайты связывания четырех микро-РНК (miR-3148, miR-651-3p, miR-6830-5p и miR-6814-

Таблица 1. Клиническая характеристика и исходы заболевания включенных в исследование пациентов, n (%)**Table 1.** Clinical characteristics and disease outcomes in patients included in the study, n (%)

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
	445	555	1000
Попавшие в ОРИТ	40	39	79 (7,9)
Выжившие	410	525	935 (93,5)
Умершие в больнице	35	30	65 (6,5)
ИБС	94	76	170 (17,0)
ХСН	102	150	252 (25,2)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	166	271	437 (43,7)
СД2	69	124	193 (19,3)
Артериальная гипертензия	223	353	576 (57,6)
Анемия	17	35	52 (5,2)
Хронические заболевания почек	30	36	66 (6,6)
Хронические заболевания легких	49	42	91 (9,1)
Вирусный гепатит В и/или С	30	12	42 (4,2)
ВИЧ-инфекция	15	12	27 (2,7)

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

5р). На клеточных линиях показано, что уровень miR-3148 обратно коррелирует с уровнем транскриптов TLR7, и эта зависимость аллель-специфична для rs3853839: транскрипты, содержащие вариант G, демонстрируют замедленную деградацию [25]. На выборках пациентов с COVID-19 из Египта [26], Испании [24, 27] и Мексики [28] показано, что носительство варианта rs3853839 G и генотипа GG повышает риск тяжелого течения COVID-19, необходимости кислородной поддержки и летального исхода.

Материал и методы

В работе использованы образцы крови пациентов с подтвержденным методом ПЦР диагнозом COVID-19 среднетяжелого или тяжелого течения. Сбор образцов проводился в Городской клинической больнице № 11 города Новосибирска с февраля по декабрь 2021 г. в период преимущественного распространения в России штамма «Дельта» (B.1.617.2). При поступлении в больницу у всех пациентов получены добровольные информированные согласия на участие в исследовании. Выполнение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике ФИЦ фундаментальной и

трансляционной медицины, г. Новосибирск (протокол № 38/1 от 03.12.2020). Выборка состояла из 1000 человек (более 95 % европеоиды; 445 мужчин (44 %) и 555 женщин (56 %); 43 приезжих из других регионов (Закавказье, Средняя Азия)). Средний возраст пациентов составил 60 лет, медианный — 62 года. Состав выборки приведен в табл. 1.

В качестве контрольной популяционной выборки г. Новосибирска при анализе ОНВ rs3853839 (TLR7) использовали выборку подростков 14–17 лет, сформированную в 2019 г. в Октябрьском районе города, состоящую из 342 человек (209 девочек, 133 мальчика; >95 % европеоиды) [29]. Для оценки генетической ассоциации варианта rs3853839 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) использовали выборку пациентов европеоидной расы (93 женщины, 183 мужчины) в возрасте <65 лет с инфарктом миокарда (ИМ), собранную среди госпитализированных в кардиологические центры г. Красноярска, находящегося на одной географической широте с г. Новосибирском [30]. Средний возраст мужчин в генотипированной выборке 52,6 года, женщин – 56,5 года, средний индекс массы тела (ИМТ) – соответственно 27,0 и 29,3 кг/м².

Таблица 2. Последовательности фланкирующих праймеров и ДНК-зондов, использовавшихся для идентификации rs5743708 гена TLR2, rs3853839 гена TLR7 и rs8177374 гена TIRAP

Table 2. Flanking primers and DNA probes used to identify rs5743708 of the TLR2 gene, rs3853839 of the TLR7 gene, and rs8177374 of the TIRAP gene

ОНВ	Олигонуклеотидные праймеры	ДНК-зонды
rs5743708	5'-TCTTCTGGAGCCCATTGAGAAAA-3' 5'-TTTACCCAAAATCCTTCCCGCT-3'	5'-[FAM] CCAGCGCTTCTGCAAGCTGCGGAA [BHQ1]-3', 5'-[HEX] CCAGCGCTTCTGCAAGCTGCAGAA [BHQ1]-3'
rs8177374	5'-GTGCAAGTACCAGATGCTGC-3' 5'-TGA CTTGACGAAAGCCACCA-3'	5'-[FAM] CTGCACCATCCCCCTGCTGTCCG [BHQ1]-3', 5'-[HEX] CTGCACCATCCCCCTGCTGTTGG [BHQ1]-3'
rs3853839	TTGCTTCCGTGTCATCCAGG TGCATTATGGTAAGGATGTGTCT	5'-[FAM] GAACCCAGAAGCAGGCCCAAG-GAA [BHQ1]-3', 5'-[HEX] GAACCCAGAAGCAGGCCCAAG-CAA [BHQ1]-3'

ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов выделяли фенол-хлороформным методом [30]. Генотипирование выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan на приборе LightCycler 96 (Roche, Швейцария) и Bio-Rad CFX96 Touch Real-Time PCR (Bio-Rad Laboratories, США). TaqMan-зонды и фланкирующие праймеры подбирали в программе PrimerBlast (NCBI, США) и Vector NTI Advance 11.5 (Thermo Fisher Scientific, США). Последовательности фланкирующих праймеров и ДНК-зондов, меченных флуоресцентными красителями FAM, HEX и гасителем флуоресценции BHQ1, использовавшихся для идентификации вышеназванных ОНВ, приведены в табл. 2.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics (версия 23). Статистическую значимость различий частот сопутствующих заболеваний, аллелей и генотипов в различных выборках оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного двустороннего критерия Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

ИМТ госпитализированных с COVID-19 женщин ($30,2 \pm 6,0$ кг/м²) соответствовал популяционным значениям для схожей возрастной группы г. Новосибирска, у госпитализированных мужчин он составлял $29,4 \pm 6,0$ кг/м² и превышал среднее популяционные значение ($26,6$ кг/м²) [32]. У пациентов, умерших в больнице, чаще встречались ССЗ, ожирение, хронические заболевания почек.

Ассоциация сопутствующих заболеваний пациентов с исходом заболевания представлена в табл. 3.

Хронические заболевания легких (в 87 % случаев это были хронический бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких по отдельности или в сочетании) встречались среди умерших реже, чем среди выживших. Вероятно, это обусловлено тем, что повышенный воспалительный фон респираторного тракта может ускорять иммунную реакцию на вирус. Наличие ВИЧ-инфекции не повышало вероятность летального исхода, решающую роль у таких пациентов играло, судя по всему, получение антиретровирусной терапии. Все три умерших пациента с этим диагнозом в обследованной выборке не получали ее до заболевания COVID-19.

Не выявлено корреляции носительства каких-либо генотипов по rs8177374 (*TIRAP*), rs5743708 (*TLR2*) и rs3853839 (*TLR7*) со средним количеством дней пребывания в стационаре. Частоты аллелей rs8177374 (*TIRAP*), rs5743708 (*TLR2*), rs3853839 (*TLR7*) и соответствующих генотипов среди госпитализированных, в популяции Новосибирской области и в генетических базах данных представлены в табл. 4–6. Частоты генотипов по всем трем ОНВ в группе пациентов, госпитализированных с COVID-19, соответствовали равновесию Харди – Вайнберга. Статистически значимой разницы в частотах аллелей между мужчинами и женщинами не найдено. Не обнаружено различий в частоте аллели rs5743708G между госпитализированными пациентами, популяционной выборкой Новосибирской области [17] и данными базы Ruseq (<http://ruseq.ru/#/>), где она составляет 0,040. Сведения об ассоциации rs5743708G с тяжестью

Таблица 3. Распространенность сопутствующих патологий у пациентов с разным исходом заболевания

Table 3. Prevalence of comorbidities in patients with different disease outcomes

Сопутствующее заболевание		Выжившие	Умершие	<i>p</i>
Артериальная гипертензия	Выявлена	476	53	<0,001
	Отсутствует	389	12	
ИБС	Выявлена	128	21	0,001
	Отсутствует	737	44	
ХСН	Выявлена	200	33	<0,001
	Отсутствует	667	32	
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	Выявлено	376	39	0,013
	Отсутствует	488	26	
Хронические заболевания почек	Выявлены	50	10	0,004
	Отсутствуют	886	55	
Анемия	Выявлена	45	7	0,073
	Отсутствует	891	58	
СД2	Выявлен	159	17	0,140
	Отсутствует	704	48	
ВИЧ-инфекция	Выявлена	24	3	0,247
	Отсутствует	910	61	
Хронические заболевания легких	Выявлены	90	1	0,024
	Отсутствуют	845	64	

течения COVID-19, полученные на других выборках пациентов [19, 20], не подтверждены: ассоциации этого варианта с летальным исходом и вероятностью госпитализации в ОРИТ, а также с сопутствующими заболеваниями у госпитализированных пациентов не обнаружено.

Не найдено достоверных различий в частоте аллеля rs8177374 T у госпитализированных, в популяционной выборке Новосибирской области и в базе данных Ruseq (0.1202) (см. табл. 5). Установлено достоверное различие частоты варианта rs8177374 гена *TIRAP* в группах женщин с СД2 и

без него ($\chi^2 = 5,763$; $p = 0,020$). Равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось как в общей группе пациентов с СД2, так и у женщин. Ранее ассоциации этого варианта с СД2 выявлено не было [33], возможно, сочетание данного заболевания с носительством аллеля rs8177374 T увеличивает вероятность госпитализации в случае COVID-19, однако полученные данные требуют проверки на популяционных выборках.

Так как ген *TLR7* расположен на X-хромосоме, частоты аллелей у мужчин и женщин рассчитывались отдельно. Данные по частоте rs3853839

Таблица 4. Число носителей генотипов и частота rs5743708 A (TLR2) среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и в контрольных популяционных выборках

Table 4. Number of genotype carriers and frequency of rs5743708 A (TLR2) among hospitalized patients with COVID-19 and in control population cohort

Выборка	<i>n</i>	Генотип			Частота аллеля А
		GG	AG	AA	
Госпитализированные с COVID-19	999	915	84	0	0,042
Мужчины	445	402	43	0	0,048
Женщины	554	513	41	0	0,040
ОРИТ	79	71	8	0	0,051
Не были в ОРИТ	919	843	76	0	0,041
Выжившие	933	855	78	0	0,042
Умершие в больнице	65	53	6	0	0,046
Популяционная выборка [17]	451	414	35	2	0,043

Таблица 5. Число носителей генотипов и частота rs8177374 T (TIRAP) среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и в контрольной популяционной выборке

Table 5. Number of genotype carriers and frequency of rs8177374 T (TIRAP) among hospitalized patients with COVID-19 and in control population cohort

Выборка	n	Генотип			Частота аллеля T
		CC	CT	TT	
Госпитализированные с COVID-19 (998)	998	784	200	14	0,114
ОРИТ (79)	79	66	11	2	0,094
Не были в ОРИТ	917	657	188	12	0,116
Выжившие	931	730	189	13	0,115
Умершие	65	53	11	1	0,100
Пациенты с СД2, суммарно	192	139	49	4	0,148
Пациенты с СД2, женщины	123	85	35	3	0,166
Пациентки без СД2	424	335	85	4	0,110
Популяционная выборка [17]	451	363	84	4	0,103

Таблица 6. Количество носителей генотипов и частота rs3853839 G (TLR7) среди лиц, госпитализированных с COVID-19, пациентов с ИМ и в популяционных выборках

Table 6. Number of genotype carriers and frequency of rs3853839 G (TLR7) among persons hospitalized with COVID-19, patients with myocardial infarction, and in population cohorts

Выборка	Женщины					Мужчины			
	n	Генотип			Частота аллеля G	n	Генотип		Частота аллеля G
		CC	CG	GG			C	G	
Госпитализированные с COVID-19	555	360	168	27	0,200	444	363	81	0,182
ОРИТ	39	28	9	2	0,167	39	35	4	0,102
Не были в ОРИТ	514	332	157	25	0,201	359	328	77	0,214
Выжившие	523	342	156	25	0,218	410	331	79	0,193
Умершие в больнице	30	18	10	2	0,233	34	32	2	0,059
Пациенты с ИБС	75	45	21	9	0,260	94	77	17	0,180
Пациенты без ИБС	476	314	144	18	0,189	349	285	64	0,183
Пациенты с ХСН	149	88	49	12	0,245	101	85	16	0,158
Пациенты без ХСН	403	272	116	15	0,181	343	278	65	0,189
Популяционная выборка	209	134	61	12	0,213	133	104	29	0,218
Лица с ИМ, Красноярск	93	67	21	5	0,167	183	164	19	0,104
GnomAD, европейцы без финнов	39 756	33 456	12 603	600	0,174	13 878	11 449	2429	0,175

в Российских популяциях в базе RuSeq отсутствуют, поэтому мы дополнительно оценили частоту этого ОНВ в популяционной выборке г. Новосибирска, она была статистически значимо меньше, чем у европейцев не финского происхождения согласно базе данных GnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), ($\chi^2 = 4,471$; $p = 0,034$) (см. табл. 6). При оценке частоты этого ОНВ у женщин, госпитализированных с COVID-19, найдена ассоциация rs3853839 G с наличием ИБС ($\chi^2 = 4,094$; $p = 0,048$) и ХСН ($\chi^2 = 5,573$; $p = 0,022$). Дополнительно по rs3853839 была также генотипирована выборка пациентов с ИМ, жителей г. Красноярска, сформированная до эпидемии COVID-19 (см. табл. 6). Частота исследуемого варианта в выборке с ИМ не отличалась от популяционной ($p = 0,316$), равновесие Харди – Вайнберга в ней соблюдалось. Таким образом, можно предположить, что у женщин взаимодействие фенотипа ССЗ и генотипа по rs3853839 повышает вероятность госпитализации с тяжелым и средней тяжести COVID-19.

Частота rs3853839 G среди госпитализированных с COVID-19 мужчин не отличалась от популяционной ($p = 0,379$). Не выявлено статистически значимых отличий групп мужчин, находившихся в ОРИТ и умерших в стационаре. Также не достигала уровня статистической значимости разница частоты этого варианта между мужчинами с ИБС и ХСН и без них среди госпитализированных с COVID-19. У мужчин с ИМ частота варианта rs3853839 G была статистически значимо ниже популяционной ($\chi^2 = 7,800$; $p = 0,007$). Таким образом, можно предположить, что носительство rs3853839 G у мужчин и женщин по-разному влияет на вероятность развития ССЗ и необходимость госпитализации в случае COVID-19. В литературе отсутствуют данные об ассоциации rs3853839 с ССЗ, однако известно, что ген *TLR7* участвует в их патогенезе [34]. Вероятно, описанная в литературе ассоциация rs3853839 G с тяжестью течения COVID-19 [24, 26–28] опосредована его взаимодействием с фенотипом хронических ССЗ. Для подтверждения этого предположения требуется анализ независимых выборок.

Заключение

При анализе пациентов, госпитализированных с COVID-19 в 2021 в г. Новосибирске, установлено, что у мужчин средний ИМТ превышал популяционные значения, вероятность летального исхода у госпитализированных обоих полов статистически значимо повышалась при наличии артериальной гипертензии, хронических ССЗ,

ожирения, хронических заболеваний почек и снижалась в случае хронических заболеваний легких. Генотипирование по трем ОНВ (rs5743708, rs3853839 и rs8177374) генов врожденного иммунитета, для которых ранее на других выборках показана ассоциация с тяжестью течения COVID-19, не выявило ассоциаций их носительства с вероятностью попадания в ОРИТ и летальным исходом. При этом у госпитализированных женщин обнаружены статистически значимые ассоциации rs8177374 T с СД2 и rs3853839 G с ССЗ. В независимой выборке пациенток с ИМ частота rs3853839 не отличается статистически значимо от популяционной, что может подтверждать взаимодействие генотипа по rs3853839 и фенотипа хронических ССЗ при формировании клинической картины COVID-19.

Список литературы / References

1. COVID-19 Host Genetics Initiative. A second update on mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2023;621(7977):E7–E26. doi: 10.1038/s41586-023-06355-3
2. Cao H., Baranova A., Wei X., Wang C., Zhang F. Bidirectional causal associations between type 2 diabetes and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2023; 95(1):e28100. doi: 10.1002/jmv.28100
3. Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Rodionova Y.N., Ogibenina E.S., Suvorov A.Y., Druzhinina N.A., Vasilyeva L.V., Ishina T.I., Medvedev I.D., Borlakova M.S., Komelkova A.R., Gushchina D.V., Khachaturov A.A., Podzolkov V.I. Renin-angiotensin system genes polymorphisms in patients with COVID-19 and its relation to severe cases of SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med. Res.* 2024;16(7-8):355–362. doi: 10.14740/jocmr5223
4. Garg E., Arguello-Pascualli P., Vishnyakova O., Halevy A.R., Yoo S., Brooks J.D., Bull S.B., Gagnon F., Greenwood C.M.T., Hung R.J., Lawless J.F., Lerner-Ellis J., Dennis J.K., Abraham R.J.S., Garant J.M., Thiruvahindrapuram B., Jones S.J.M., Initiative C.G.H., Strug L.J., Paterson A.D., Sun L., Elliott L.T. Canadian COVID-19 host genetics cohort replicates known severity associations. *PLoS Genet.* 2024;20(3):e1011192. doi: 10.1371/journal.pgen.1011192
5. Kovalenko E., Shaheen L., Vergasova E., Kameilin A., Rubinova V., Kharitonov D., Kim A., Plotnikov N., Elmuratov A., Borovkova N., Storozheva M., Solonin S., Gilyazova I., Mironov P., Khusnutdinova E., Petrikov S., Ilinskaya A., Ilinsky V., Rakitko A. GWAS and polygenic risk score of severe COVID-19 in Eastern Europe. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024;11:1409714. doi: 10.3389/fmed.2024.1409714.
6. Loktionov A., Kobzeva K., Dorofeeva A., Sergeeva V., Bushueva O. GWAS-identified loci are associated with obesity and type 2 diabetes mellitus in

- patients with severe COVID-19. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*. 2024;16(3):14. doi: 10.31083/j.fbs1603014
7. Minnai F., Biscarini F., Esposito M., Dragani T.A., Bujanda L., Rahmouni S., Alarcón-Riquelme M.E., Bernardo D., Carnero-Montoro E., Buti M., Zeberg H., Asselta R., Romero-Gomez M., Study G.-C.M., Fernandez-Cadenas I., Fallerini C., Zguro K., Croci S., Baldassarri M., Bruttini M., Furini S., Renieri A., Colombo F. A genome-wide association study for survival from a multi-centre European study identified variants associated with COVID-19 risk of death. *Sci. Rep.* 2024;14(1):3000. doi: 10.1038/s41598-024-53310-x
8. Nakanishi T., Pigazzini S., Degenhardt F., Cordoli M., Butler-Laporte G., Maya-Miles D., Bujanda L., Bouysran Y., Niemi M.E., Palom A., Ellinghaus D., Khan A., Martinez-Bueno M., Rolker S., Amitrano S., Roade Tato L., Fava F., FinnGen, Initiative C.H.G., Spinner C.D., Prati D., Bernardo D., Garcia F., Darcis G., Fernandez-Cadenas I., Holter J.C., Banalles J.M., Frithiof R., Kiryluk K., Duga S., Asselta R., Pereira A.C., Romero-Gomez M., Nafria-Jimenez B., Hov J.R., Migeotte I., Renieri A., Planas A.M., Ludwig K.U., Buti M., Rahmouni S., Alarcón-Riquelme M.E., Schulte E.C., Franke A., Karlsen T.H., Valenti L., Zeberg H., Richards J.B., Ganna A. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J. Clin. Invest.* 2021;131(23):e152386. doi: 10.1172/JCI152386
9. Skerenova M., Cibulka M., Dankova Z., Holubekova V., Kolkova Z., Lucansky V., Dvorska D., Kapinova A., Krivosova M., Petras M., Baranovicova E., Baranova I., Novakova E., Liptak P., Banovcin P., Bobcakova A., Rosolanka R., Janickova M., Stanclova A., Gaspar L., Caprnda M., Prosecky R., Labudova M., Gabbasov Z., Rodrigo L., Kruzliak P., Lasabova Z., Matakova T., Halasova E. Host genetic variants associated with COVID-19 reconsidered in a Slovak cohort. *Adv. Med. Sci.* 2024;69(1):198–207. doi: 10.1016/j.advms.2024.03.007
10. Mantovani S., Oliviero B., Varchetta S., Renieri A., Mondelli M.U. TLRs: Innate immune sentries against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(9):8065. doi: 10.3390/ijms24098065
11. Mabrey F.L., Morrell E.D., Wurfel M.M. TLRs in COVID-19: How they drive immunopathology and the rationale for modulation. *Innate Immun.* 2021;27(7-8):503–513. doi: 10.1177/17534259211051364
12. Campos-Bayardo T.I., Román-Rojas D., García-Sánchez A., Cardona-Muñoz E.G., Sánchez-Lozano D.I., Totsuka-Sutto S., Gómez-Hermosillo L.F., Casillas-Moreno J., Andrade-Sierra J., Pazarín-Villaseñor L., Campos-Perez W., Martínez-Lopez E., Miranda-Díaz A.G. The role of TLRs in obesity and its related metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(5):2229. doi: 10.3390/ijms26052229
13. Khan S., Shafiei M.S., Longoria C., Schoggins J.W., Savani R.C., Zaki H. SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF-κB pathway. *Elife*. 2021;10:e68563. doi: 10.7554/eLife.68563
14. Zheng M., Karki R., Williams E.P., Yang D., Fitzpatrick E., Vogel P., Jonsson C.B., Kanneganti T.D. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat. Immunol.* 2021;22(7):829–838. doi: 10.1038/s41590-021-00937-x
15. Ben-Ali M., Corre B., Manry J., Barreiro L.B., Quach H., Boniotto M., Pellegrini S., Quintana-Murci L. Functional characterization of naturally occurring genetic variants in the human TLR1-2-6 gene family. *Hum. Mutat.* 2011;32(6):643–652. doi: 10.1002/humu.21486
16. Chen R., Wang X., Li Z., Dai Y., Du W., Wu L. Human Toll-like receptor 2 genetic polymorphisms with tuberculosis susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2023;172:156405. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156405
17. Mikhailova S.V., Shcherbakova L.V., Logvinenko N.I., Logvinenko I.I., Voevoda M.I. Polymorphism of genes associated with infectious lung diseases in Northern Asian populations and in patients with community-acquired pneumonia. *Vavilovskii Zhurnal Genet. Selektcii*. 2021;25(3):301–309. doi: 10.18699/VJ21.51-o
18. Teräsjärvi J., Kainulainen L., Peltola V., Mertso J., Hakanen A., He Q. Genetic polymorphisms of TLR1, TLR2, TLR3 and TLR4 in patients with recurrent or severe infections. *Int. J. Immunogenet.* 2024;51(4):242–251. doi: 10.1111/iji.12676
19. Bakaros E., Voulgaridi I., Paliatsa V., Gatseelis N., Germanidis G., Asvestopoulou E., Alexiou S., Botsfari E., Lygoura V., Tsachouridou O., Mimitsoudis I., Tseroni M., Sarrou S., Mouchtouri V.A., Dadouli K., Kalala F., Metallidis S., Dalekos G., Hadjichristodoulou C., Speletas M. Innate immune gene polymorphisms and COVID-19 prognosis. *Viruses*. 2023;15(9):1784. doi: 10.3390/v15091784
20. Alhabibi A.M., Hassan A.S., Abd Elbaky N.M., Eid H.A., Khalifa M.A.A.A., Wahab M.A., Althoqapy A.A., Abdou A.E., Zakaria D.M., Nassef E.M., Kasim S.A., Saleh O.I., Elsheikh A.A., Lotfy M., Sayed A. Impact of Toll-Like Receptor 2 and 9 Gene Polymorphisms on COVID-19: Susceptibility, Severity, and Thrombosis. *J. Inflamm. Res.* 2023;16:665–675. doi: 10.2147/JIR.S394927
21. Belhaouane I., Hoffmann E., Chamailard M., Brodin P., Machelart A. Paradoxical roles of the MAL/Tirap adaptor in pathologies. *Front. Immunol.* 2020;11:569127. doi: 10.3389/fimmu.2020.569127
22. Lannoy V., Côté-Biron A., Asselin C., Rivard N. TIRAP, TRAM, and Toll-like receptors: The untold story. *Mediators Inflamm.* 2023;2023:2899271. doi: 10.1155/2023/2899271
23. Traets M.J.M., Nijhuis R.H.T., Morré S.A., Ouburg S., Remijn J.A., Blok B.A., de Laat B., Jong E., Herder G.J.M., Fiolet A.T.L., Verweij S.P.

Association of genetic variations in ACE2, TIRAP and factor X with outcomes in COVID-19. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0260897. doi: 10.1371/journal.pone.0260897

24. Antolí A., Vargas-Parra G., Sierra-Fortuny A., Gomez-Vazquez J.L., Rofes P., Munté E., Viana-Erasti J., Marín-Montes R., López-Doriga A., Felubadaló L., Del Valle J., Perez-Gonzalez A., Poveda E., Solanich X., Lázaro C. From Rare to Common: Genetic Insights into TLR7 Variants in a Multicentric Spanish Study on COVID-19 Severity. *J. Clin. Immunol.* 2025;45(1):100. doi: 10.1007/s10875-025-01892-0

25. Deng Y., Zhao J., Sakurai D., Kaufman K.M., Edberg J.C., Kimberly R.P., Kamen D.L., Gilkeson G.S., Jacob C.O., Scofield R.H., Langefeld C.D., Kelly J.A., Ramsey-Goldman R., Petri M.A., Reveille J.D., Vila L.M., Alarcon G.S., Vyse T.J., Pons-Estel B.A., Argentine Collaborative G., Freedman B.I., Gaffney P.M., Sivils K.M., James J.A., Gregersen P.K., Anaya J.M., Niewold T.B., Merrill J.T., Criswell L.A., Stevens A.M., Boackle S.A., Cantor R.M., Chen W., Grossman J.M., Hahn B.H., Harley J.B., Alarcón-Riquelme M.E., Biolupus, networks G., Brown E.E., Tsao B.P. MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003336. doi: 10.1371/journal.pgen.1003336

26. El-Hefnawy S.M., Eid H.A., Mostafa R.G., Soliman S.S., Omar T.A., Azmy R.M. COVID-19 susceptibility, severity, clinical outcome and Toll-like receptor (7) mRNA expression driven by *TLR7* gene polymorphism (rs3853839) in middle-aged individuals without previous comorbidities. *Gene Rep.* 2022;27:101612. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101612

27. Delgado-Wicke P., Fernández de Córdoba-Oñate S., Roy-Vallejo E., Alegría-Carrasco E., Rodríguez-Serrano D.A., Lamana A., Montes N., Nicolao-Gómez A., Carracedo-Rodríguez R., Marcos-Jimenez A., Diaz-Fernandez P., Galvan-Roman J.M., Rabes-Rodríguez L., Sanz-Alba M., Alvarez-Rodríguez J., Villa-Martí A., Rodríguez-Franco C., Villapalos-García G., Zubiaur P., Abad-Santos F., de Los Santos I., Gomariz R.P., Garcia-Vicuna R., Muñoz-Calleja C., Gonzalez-Alvaro I., Fernandez-Ruiz E., Group P.-C. Genetic variants regulating the immune response improve the prediction of COVID-19 severity provided by clinical variables. *Sci. Rep.* 2024;14(1):20728. doi: 10.1038/s41598-024-71476-2

28. Martínez-Gómez L.E., Martínez-Armenta C., Medina-Luna D., Ordoñez-Sánchez M.L., Tusie-Luna T., Ortega-Peña S., Herrera-López B., Suarez-Ahedo C., Jimenez-Gutierrez G.E., Hidalgo-Bravo A., Vazquez-Cardenas P., Vidal-Vazquez R.P., Ramirez-Hinojosa J.P., Martinez Matsumoto P.M., Vargas-Alarcon G., Posadas-Sanchez R., Fragoso J.M., Martinez-Ruiz F.J., Zayago-Angeles D.M., Mata-Miranda M.M., Vazquez-Zapien G.J., Martinez-Cuazitl A., Andrade-Alvarado J., Granados J., Ramos-Tavera L.,

Camacho-Rea M.D.C., Segura-Kato Y., Rodriguez-Perez J.M., Coronado-Zarco R., Franco-Cendejas R., Lopez-Jacome L.E., Magana J.J., Vela-Amieva M., Pineda C., Martinez-Nava G.A., López-Reyes A. Implication of myddosome complex genetic variants in outcome severity of COVID-19 patients. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2023;56(5):939–950. doi: 10.1016/j.jmii.2023.06.002

29. Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Многолетние тренды показателей физического развития подростков Новосибирска (популяционные исследования 1989–2009 гг.). *Бюл. СО РАМН*. 2011;31(5): 84–89.

Denisova D.V., Zavialova L.G. Long-term trends in selected indicators of physical development of adolescent population in Novosibirsk (population-based study 1989–2009). *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(5):84–89. [In Russian].

30. Шестерня П.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А., Парфенова Т.М., Максимов В.Н., Воевода М.И. Взаимосвязь локуса 9p21.3 с исходами инфаркта миокарда в отдаленном периоде: проспективное исследование. *Профилактик. мед.* 2013;16(6):79-84.

Shesternia P.A., Nikulina S.Yu., Shul'man V.A., Parfenova T.M., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Association of the locus 9P21.3 with long-term outcomes of myocardial infarction: a prospective study. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2013;16(6):79–84. [In Russian].

31. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006;2006(1):pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455

32. Шапкина М.Ю., Рябиков А.Н., Воронина Е.В., Маздорова Е.В., Щербакова Л.В., Бобак М., Малюткина С.К. Фибрилляция предсердий: распространенность и кросс-секционные детерминанты в популяции Новосибирска (когорта НАPIEE). *Атеросклероз*. 2016;12(3):22–27.

Shapkina M.Yu., Ryabikov A.N., Voronina E.V., Mazdorova E.V., Sherbakova L.V., Bobak M., Malyutina S.K. Atrial FIBRILLATION: prevalence and cross-sectional determinants in Novosibirsk population (HAPIEE cohort, 9255 participants). *Atherosclerosis = Atherosclerosis*. 2016;12(3):22–27. [In Russian].

33. Degirmenci I., Ozbayer C., Kebapci M.N., Kurt H., Colak E., Gunes H.V. Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1β, and TNFα levels in type 2 diabetes and insulin resistance. *Inflamm. Res.* 2019;68(9):801–814. doi: 10.1007/s00011-019-01263-7

34. Shafeghat M., Kazemian S., Aminoroaya A., Aryan Z., Rezaei N. Toll-like receptor 7 regulates cardiovascular diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2022;113(Pt. A):109390. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109390

Информация об авторах:

Михайлова Светлана Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru
Москвина Мария Юрьевна, ORCID: 0009-0004-1866-8006, e-mail: m.moskvina@g.nsu.ru
Иванощук Динара Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru
Хрипко Ольга Павловна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5717-1770, e-mail: khripkoolga@gmail.com
Орлов Павел Сергеевич, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com
Денисова Диана Вахтанговна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com
Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8652-1410, e-mail: shesternya75@mail.ru
Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Mikhailova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0897-5473,
e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru
Maria Yu. Moskvina, ORCID: 0009-0004-1866-8006, e-mail: m.moskvina@g.nsu.ru
Dinara E. Ivanoshchuk, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru
Olga P. Khripko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5717-1770,
e-mail: khripkoolga@gmail.com
Pavel S. Orlov, ORCID:0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com
Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com
Pavel A. Shesternya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8652-1410, e-mail: shesternya75@mail.ru
Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X,
e-mail: mvoevoda@ya.ru

Поступила в редакцию 20.08.2025
После доработки 03.10.2025
Принята к публикации 16.02.2026

Received 20.08.2025
Revision received 03.10.2025
Accepted 16.02.2026