

УДК 575.174.015.3

DOI: 10.18522/2308-9709-2025-53-5

Генетические варианты *TYK2* как предикторы тяжелой формы COVID-19.

Иванова Е.С., Милютин Н.П., Шкурят Т.П.

*Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета, Россия
344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1 ankatrina@yandex.ru*

Аннотация

В обзоре обобщены представления о роли вариантов гена *TYK2* в развитии критического фенотипа COVID-19 - тяжелой формы заболевания. Рассмотрена роль тирозинкиназы 2 в функционировании сигнального пути JAK-STAT и дана молекулярная характеристика фермента. Показано, что миссенс-варианты гена *TYK2* - rs12720356-C, rs2304255-T, rs2304256-A, rs34536443-C, rs35018800-A, связанные с важнейшими доменами фермента - киназным, псевдокиназным и FERM, - ассоциированы с развитием тяжелой формы COVID-19. Генетические варианты *TYK2*, локализованные в интронных и некодирующих областях гена (rs11085727-T, rs12720270-G, rs12720358-T, rs280500-AG, rs74956615-A) также ассоциированы с тяжелой формой коронавирусной болезни. Напротив, полиморфные локусы rs280519-AG и rs8108236-AA ассоциированы с пониженным риском развития тяжелой формы COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, тяжелая форма, варианты гена *TYK2*, JAK-STAT-сигналинг, тирозинкиназа 2

TYK2 genetic variants as predictors of severe COVID-19.

Ivanova E.S., Miluytina N.P., Shkurat T.P.

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The review summarizes the ideas about the role of TYK2 gene variability in the development of the critical phenotype of COVID-19 - a severe form of the disease. The role of tyrosine kinase 2 in the functioning of the JAK-STAT signaling pathway is considered and the molecular characteristics of the enzyme are given. It is shown that missense variants of the TYK2 gene - rs12720356-C, rs2304255-T, rs2304256-A, rs34536443-C, rs35018800-A, associated with the most important domains of the enzyme - kinase, pseudokinase and FERM - are associated with the development of a severe form of COVID-19. TYK2 polymorphisms localized in the intronic and non-coding regions of the gene (rs11085727-T, rs12720270-G, rs12720358-T, rs280500-AG, rs74956615-A) are also associated with a severe form of coronavirus disease. In contrast, rs280519-AG and rs8108236-AA polymorphisms are associated with a reduced risk of developing a severe form of COVID-19.

Key words: COVID-19, severe form, TYK2, SNP, JAK-STAT signaling, tyrosine kinase 2

Введение

Пандемия COVID-19 вызвала глобальный кризис здравоохранения, который затронул миллионы людей во всем мире и вызвал срочную необходимость выяснить генетические детерминанты, которые формируют индивидуальные реакции на вирусные инфекции. По состоянию на 17 марта 2025 года число подтвержденных случаев заражения COVID-19 во всем мире превысило 775 миллиона человек, и более 7 миллионов человек умерли. За 28 дней с 1 по 28 сентября 2025 года в 87 странах было зарегистрировано в общей сложности 160 699 новых случаев COVID-19 (WHO, 2025). Пандемия имела

значительные социальные последствия с широко распространенными локдаунами, ограничениями на поездки и сбоями в глобальной экономике.

Для COVID-19 характерна клиническая гетерогенность, которая варьирует от бессимптомного течения до легкой, средней, тяжелой и опасной для жизни критической формы болезни (Zhang et al., 2020; Zhou et al., 2020, Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции – COVID-19», 2023). Понимание эпидемиологии, диагностики и молекулярного патогенеза COVID-19 имеет решающее значение для контроля распространения вируса и эффективного лечения.

Инфекция SARS-CoV-2 запускает сложное взаимодействие между вирусом и врожденными и адаптивными иммунными реакциями пациента. Исследования показали, что SARS-CoV-2 может уклоняться от врожденного иммунитета посредством вирусного антагонизма, избегания распознавания и регуляции воспалительного ответа (Смирнов и др., 2020; Sievers et al., 2024). В тяжелых случаях COVID-19 наблюдается выраженная дисрегуляция иммунного ответа пациента, характеризующаяся чрезмерной реакцией провоспалительных генов и отсутствием адекватной экспрессии противовоспалительных генов. Этот дисбаланс приводит к системному гипервоспалению, часто называемому «цитокиновым штормом», которое способствует возникновению тяжелых симптомов и осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и полиорганная недостаточность (Vandopadhyay et al., 2021).

Генетические варианты генов, кодирующих белки и некодирующей РНК играют ключевую роль в модуляции иммунного и воспалительного ответа, тем самым оказывая значительное влияние на прогрессирование и тяжесть заболевания (Dieter et al., 2022; Eid et al., 2023; Adjero et al., 2024). Проведение полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association

studies, GWAS) на различных популяциях пациентов с COVID-19 во многих странах мира позволило выявить генетические варианты или локусы, связанные с повышенной восприимчивостью и тяжестью заболевания. В частности, исследование GWAS на итальянских и испанских пациентах выявило два локуса тяжелого течения COVID-19, включая один локус на хромосоме 3 с кластером генов (*SLC6A20*, *LZFTL1*, *CCR9*, *CXCR6*, *XCRI1*, *FYCO1*), а другой на хромосоме 9, гены которого определяют группы крови ABO (Ellinghaus et al., 2020). Кроме того, одно из последних исследований GWAS на европейских, латиноамериканских и афроамериканских пациентах выявило новые варианты риска, связанные с тяжестью COVID-19, которые были локализованы в хромосомах 19p13.3, 12q24.13 и 21q22.1 (Pairo-Castineira et al., 2021). Однако, к настоящему времени проблема все еще не решена, что требует продолжения исследований в данном направлении. Очевидно, что, изучая влияние генетической вариабельности на иммунные ответы, которые включают продукцию цитокинов и нисходящие сигнальные пути, можно выяснить, каким образом генетические варианты способствуют проявлению клинической картины заболевания различной степени тяжести.

В соответствии с этим цель данного обзора состояла в исследовании и анализе роли генетических вариантов гена *TYK2* в развитии тяжелой формы COVID-19.

1. Общая характеристика тирозинкиназы 2 (TYK2) и сигнального пути JAK/STAT, генетические варианты TYK2

TYK2 принадлежит к семейству тирозинкиназ, участвующих в сигнальном пути JAK/STAT, и связана с передачей сигналов важнейших иммунорегуляторных цитокинов. Сигнальный путь JAK/STAT (Янус-киназа/трансдуктор сигнала и активатор транскрипции) представляет собой сложный каскад сигналов, состоящий из различных цитокинов, интерферонов (IFN), факторов роста и др. Взаимодействия между каскадом JAK/STAT и

противовирусными интерферонами имеют решающее значение для иммунного ответа против вирусов и микроорганизмов. Помимо IFN, в сигнальном аппарате JAK/STAT было обнаружено не менее 50 цитокинов и факторов роста, включая гормоны, интерлейкины (IL) и колониестимулирующие факторы (Mahjoor et al., 2023).

В сигнальный путь JAK/STAT входят следующие основные компоненты: внутриклеточные домены рецепторов I и II типа, 4 Janus-киназы: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (tyrosine kinase 2), 7 молекул ДНК-связывающих белков STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5A, STAT6), регулирующих транскрипцию генов, 3 молекулы PTP (protein tyrosine phosphatase), являющихся антагонистами протеинкиназ, 4 молекулы PIAS (protein inhibitors of activated STATs) и 8 молекул SOCS (supressors of cytokine signaling) (Morris et al., 2018). На рисунке 1 представлена схема сигнальных путей JAK/STAT и TYK2-сигналинга.

TYK2 и JAK1/2 взаимодействуют с рецепторами цитокинов для передачи сигналов цитокинов посредством активации STAT и индукции экспрессии целевого гена. Лиганды цитокинов, например, интерфероны (IFN) и интерлейкины (IL), связываются с соответствующими рецепторами, что приводит к ауто- или трансфосфорилированию JAKs/TYK2 и фосфорилированию рецепторов. В зависимости от конкретного рецепторного комплекса TYK2 коактивируется либо с JAK1, либо с JAK2. Сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT) привлекаются и фосфорилируются. Активированные STAT затем гомо- или гетеродимеризуются и транслоцируются в ядро, где димеры STAT связываются с элементами ответа, стимулированными IFN (ISRE), или промоторными элементами последовательностей, активированных интерфероном- γ (GAS), для индукции транскрипции целевых генов.

Янус-киназы (JAK) образуют относительно небольшое семейство нерецепторных тирозинкиназ, включающее у млекопитающих четыре члена: TYK2, JAK1, JAK2 и JAK3. Связываясь с внутриклеточными областями рецепторов цитокинов, эти ферменты используются несколькими десятками цитокинов для передачи сигналов (Tsiogka et al., 2022).

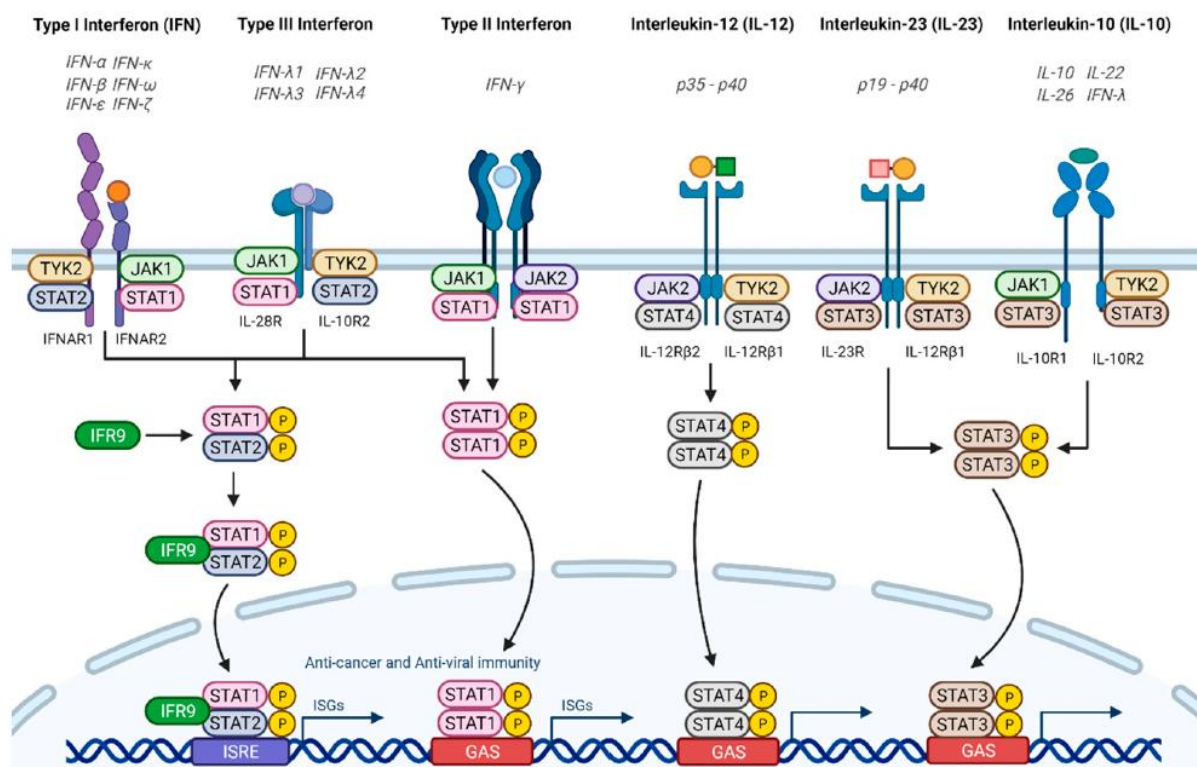


Рисунок 1. TYK2 сигналинг: посредник между цитокинами и факторами транскрипции STAT (Borcharding et al., 2021, с изменениями).

Примечание: IFNAR1, IFNAR2 - альфа и бета субъединицы рецептора интерферонов 1 типа; IL-28R - рецептор IL-28; IL-10R1/2 - рецепторы 1/2 IL-10; IL-12Rβ1/2 - субъединицы β1/2 рецептора IL-12; IL-23R - рецептор IL-23; IFR9 - регуляторный фактор интерферона, ISGs - интерферон-стимулированные гены, ISRE - элементы ответа, стимулированные интерфероном, GAS - промоторный элемент, активированный интерфероном-γ; P - остаток фосфата.

Каталитическая активация JAK, вызванная цитокинами, преобразуется в программы экспрессии генов, индуцированные членами семейства факторов STAT через сигнальный путь JAK/STAT. Фосфорилированные по тирозинам факторы транскрипции STAT, способствуют тонкой настройке экспрессии генов. Сообщалось, что нарушение активности JAK связано с различными патологическими состояниями, такими как кроветворная дисфункция, иммунодефицит, аутоиммунные, аллергические, воспалительные и миелопролиферативные заболевания, COVID-19 и др. (Damsky et al., 2021).

JAK — это белки массой 120–140 кДа, содержащие на N-конце домен FERM (аббревиатура от band 4.1, ezrin, radixin, moesin), за которым следует домен SH2 (Src homology 2) -like и два tandemных киназных домена, от которых произошло название семейства — Янус (двуликий римский бог). Псевдокиназный домен (JH2) расположен в центре и выполняет критические регуляторные функции. Домен тирозинкиназы (JH1) находится на C-конце и проявляет каталитическую активность путем переноса фосфата на аминокислоту Тир (рисунок 2). Эти четыре домена соединены гибкими областями или линкерами (Hu et al., 2021; Mahjoor et al., 2023).

TYK2 является повсеместно распространенной тирозинкиназой, которая опосредует передачу сигналов многочисленных противовирусных и иммунорегуляторных цитокинов (IFN типа I и типа III, IL-10, IL-12, IL-22, IL-23, IL-28) в иммунных и неиммунных клетках (Li et al., 2020).

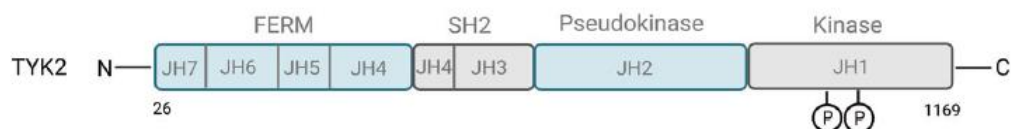


Рисунок 2. Схема структурных и функциональных доменов TYK2 и консервативные сайты фосфорилирования (Hu et al., 2021, с изменениями).

Ген *TYK2* расположен на хромосоме 19p13.2 и состоит из 31 экзона. В человеческих популяциях ген *TYK2* характеризуется высоким уровнем

генетической изменчивости с тысячами однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), из которых 532 вызывают несинонимичные изменения. В соответствии с этим, вариабельность гена *TYK2* может быть причиной различной индивидуальной восприимчивости к заболеваниям и тяжести патологического процесса (Diogo et al., 2015). Действительно, было установлено, что несколько SNP *TYK2* были связаны с восприимчивостью к аутоиммунным заболеваниям (Lopez-Isac et al., 2016). На рисунке 3 представлена схема структуры гена *TYK2* и указаны распространенные SNPs.

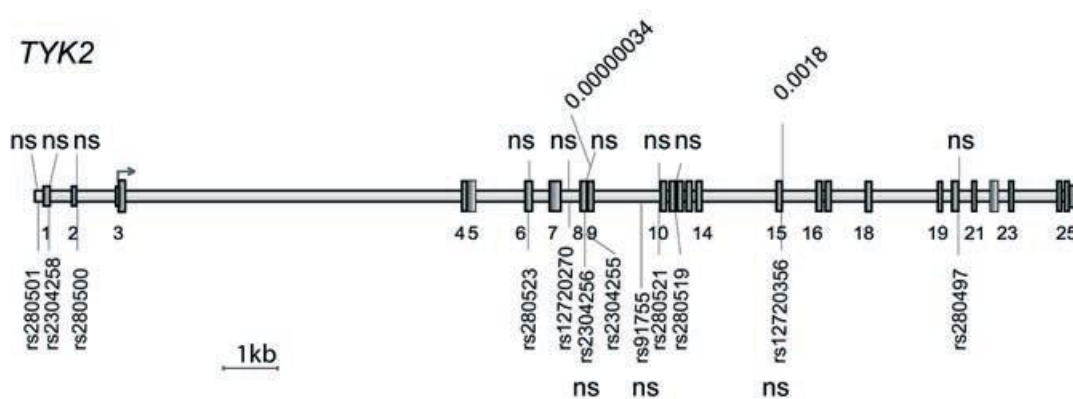


Рисунок 3. Схема структуры гена тирозинкиназы 2 (*TYK2*).

Экзоны показаны в виде пронумерованных квадратов, сайт инициации трансляции показан стрелкой. Положения SNP *TYK2* показаны вертикальными линиями и rs-номерами dbSNP (Sigurdsson S., 2006).

Примечательно, что эти SNP *TYK2* имеют различную частоту минорных аллелей в разных популяциях, и большинство из этих SNP являются защитными при аутоиммунных заболеваниях - rs55762744 (A53T), rs2304256 (V362F), rs12720356 (I684S), rs35018800 (A928V) и rs34536443 (P1104A). Эти несинонимичные варианты *TYK2* приводят к изменениям аминокислот, распределенных в различных функциональных доменах *TYK2*, так что они могут повлиять на любую из функций тирозинкиназы 2: связывание рецептора, активность киназы и ее регуляцию.

2. Влияние генетических вариантов гена *TYK2* на степень тяжести Covid-19.

Многими исследованиями установлено, что однонуклеотидные полиморфные локусы в гене *TYK2* человека связаны не только с предрасположенностью к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, но также с чувствительностью к COVID-19, в том числе к тяжелой или критической форме заболевания, благодаря участию этого гена в регуляции иммунных и воспалительных реакций (Muromoto et al., 2022; Pairo-Castineira et al., 2021; Velavan et al., 2021).

В исследовании (Chen et al., 2021) проведен систематический анализ пути JAK-STAT на широком спектре клеточных систем, включая иммортализованные клетки и первичные кардиомиоциты. Авторы обнаружили, что SARS-CoV-2 нацелен на элементы пути, включая Янускиназу 1 (JAK1), тирозинкиназу 2 (Tyk2) и субъединицу 1 рецептора интерферона (IFNAR1), что приводит к снижению чувствительности клеток к интерферонам (IFN) типа I. В этом исследовании была создана панель высокоинфекционных клеточных линий человека, происходящих из различных тканей. Затем эти клетки использовали для идентификации клеточных процессов, обычно нарушаемых SARS-CoV-2 в различных типах клеток. Как выяснилось, одним из повсеместно нарушенных процессов была передача сигналов интерферона. Систематический анализ этого пути в различных культуральных системах показал, что SARS-CoV-2 воздействует на проксимальные элементы пути JAK-STAT, дестабилизирует рецептор интерферона I типа посредством убиквитинирования и, следовательно, делает инфицированные клетки устойчивыми к интерферонам I типа.

В работе (Jain et al., 2023) убедительно показано, что передача сигналов JAK-STAT участвует в иммунопатогенезе COVID-19 на различных стадиях

патологического процесса, таких как проникновение вируса, уклонение от врожденного иммунитета, репликация и последующие воспалительные процессы. В таблице представлена характеристика полиморфных вариантов гена *TYK2*, ассоциированных с риском развития тяжелой формы заболевания, у больных COVID-19.

Таблица. Характеристика полиморфных локусов гена *TYK2*, ассоциированных с риском развития тяжелой формы COVID-19, у больных коронавирусной болезнью.

Полиморфный локус (SNP)	Локализация на хромосоме	Однонуклеотидная замена	Изменение AA состава белка, домен	Функциональный эффект	Алель/генотип риска	Риск тяжести COVID-19	Ссылки
rs11085727	19:10350532 Межгенная область ICAM5/ <i>TYK2</i>	C>T C302T	-	Нарушение регуляции	T	↑	Pairo-Castineira et al., 2021; Wang et al., 2022
rs12720270	19:10475760 Инtron 7	A>G A1012-36G	-	Уровень экспрессии <i>TYK2</i> ↓; иммунный ответ↓	G	↑	Zabihi Rizi et al., 2023
				Изменение сплайсинга; аномальная экспрессия <i>TYK2</i> ; сигнальный путь IFN↑	A	↓	

rs12720356	19:10469975 Экзон 15	A>C T2051G	Le684Ser Псевдоки назный (JH2) домен	Уровень экспрессии ↓ Уровень белка↓	C	↑	Zabihi Rizi et al. 2023; Wang , 2024
rs12720358	19:10353864 Интрон	C>T C2908+ 178T	-	Изменение соотношен ия интрон/экз он (легкие, др. ткани) ↑	T	↑	Rosa-Baez et al., 2025
rs2304255	19:10475649 Экзон 8	C>T C1084T	Le684Ser FERM домен	Альтернат ивный сплайсинг, Уровень экспрессии ↓	T	↑	Nhung et al., 2022; Zabihi Rizi et al., 2023; Wang , 2024
rs2304256	19:10475652 Экзон 8	C>A C1087A	Val362Phe FERM домен	Функция гена↑ за счет потери экзона 8; экспрессия гена↑	A/AA	↑	Dieter et al., 2022; Wang , 2024; Rosa-Baez et al., 2025
							→ Нет ассоциа ции с тяжесть ю
rs280500	19: 1035140 2 5' -UTR	G>A -G132A	-	Нарушение регуляции	AG	↑	Delgado- Wicke et al., 2024
rs280519	19: 1047293 3 Интрон 11	A>G A1669G	-	Изменение сплайсинга ; аномальная экспрессия TYK2; сигнальны й путь IFN↑	AG	↓	Delgado- Wicke et al., 2024
rs34536443	19: 1046311 8 Экзон 23	G>C C3310G	Pro1104Ala,	Функция гена TYK2↓; снижение	C	↑	Hadjadj et al., 2020; Velavan et al., 2021;

			киназный (JH1) домен	фосфорилирования STAT; реакции INFI↓			Wang , 2024; Rosa-Baez et al., 2025
rs35018800	19:10354167 Экзон	G>A G2783A	Ala928Val , киназный (JH1) домен	Уровень белка ТУК2 и фосфорилирование не изменяются	A	↑	Wang , 2024; Rosa-Baez et al., 2025
rs74956615	19:10350533 3'UTR	T>A T146A	-	Высокий уровень ТУК2	A	↑	Pairo-Castineira et al., 2021; Wang et al., 2022
				Нет изменений			Нет корреляции с тяжестью
rs8108236	19:10355156 3'UTR	G>A G174A	-	Изменение экспрессии	AA	↓	Delgado-Wicke et al., 2024

Примечание: ↑ - увеличение риска тяжести COVID-19, ↓ - снижение риска развития тяжелой формы заболевания.

В исследовании GWAS с использованием генетических данных 2244 тяжелобольных пациентов с COVID-19 из отделений интенсивной терапии Великобритании был идентифицирован *ТУК2* как ген-кандидат, тесно связанный с тяжелым течением COVID-19 (Pairo-Castineira et al., 2021). *ТУК2* участвует в передаче сигнала IFN типа I, активируя факторы транскрипции STAT, которые играют решающую роль на ранней стадии противовирусной защиты.

В исследовании (Zabih Rizi et al., 2023) была проведена оценка взаимосвязи между некоторыми однонуклеотидными заменами в гене *ТУК2* человека и тяжестью инфекции SARS-CoV-2. Было проведено

генотипирование SNP гена *TYK2*, а именно: вариантов rs2304255 C>T, rs2304256 C>A, rs12720270 A>G, а также rs12720354 T>A. Авторы установили, что присутствие аллели T в локусе rs2304255, аллели A в локусе rs12720354 является фактором риска, связанным с тяжестью заболевания. Напротив, было обнаружено, что присутствие аллели A в локусах rs2304256 C>A и rs12720270 A>G снижало риск тяжести заболевания. Результаты ПЦР в реальном времени также показали, что уровень экспрессии *TYK2* в образцах с генотипами TT rs2304255, AA rs12720354 и GG rs12720270 был значительно ниже, чем в образцах с другими генотипами. Ранее в исследовании других авторов было продемонстрировано, что экспрессия *TYK2* была снижена у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой (Akbari et al., 2022). Авторы приходят к выводу, что SNP *TYK2* можно использовать для выявления лиц, подверженных риску тяжелого течения COVID-19. Прогнозируется, что присутствие некоторых аллелей (T в rs2304255, A в rs12720354 и G в rs12720270) *TYK2* может влиять на тяжесть заболевания COVID-19 за счет снижения экспрессии *TYK2* и тем самым способствовать снижению регуляторной роли *TYK2* в иммунном ответе.

Аналогичные выводы были сделаны при исследовании вьетнамской популяции, в котором было установлено, что полиморфный вариант rs2304255 C>T *TYK2* был ассоциирован с тяжелой формой COVID-19 и летальными исходами (Nhung et al., 2022). Авторы обнаружили, что аллель T варианта rs2304255 C>T *TYK2*, встречалась более часто у пациентов тяжелой/летальной формой COVID-19 (5,5%) по сравнению с пациентами с бессимптомной/легкой формой (0,7%) ($p = 0,031$). Кроме того, разница в процентном соотношении гетерозиготных генотипов СТ между этими двумя группами также достигла статистической значимости, при которой СТ в тяжелых/летальных случаях (10,9%) встречался чаще, чем в бессимптомных/легких вариантах (1,4%) ($p = 0,028$).

Следует подчеркнуть, что последствия влияния полиморфного варианта rs2304256 гена *TYK2* на тяжесть протекания COVID-19 до сих пор остаются спорными, поскольку проведенные исследования показали противоречивые результаты. В работах (Dieter et al., 2023; Benmansour et al., 2023) была продемонстрирована тенденция к ассоциации генотипа AA гена *TYK2* (rs2304256 C>A) с тяжелыми и летальными исходами у взрослых пациентов с COVID-19. В то же время Zabihi Risi et al. сообщили о связи носительства аллели A с легким течением заболевания и подчеркнули его защитные свойства (Zabihi Risi et al., 2023). Эти противоречивые результаты можно объяснить взаимодействием с другими генетическими вариантами, специфичными для каждой популяции, различными основными заболеваниями и другими факторами риска (Cheraghi et al., 2023; Глотов и др., 2021;).

Исследование *in silico* полиморфизма *TYK2* rs2304256 C> A выявило структурные различия между продуктом аллели C данного генетического варианта и белком аллели A. Аллель C связана с делецией экзона 8 во время процессинга пре-мРНК. В результате продуцируемый белок *TYK2* не может эффективно связываться с рецепторами цитокинов, что приводит к неадекватной активации передачи сигналов JAK/STAT и подавлению воспалительных реакций (Hsieh et al., 2021).

В то же время при исследовании генетических факторов, связанных с тяжестью COVID-19 у детей, не было обнаружено достоверных различий в частотах генотипов/аллелей rs2304256 гена *TYK2* в зависимости от тяжести заболевания (Kozak et al., 2023).

В результате полногеномного поиска ассоциаций было обнаружено, что rs11085727, расположенный в межгенной области рядом с *ICAM5/TYK2* (молекула межклеточной адгезии 5/тирозинкиназа 2), был связан с тяжелым течением COVID-19 (Pairo-Castineira et al., 2021). Другой полиморфный

вариант *TYK2*, rs74956615, локализованный в некодирующем регионе 3'UTR, также показал тесную связь с критической формой заболевания (Covid-Host Genetics Initiative Mapping, 2021). Вместе с тем, при исследовании генетической вариабельности больных COVID-19 в марокканской популяции не было обнаружено ассоциации rs74956615 T>A *TYK2* с критическими формами заболевания. Авторы связывают это с менее выраженным влиянием пандемии COVID-19 и менее тяжелым течением болезни у марокканских пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, по сравнению с европейской, американской и азиатской популяциями (Benmansour et al., 2024).

Вариант rs74956615, создающий риск тяжелого течения COVID-19, находится в неравновесном сцеплении с rs34536443 G>C, известным миссенс-вариантом *TYK2* (Pro1104Ala), который локализован в киназном домене (JH1) и обуславливает подавление активности тирозинкиназы 2 (Dendrou et al., 2016). Авторы показали, что у носителей генотипа rs34536443-CC снижены реакции интерферона типа 1, что способствует тяжелому течению заболевания (Hadjadj et al., 2020). Согласно (Velavan et al., 2021), полиморфизм rs34536443 G>C также рассматривается как критический вариант предрасположенности к тяжелой форме COVID-19.

В недавних исследованиях (Wang et al., 2022; Rosa-Baez et al., 2025) подчеркивается, что миссенс-вариант *TYK2* Pro1104Ala (rs34536443 G>C), локализованный в каталитическом домене (JH1), ассоциирован с тяжелой формой COVID-19 и приводит к почти полной потере функции *TYK2* и нарушению сигнальных путей IFN I типа, IL-12 и IL-23.

Исследование, проведенное на 1350 пациентах, больных COVID-19, позволило установить, что генетический вариант rs280500-AG *TYK2* повышал вероятность развития более тяжелой формы болезни, тогда как полиморфные варианты rs8108236-AA и rs280519-AG *TYK2* выполняли защитную роль и способствовали развитию легкой формы заболевания (Delgado-Wicke et al.,

2024). Авторы отмечают, что генотип *TYK2* rs8108236-AA, расположенного в интронной позиции chr19:10355156, встречался редко и являлся вариантом сплайсинга, который может оказывать влияние на изменение экспрессии. Кроме того, *TYK2* rs280519 A>G расположен на расстоянии 7 п.н. от начала интрона 11 в высоко консервативной области, что предполагает важную роль в функционировании белка. При этом генотипы AG и AA встречаются с одинаковой частотой в европейской популяции.

В целом, многие авторы подчеркивают важность временного интервала в реакции интерферонов I типа для контроля вирусной инфекции. Если на ранних стадиях инфекции реакция слабо выражена за счет миссенс-вариантов, приводящих к нарушению функции *TYK2*, то это может способствовать уклонению вируса от иммунного надзора и привести к тяжелой форме заболевания. Однако, с другой стороны, сохранение повышенной секреции IFN1 при повышенной экспрессии *TYK2* может вызвать воспалительное повреждение тканей, что также приведет к негативному результату. Поэтому тонкая настройка экспрессии *TYK2* имеет решающее значение для предотвращения запуска патологических процессов, опосредованных цитокинами (Park, Iwasaki, 2020; Delgado-Wicke et al., 2024). Возможно, что выраженное подавление передачи сигналов IFN1, наблюдаемое при инфекции SARS-CoV-2, усиливает снижение функции *TYK2* и нарушение IFN1-опосредованного клеточного иммунного ответа, что препятствует клиренсу вируса (Solimani et al., 2021).

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует, что генетические варианты гена *TYK2* могут оказывать существенное влияние на развитие тяжелой формы COVID-19.

Заключение.

Как следует из анализа источников литературы, ген *TYK2*, кодирующий тирозинкиназу 2, является членом семейства Янус-киназ (JAK), которое

играет решающую роль в регуляции иммунных реакций и рассматривается как ключевой элемент в генетической архитектуре не только аутоиммунных расстройств, но и инфекций, таких как тяжелая форма COVID-19 (Benmansour et al., 2023; Wang, 2024). Оценка патогенности и прогнозирование риска развития тяжелой формы COVID-19, вследствие вариабельности гена *TYK2*, проведенные различными авторами, показали влияние как миссенс-вариантов, так и мутаций в интронных и некодирующих областях гена (см. Таблица).

Миссенс-варианты *TYK2* rs34536443 (P1104A) и rs35018800 (A928V), связанные с киназным доменом (JH1), классифицируются как ассоциированные с тяжелой формой COVID-19 (Hadjadj et al., 2020; Velavan et al., 2021; Wang, 2024; Rosa-Baez et al., 2025). Домен киназы (JH1) отвечает за каталитическую активность *TYK2*, и миссенс-варианты в этом домене могут нарушать фосфорилирование нижестоящих мишеней, таких как STAT, что приводит к нарушению сигнализации цитокинов и иммунного ответа (Li et al., 2020).

Полиморфный локус rs12720356 (I684S), локализованный в домене псевдокиназы (JH2) также ассоциирован с развитием тяжелой формы коронавирусной болезни (Zabih Rizi et al. 2023; Wang, 2024). Домен псевдокиназы (JH2) является негативным регулятором домена JH1, и миссенс-варианты в этом домене могут изменять баланс между активацией и ингибированием *TYK2*, что приводит к фенотипам либо усиления, либо потери функции фермента (Mahjoor et al., 2023).

Генетические варианты *TYK2* rs2304256 (V362F) и rs2304255 (I684S) локализованы в домене FERM, который опосредует взаимодействие *TYK2* с рецепторами цитокинов, такими как IFNAR, IL-10R, IL-12R, IL-23R и др. Миссенс-варианты в этом домене могут влиять на связывающую способность и стабильность комплексов *TYK2*/рецепторы цитокинов, определяя инициацию и продолжительность передачи сигналов цитокинов, что может

привести к развитию критической формы COVID-19 (Dieter et al., 2022; Zabihi Rizi et al., 2023; Wang, 2024; Rosa-Baez et al., 2025).

Генетические варианты *ТΥΚ2*, локализованные в интронных и некодирующих областях гена, - rs11085727-T, rs12720270-G, rs12720358-T, rs280500-AG, rs74956615-A - показали ассоциацию с развитием тяжелой формы болезни, что связано с нарушением регуляции, экспрессии гена и подавлением иммунного ответа (Pairo-Castineira et al., 2021; Wang et al., 2022, Zabihi Rizi et al., 2023). Вместе с тем, rs12720270-A, rs280519-AG и rs8108236-AA обнаружили связь со снижением риска тяжелой формы COVID-19 (Zabihi Rizi et al., 2023, Delgado-Wicke et al., 2024).

Таким образом, миссенс-варианты *ТΥΚ2*, локализованные в важнейших доменах, ответственных за каталитическую активность и регуляцию *ТΥΚ2*, а также полиморфные локусы в интронных и некодирующих регионах (3'UTR, 5'UTR) гена обладают патогенным потенциалом и связаны с развитием тяжелой/критической формы коронавирусной болезни.

Финансовая поддержка

Работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0018.

Список литературы (References)

1. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции – COVID-19» (версия № 18 от 26.10.2023 г.) / МЗ РФ // Москва, 2023. – 250 с.
2. Смирнов В. С., Тоголян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. №2.

URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyuy-immunitet-pri-koronavirusnoy-infektsii>

3. Глотов О. С., Чернов А. Н., Чангалиди А. И., Барбитов Ю. А., Калинин Р. С., Цай В. В., Щербак С. Г., Уразов С. П., Анисенкова А. Ю., Мосенко С. В., Гарбузов Е. Ю., Хоботников Д. Н., Глотов А. С. Генетические факторы риска развития коронавирусной инфекции COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга // Вестник гематологии. 2021. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-riska-razvitiya-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-u-zhiteley-sankt-peterburga>
4. Adjeroh, D. A., Zhou, X., Paschoal, A. R., Dimitrova, N., Derevyanchuk, E. G., Shkurat, T. P., Loeb, J. A., Martinez, I., & Lipovich, L. (2024). Challenges in LncRNA Biology: Views and Opinions. *Non-Coding RNA*, 10(4), 43. <https://doi.org/10.3390/ncrna10040043>
5. Akbari M., Akhavan-Bahabadi M., Shafigh N. et al. Expression analysis of IFNAR1 and TYK2 transcripts in COVID-19 patients // *Cytokine*. - 2022. - Vol.153. -155849. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155849.
6. Bandothyay P., D’Rozario R, Lahiri A. et al. Nature and dimensions of systemic hyperinflammation and its attenuation by convalescent plasma in severe COVID-19 // *J. Infect. Dis.* - 2021. - Vol. 224, №4. - P. 565–74.
7. Benmansour R., Tagajdid M.R., Elkochri S., et al. Genetic Susceptibility to Severe Forms of COVID-19: What We Learned in 2022 // *Saudi J. Pathol. Microbiol.* - 2023. - Vol. 8. P.90–98. doi: 10.36348/sjpm.2023.v08i04.005.
8. Benmansour R., Tagajdid M.R., El Hamzaoui H. et al. TYK2, IFITM3, IFNAR2 and OAS3 single-nucleotide polymorphisms among severe COVID-19 ICU patients in Morocco // *International J. Immunopat. Pharmacol.* - 2024.- Vol.38. doi:10.1177/03946320241257241.

9. Borcharding D.C., He K., Amin N.V., Hirbe AC. TYK2 in Cancer Metastases: Genomic and Proteomic Discovery // *Cancers*. - 2021. - Vol. 13(16). - 4171. doi:10.3390/cancers13164171.
10. Chen D.Y., Khan N., Close B.J. et al. SARS-CoV-2 Disrupts Proximal Elements in the JAK-STAT Pathway // *J. Virol.* - 2021. - Vol 95, №19. - e0086221. doi: 10.1128/JVI.00862-21.
11. Cheraghi Z., Ziai S.A., Fazeli Z., Gheisoori A. Unveiling sex-based impact of TYK2 rs2304256 polymorphism on interferon beta-1alpha responsiveness in COVID-19 patients // *Gene Reports* - 2023. - Vol. 33. - 101846. doi:10.1016/j.genrep.2023.101846.
12. Crosse K.M., Monson E.A., Beard M.R., Helbig, K.J. Interferon-stimulated genes as enhancers of antiviral innate immune signaling // *J. Innate Immun.* - 2018. - Vol.10. - P. 85–93.
13. Covid-Host Genetics Initiative Mapping the human genetic architecture of COVID-19 // *Nature*. - 2021.
14. Damsky W., Peterson D., Ramseier J. et al. (2021). The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2021. - Vol. 147. - P. 814–826. doi:10.1016/j.jaci.2020.10.022
15. Delgado-Wicke P., Fernández de Córdoba-Oñate S., Roy-Vallejo E. et al. Genetic variants regulating the immune response improve the prediction of COVID-19 severity provided by clinical variables // *Sci. Rep.* - 2024. - Vol. 14. - 20728. doi:10.1038/s41598-024-71476-2
16. Dendrou C.A., Cortes A., Shipman L. et al. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity // *Sci. Transl. Med.* - 2016. - Vol. 8(363). - 363ra149.

17. Dieter C., de Brondani L.A., Leitão C.B. et al. Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: a systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. - 2022. - Vol.17, №7. - e0270627.
18. Diogo D., Bastarache L., Liao K.P. et al. 2015. TYK2 Protein-Coding Variants Protect against Rheumatoid Arthritis and Autoimmunity, with No Evidence of Major Pleiotropic Effects on Non-Autoimmune Complex Traits // PLoS One. - 2015. - Vol. 10. - e0122271.
19. Eid, M. A., Aleksandrova, A. A., Shkurat, M. A., & Shkurat, T. P. (2023). The association of PON1 and NOS3 genetic variants with the severity of COVID-19. *Gene Reports*, 33, 101814.
20. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 383. - P. 1522–1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
21. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science*. - 2020. - Vol.369(6504). - P. 718–724.
22. Hsieh A.R., Fann C.S.J., Lin H.C. et al. Hepatitis B virus persistent infection-related single nucleotide polymorphisms in HLA regions are associated with viral load in hepatoma families // *World J. Gastroenterol.* - 2021. - Vol. 27 (37). - P. 6262-6276.
23. Hu X., li J., Fu M. et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic // *Sig. Transduct. Target. Ther.* Vol. 6. - 402. doi:10.1038/s41392-021-00791-1.
24. Jain N.K., Tailang M., Jain H.K. et al. Therapeutic implications of current Janus kinase inhibitors as anti-COVID agents: A review // *Front. Pharmacol.* - 2023. - Vol.14. - 1135145. doi: 10.3389/fphar.2023.1135145.
25. Kozak K., Pavlyshyn H., Kamyshnyi O. et al. The Relationship between COVID-19 Severity in Children and Immunoregulatory Gene Polymorphism // *Viruses*. - 2023. - Vol. 15, №10. - 2093. doi: 10.3390/v15102093.

26. Li Z., Rotival M., Patin E. et al. Two common disease-associated TYK2 variants impact exon splicing and TYK2 dosage // *PLoS One*. - 2020. - Vol.15, №1. - e0225289. doi: 10.1371/journal.pone.0225289.
27. Lopez-Isac E., Campillo-Davo D., Bossini-Castillo L. et al. Influence of TYK2 in systemic sclerosis susceptibility: a new locus in the IL-12 pathway // *Ann. Rheum. Dis*. - 2016. - Vol. 75. - P.1521-1526.
28. Mahjoor M., Mahmoudvand G., Farokhi S. et al. Double-edged sword of JAK/STAT signaling pathway in viral infections: novel insights into virotherapy // *Cell Commun. Signal*. - 2023. - Vol. 21. - 272. doi:10.1186/s12964-023-01240-y.
29. Morris R., Kershaw J.N., Babon J.J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway // *Protein Sci*. - 2018. - Vol. 27, № 12. - P. 1984–2009. doi:10.1002/pro.3519.
30. Muromoto R., Oritani K., Matsuda T.. Current understanding of the role of tyrosine kinase 2 signaling in immune responses // *World J. Biol. Chem*. - 2022. - Vol.13, №1. - P.1-14. doi: 10.4331/wjbc.v13.i1.1.
31. Nhung V.P., Ton N.D., Ngoc T.T.B. et al. Host Genetic Risk Factors Associated with COVID-19 Susceptibility and Severity in Vietnamese // *Genes (Basel)*. - 2022. - Vol.13, №10. -1884. doi: 10.3390/genes13101884.
32. Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L. et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 // *Nature*. - 2021. - Vol. 591(7848). - P. 92–98.
33. Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19 // *Cell Host Microbe*. - 2020. - Vol.27, №6. P. 870-878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
34. Rosa-Baez C., Borrego-Yaniz G., Rodriguez-Martin I., et al. GWAS in COVID-19 and systemic sclerosis reveals novel genes implicated in fibrotic and inflammation pathways // *Rheumatology (Oxford)*. - 2025. - Vol. 64, №6. - P.4022-4031. doi: 10.1093/rheumatology/keaf028.

35. Sievers B.L., Cheng M.T.K., Csiba K. et al. SARS-CoV-2 and innate immunity: the good, the bad, and the “goldilocks.” // *Cell. Mol. Immunol.* - 2024. - Vol. 21, №2. - P.171–183.
36. Sigurdsson S. Large-Scale Genotyping for Analysis of the Type I Interferon System in Autoimmune Diseases. 2006. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertation from Faculty of Medicine* 138. 82 pp. Uppsala.
37. Solimani F., Meier K., Ghoreschi K. Janus kinase signaling as risk factor and therapeutic target for severe SARS-CoV-2 infection // *Eur. J. Immunol.* - 2021. - Vol. 51, №5. - P.1071-1075. doi: 10.1002/eji.202149173.
38. Tsiogka A., Kyriazopoulou M., Kontochristopoulos G. et al. The JAK/STAT pathway and its selective inhibition in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review // *J. Clin. Med.* - 2022. - Vol.11, №15. - 4431.
39. Velavan T.P., Pallerla S.R., Rüter J. et al. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity // *EBioMedicine.* - 2021. - Vol. 72. - 103629. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103629.
40. Wang Y., Guga S., Wu K. et al. COVID-19 and systemic lupus erythematosus genetics: a balance between autoimmune disease risk and protection against infection // *PLoS Genet.* - 2022. - Vol.18. - e1010253.
41. Wang Y. COVID-19 and Systemic Lupus Erythematosus genetics: A balance between autoimmune disease risk and protection against infection. Department of Medical & Molecular Genetics Faculty of Life Sciences & Medicine King’s College London. 2024. - 194 pp.
42. World Health Organization. - COVID-19 dashboard [Internet] 2025. Available from <https://data.who.int/dashboards/covid19/summary?n=o>
43. Zabihi Rizi F., Ghorbani A., Zahtab P. et al. TYK2 single-nucleotide variants associated with the severity of COVID-19 disease // *Arch. Virol.* - 2023. - Vol.168, №4. - 119. doi: 10.1007/s00705-023-05729-2.

44. Zhang J.J.Y., Lee K.S., Ang L.W. et al. Risk factors for severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis // *Clin. Infect Dis.* - 2020. - Vol. 71. - P. 2199–2206.
45. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 1054–1062.

Статья поступила в редакцию 2 сентября 2025 г.

Поступила после доработки 10 сентября 2025 г.

Принята к печати 14 сентября 2025 г.

Received September 2, 2025

Revised September 10, 2025

Accepted September 14, 2025