УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2026-55-17

Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *TYK2*, *miR-146a* и *miR-155* у пациентов с разной степенью течения коронавирусной инфекции COVID-19

Иванова Е.С.[1], Александрова А.А.[1], Затонский С.А.,[2] Долгушин И.С.,[1] Шкурат Т.П.[1]

[1]Южный федеральный университет, Академия биологии и медицины им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета, Россия

344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1

[2]Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

ankatrina@yandex.ru*, aalexsandrova@mail.ru, tshkurat@yandex.ru,
ORCID: 0009-0003-0200-3379; 0000-0002-1948-4995; 0000-0003-3339-5873; 0009-0000-1422-4265; 0000-0001-6197-7374

* — автор для переписки

Аннотация

Введение: Накопленные данные свидетельствуют о том, что наряду с возрастом, полом и сопутствующими заболеваниями существенное влияние на тяжесть COVID-19 оказывают генетические особенности организма хозяина, однако механизмы, определяющие индивидуальную вариабельность клинических проявлений инфекции, остаются предметом активного изучения.

Цель: оценить ассоциации генетических вариантов *TYK2* rs11085727, *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 с тяжестью течения COVID-19, а также изучить возможные межгенные взаимодействия между указанными локусами.

Материалы и методы. В исследование включены 217 пациентов, перенёсших COVID-19 (113 - с лёгким течением, 104 - с тяжёлым). Генотипирование проводили методом оценки длины рестрикционных фрагментов (*TYK2*) и аллель-специфической ПЦР (*miR-146a*, *miR-155*). Для изучения межгенных взаимодействий использовали алгоритм многомерного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction - MDR) версии 3.0.2 (He et al., 2009). Статистическую обработку проводили с использованием

критерия χ^2, точного критерия Фишера, расчёта отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Результаты: Анализ отдельных полиморфных локусов не выявил статистически значимых ассоциаций с тяжестью COVID-19, однако для гена *TYK2* rs11085727 отмечена тенденция к протективному эффекту минорного аллеля T (p = 0,078). MDR-анализ выявил трёхлокусную эпистатическую модель (*TYK2*, *miR-146a*, *miR-155*) со сбалансированной точностью 0,675. Комбинация генотипов геновTYK2(CC), *miR-146a*(GG) и *miR-155*(TT) ассоциирована с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19: OR = 2,24 (95% ДИ: 1,00–5,03; p = 0,044). Заключение: Эпистатические взаимодействия между генами *TYK2*, *miR-146a* и *miR-155* вносят вклад в формирование тяжести течения COVID-19, что обосновывает дальнейшее изучение межгенных взаимодействий в патогенезе коронавирусной инфекции

Ключевые слова: микроРНК; SARS-CoV-2, эпистаз, тирозинкиназа 2,

тяжелая форма

Analysis of gene-gene interactions of polymorphic loci of *TYK2*, *miR-146a* and *miR-155* genes in patients with different severity of COVID-19 coronavirus infection

Ivanova E. S.[1] Alexandrova A. A.,[1] Zatonsky S.A.[2], Dolgushin I.S.[1], Shkurat T.P.[1]

[1]Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

[2]Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

e-mail: ankatrina@yandex.ru*, aalexsandrova@mail.ru, tshkurat@yandex.ru,

ORCID: 0009-0003-0200-3379; 0000-0002-1948-4995; 0000-0003-3339-5873; 0009-0000-1422-4265; 0000-0001-6197-7374

* — corresponding author

Abstract

Introduction. Accumulating evidence indicates that along with age, sex, and comorbidities, host genetic factors significantly influence the severity of COVID-19. However, the mechanisms underlying the individual variability in clinical manifestations of the infection remain an active area of investigation. Objective. To assess the associations of the *TYK2* rs11085727, *miR-146a* rs2910164, and *miR-155* rs767649 genetic variants with the severity of COVID-19, and to investigate possible

gene-gene interactions between these loci. Materials and methods. The study included 217 patients who had recovered from COVID-19 (113 with mild course, 104 with severe course). Genotyping was performed using restriction fragment length polymorphism analysis (*TYK2*) and allele-specific PCR (*miR-146a*, *miR-155*). Analysis of gene-gene interactions was performed using the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method. Statistical analysis included the χ^2 test, Fisher's exact test, and calculation of odds ratios (OR) with 95% confidence intervals. Results. Analysis of individual polymorphic loci revealed no statistically significant associations with COVID-19 severity. However, a trend toward a protective effect of the minor T allele of the *TYK2* rs11085727 polymorphism was observed (p = 0.078). MDR analysis identified a three-locus epistatic model (*TYK2*, *miR-146a*, *miR-155*) with a balanced accuracy of 0.675. The genotype combination *TYK2* (CC), *miR-146a* (GG), *miR-155*(TT) was associated with an increased risk of severe COVID-19: OR = 2.24 (95% CI: 1.00–5.03; p = 0.044). Conclusion. Epistatic interactions between *TYK2*, *miR-146a*, and *miR-155* genes contribute to the severity of COVID-19, justifying further investigation of gene-gene interactions in the pathogenesis of coronavirus infection.

Keywords

miRNA; SARS-CoV-2; epistasis; tyrosine kinase 2; severe form

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала одной из наиболее значимых глобальных проблем здравоохранения последних лет. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза заболевания, механизмы, определяющие индивидуальную вариабельность клинических проявлений инфекции, остаются предметом активного изучения. Накопленные данные свидетельствуют о том, что наряду с возрастом, полом и сопутствующими заболеваниями существенное влияние на тяжесть COVID-19 оказывают генетические особенности организма хозяина.

Ключевую роль в ограничении репликации SARS-CoV-2 играют механизмы врожденного иммунитета, прежде всего интерфероновые сигнальные пути (Zhou et al.,2020). Интерфероны I и III типов обеспечивают ранний противовирусный ответ, индуцируя экспрессию генов с противовирусной активностью (Platanias, 2005). Нарушения функционирования интерфероновой системы рассматриваются в качестве одного из факторов развития тяжелых форм COVID-19. Одним из важных компонентов данного сигнального каскада

является тирозинкиназа *TYK2*, принадлежащая к семейству Janus-киназ и участвующая в передаче сигналов от рецепторов интерферонов и ряда провоспалительных цитокинов (Platanias, 2005). Генетические варианты локуса *TYK2* ассоциированы с иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и рассеянный склероз (Stahl et al., 2010; Sawcer et al., 2011; Bentham et al., 2015). Кроме того, JAK/STAT-сигнальный путь, в функционировании которого участвует *TYK2*, рассматривается как ключевая мишень патогенетической терапии COVID-19 (Kalil et al., 2021; RECOVERY Collaborative Group, 2022).

Помимо белок-кодирующих генов, важную роль в регуляции иммунного ответа играют микроРНК — небольшие некодирующие молекулы РНК, контролирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Среди них особое внимание привлекают *miR-146a* и *miR-155*, участвующие в поддержании баланса между активацией противовирусной защиты и ограничением избыточного воспаления (Taganov et al., 2006; O'Connell et al., 2012).

МикроРНК *miR-146a* является одним из ключевых отрицательных регуляторов врожденного иммунитета. Полиморфизм rs2910164 гена *miR-146a* способен влиять на процесс созревания микроРНК и уровень ее экспрессии (Jazdzewski et al., 2008). В последние годы показано, что снижение уровня *miR-146a* может быть связано с неблагоприятным течением COVID-19 и выраженным воспалительным ответом (Sabbatinelli et al., 2021).

В отличие от *miR-146a*, микроРНК *miR-155* преимущественно рассматривается как положительный регулятор иммунной активации. Она участвует в контроле сигнальных путей NF-κB и JAK/STAT, влияет на продукцию провоспалительных цитокинов и функциональную активность различных популяций иммунокомпетентных клеток (O'Connell et al., 2012). Изменения экспрессии *miR-155* были выявлены при различных вирусных инфекциях, а также у пациентов с COVID-19, что позволяет рассматривать данную микроРНК как один из потенциальных молекулярных маркеров тяжести заболевания (Taha et al., 2025; Kassif-Lerner et al., 2022).

Следует отметить, что развитие заболевания COVID-19 представляет собой сложный многофакторный процесс, в котором клинический эффект может определяться не только независимым влиянием отдельных локусов, но и их взаимодействием.

Учитывая ключевую роль *TYK2*, *miR-146a* и *miR-155* в регуляции противовирусного и воспалительного ответа, представляется перспективным изучение как индивидуального вклада соответствующих генетических вариантов, так и их возможных эпистатических взаимодействий в формировании тяжести течения COVID-19.

Цель настоящего исследования оценить ассоциации генетических вариантов *TYK2* rs11085727, *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 с тяжестью течения COVID-19, а также изучить возможные межгенные взаимодействия между указанными локусами.

Материал и методы

Объектами исследования послужили образцы крови больных COVID-19. Рекрутинг пациентов осуществлялся в период с 12.03.2021 г по 15.01.2022 г. Исследование проводилось в постморбидный период (не менее 2х месяцев после заболевания). Для участи исследовании в медицинский центр «Наука» (Ростов-на-Дону) обратился 451 пациент. Критерием включения в исследование было наличие антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, иммуноглобулинов G. Для проведения дальнейшего исследования было отобрано 217 пациентов. В соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (Временные методические рекомендации - профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)) пациенты были разделена на 2 группы в зависимости от тяжести симптомов (113 - с легкой и 104 -с тяжелой формой COVID-19). Участникам проводились 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. Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19 представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов.

Показатель	Лёгкое течение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	p-value
Пол, n (%)			
Мужчины	41 (36,3%)	33 (31,7%)	0.46

Женщины	72 (63,7%)	71 (68,3%)	
Возраст, годы (M ± SD)	46,0 ± 15,1	55,1 ± 11,1	<0.001
ИМТ, кг/м² (M ± SD)	25,6 ± 5,0	29,2 ± 5,1	<0.001

Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (M ± SD) для количественных переменных и абсолютное число (n) с процентной долей (%) для категориальных переменных.

Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории биологии развития и организации генома на кафедре генетики в Академии биологии и медицины им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета (Ростов-на-Дону).

Для оценки вклада генетического варианта тирозинкиназы 2 в предрасположенность к тяжёлому течению COVID-19 был проведён анализ полиморфизма гена *TYK2* rs11085727 (C>T) методом оценки длины рестрикционных фрагментов. При этом использовали праймеры (прямой 5'-TGAATAACCACCACACTCCT-3', обратный 5'- CACTGCGCCTGACCTATT-3') и рестриктзазу Alu1.

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). Генотипирование выполняли методом аллель-специфической ПЦР. Идентификацию продуктов амплификации проводили методом электрофореза либо в режиме детекции в реальном времени.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Сравнение групп проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни (возраст, ИМТ) и критерия χ^2 Пирсона (генотипы, пол). При ожидаемой частоте менее 5 применяли точный критерий Фишера. Равновесие Харди–Вайнберга (HWE) рассчитывали с использованием веб-инструмента SNPStats (https://www.snpstats.net/start.htm) (Solé et al., 2006). Для изучения межгенных взаимодействий использовали алгоритм многомерного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction - MDR) версии 3.0.2 (He et al., 2009).

Результаты и обсуждение

Перед анализом ассоциаций была проведена оценка соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (HWE) в каждой группе отдельно (таблица 2). Для всех исследованных генетических локусов распределение генотипов соответствовало HWE (p> 0,05 для всех сравнений).

Таблиц 2. Равновесие Харди–Вайнберга в исследуемых группах

Локус	**Группа**	**χ^2**	**p-value**
miRNA-146a (rs2910164)	Лёгкие	1,16	0,281
	Тяжёлые	1,39	0,239
miR-155 (rs767649)	Лёгкие	0,10	0,757
	Тяжёлые	0,01	0,920
TYK2 rs11085727	Лёгкие	0,437	**0,508**
	Тяжёлые	1,349	**0,245**

При анализе полиморфного локуса rs11085727 гена *TYK2* статистически значимых различий между группами лёгкого и тяжёлого течения COVID-19 не обнаружено (χ^2 = 2,98, p = 0,225 для генотипов; χ^2 = 3,10, p = 0,078 для аллелей). Распределение генотипов и аллелей представлены в таблице 3.

Таблица 3. 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)**	**χ^2**	**p-value**	**OR (95% ДИ)**
Генотипы					
CC	52 (46,0%)	60 (57,7%)	2,98	0,225	1,60 (0,93–2,75)
CT	47 (41,6%)	35 (33,7%)			0,71 (0,41–1,23)
TT	14 (12,4%)	9 (8,7%)			0,67 (0,28–1,62)
CT+TT	99 (87,6%)	95 (91,3%)	2,97	0,085	0,62 (0,37–1,06)
CC+CT	99 (87,6%)	95 (91,3%)	0,67	0,413	1,49 (0,62–3,58)
Аллели					
Аллель C	151 (66,8%)	155 (74,5%)	3,10	0,078	1,46 (0,96–2,21)

Генотипы/Аллели	Пациенты с лёгкой формой COVID-19 (n=113)	Пациенты с тяжёлой формой COVID-19 (n=104)	χ^2	p-value	OR (95% ДИ)
Аллель T	75 (33,2%)	53 (25,5%)			0,69 (0,45–1,04)

Генотип CC в группе лёгкого течения составил 46,0%, в группе тяжёлого - 57,7% (OR = 1,60; 95% ДИ 0,93–2,75); генотип TT - 12,4% и 8,7% соответственно (OR = 0,67; 95% ДИ 0,28–1,62). Частота минорного аллеля T в группе лёгких составила 33,2%, в группе тяжёлых - 25,5% (OR = 0,69; 95% ДИ 0,45-1,04), что может указывать на потенциальную связь аллеля T со снижением риска тяжёлого течения COVID-19.Аллель C встречался в 74,5% случаев в группе тяжёлого течения и 66,8% случаев в группе легкого течения заболевания. Несмотря на отсутствие статистической значимости, выявленные тенденции позволяют предположить возможное участие данного локуса в формировании индивидуальной восприимчивости к тяжёлому течению COVID-19, что требует проверки на более расширенных выборках.

Ген *TYK2* кодирует нерецепторную тирозинкиназу, которая является одним из четырех членов семейства Janus-киназ (O'Shea et al., 2012). *TYK2* играет критическую роль в передаче сигналов от рецепторов цитокинов, таких как интерфероны I и III типа, интерлейкины IL-6, IL-10, IL-12 и IL-23, посредством JAK-STAT сигнального пути (Schindler et al., 2007; Ghoreschi et al., 2009). Эти цитокины являются центральными регуляторами врожденного и адаптивного иммунитета, а также воспалительных процессов. Исследуемый полиморфизм rs11085727 представляет собой однонуклеотидный вариант, расположенный в интронной области гена *TYK2* (согласно данным dbSNP, NCBI). Интронные варианты, как правило, не приводят к изменению аминокислотной последовательности белка, но могут влиять на стабильность мРНК, регуляцию экспрессии гена или быть в сильном неравновесном сцеплении с другими функциональными вариантами (Ward et al., 2009). Несмотря на интронную локализацию, полиморфизм rs11085727 представляет интерес в связи с тем, что ген *TYK2* неоднократно идентифицировался в полногеномных ассоциативных исследованиях как один из ключевых генов предрасположенности к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, включая рассеянный склероз, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, системную красную волчанку, сахарный диабет 1 типа и ревматоидный артрит (Stahl et al., 2010; Bradfield et al., 2011; Sawcer et al., 2011; Liu et al., 2015; Bentham et al., 2015). Эти данные

свидетельствуют о важной роли *TYK2* в регуляции иммунного ответа и поддержании баланса между противовирусной защитой и воспалением. Вместе с тем функциональное значение rs11085727 остается недостаточно изученным, а его вклад в восприимчивость к тяжелому течению COVID-19 пока не получил однозначного подтверждения.

Особый интерес к *TYK2* в контексте COVID-19 обусловлен его центральной ролью в сигнальных путях интерферонов I и III типа, обеспечивающих ранний противовирусный ответ организма (Platanias, 2005; Park et al., 2020). Нарушение интерферонового ответа рассматривается как один из ключевых механизмов развития тяжелых форм SARS-CoV-2-инфекции. Тогда как гиперпродукция провоспалительных цитокинов способствует формированию системного воспаления и повреждению тканей (Del Valle et al., 2020). Клиническая эффективность ингибиторов JAK-STAT-сигналинга, включая барицитиниб, дополнительно подтверждает значимость данного молекулярного каскада в патогенезе COVID-19 (Kalil et al., 2021; RECOVERY Collaborative Group, 2022).

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: *miRNA-146a* rs2910164 (G>C) и *miR-155* rs767649 (T>A). Распределение генотипов и аллелей в группах лёгкого и тяжёлого течения представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2910164 *miRNA-146a* и rs767649 *miRNA-155* у пациентов с COVID-19

Генотипы/ Аллели	**Пациенты с легкой формой COVID-19 (n=113)**	**Пациенты с тяжелой формой COVID-19 (n=104)**	**χ^2**	**p-value**	**OR (95% ДИ)**
***miRNA-146a* rs2910164 (C> G)**					
Генотипы					
CC	29 (25,7%)	22 (21,2%)	0,78	0,674	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%)	0,62	0,430	1,29 (0,69–2,41)
CC+CG	91 (80,5%)	80 (76,9%)	0,43	0,511	0,80 (0,41–1,55)
Аллели					
Аллель C	120 (53,1%)	102 (49,0%)	0,01	0,920	0,85 (0,59–1,22)

Аллель G	106 (46,9%)	106 (51,0%)			1,18 (0,82–1,70)
***miRNA-155* rs767649 (T>A)**					
Генотипы					
TT	46 (40,7%)	41 (39,4%)	0,06	0,970	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%)	0,04	0,846	1,06 (0,62–1,81)
TT+TA	97 (85,8%)	90 (86,5%)	0,02	0,884	1,06(0,48–2,34)
Аллели					
Аллель T	143 (63,3%)	131 (63,0%)	0,11	0,740	0,99(0,68–1,43)
Аллель A	83 (36,7%)	77 (37,0%)			1,01 (0,70–1,47)

При анализе полиморфного локуса rs2910164 (G>C) гена *miR-146a* статистически значимых различий между группами лёгкого и тяжёлого течения COVID-19 не обнаружено ($\chi^2 = 0,79$, $p = 0,674$ для генотипов; $\chi^2 = 0,01$, $p = 0,920$ для аллелей). Генотип CC в группе лёгкого течения составил 25,7%, в группе тяжёлого - 21,2% (OR = 0,78; 95% ДИ 0,41-1,47); генотип GG - 19,5% и 23,1% соответственно (OR = 1,24; 95% ДИ 0,65–2,38). Частота минорного аллеля C в группе лёгких составила 53,1%, в группе тяжёлых - 49,0% (OR = 0,85; 95% ДИ 0,59-1,22). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации исследуемого полиморфизма с тяжестью течения COVID-19 в исследованных группах.

Полиморфизм rs 2910164 *miR-146a* расположен в последовательности предшественника микроРНК-146a и регулирует экспрессию генов-мишеней, участвующих в контроле воспалительного ответа (Ngo et al.,2025). Было показано, что данный вариант способен влиять на созревание микроРНК и уровень экспрессии зрелой *miR-146a*, что может отражаться на регуляции генов врождённого иммунитета (Jazdzewski et al., 2008).

MiR-146a рассматривается как один из основных отрицательных регуляторов воспалительного ответа, ограничивающий активацию сигнального пути NF-κB (Nuclear Factor kappa B) посредством подавления экспрессии IRAK1 (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 1) и TRAF6 (TNF Receptor Associated Factor 6) (Taganov et al., 2006). Благодаря этому *miR-146a* играет важную роль в поддержании баланса между эффективной противоинфекционной защитой и чрезмерным воспалением.

Особое значение *miR-146a* приобретает в контексте COVID-19, поскольку тяжёлое течение заболевания характеризуется выраженным нарушением иммунного ответа и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (Del Valle et al., 2020). В ряде исследований было показано, что снижение экспрессии *miR-*

146a ассоциируется с усилением воспалительных процессов и неблагоприятным течением SARS-CoV-2-инфекции (Sabbatinelli et al., 2021; Gaytán-Pacheco et al., 2022). Однако полученные нами результаты свидетельствуют о том, что генетическая вариабельность rs2910164 сама по себе не оказывает значимого влияния на риск развития тяжёлой формы COVID-19. Вероятно, изменения уровня *miR-146a* при коронавирусной инфекции в большей степени определяются особенностями воспалительного процесса.

МикроРНК *miR-155* является одним из ключевых регуляторов иммунного ответа и участвует в активации макрофагов, дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, а также контроле продукции цитокинов (O'Connell et al., 2012).

Клиническая значимость *miR-155* в патогенезе COVID-19 была продемонстрирована в исследовании Kassif-Lerner и соавторов (2022), где было отмечено прогрессирующее снижение уровня этой микроРНК по мере утяжеления состояния пациентов. Так, концентрация циркулирующей *miR-155* у пациентов с тяжелой формой заболевания была в 5 раз ниже, чем в контрольной группе, в то время как при легкой форме это снижение было менее выраженным (в 2,5 раза). Авторы подчеркивают, что *miR-155* обладает высокой прогностической ценностью в отношении смертности от COVID-19, и мониторинг её уровня при поступлении в стационар может стать важным инструментом в клинической практике (Kassif-Lerner et al., 2022)

Полиморфизм rs767649 гена *miR-155* расположен в промоторной области и, по данным некоторых исследований, может влиять на транскрипционную активность гена (Zheng et al., 2018).

Анализ распределения генотипов rs767649 (T>A) гена *miR-155* в исследуемой выборке не выявил статистически значимых различий между группами лёгкого и тяжёлого течения COVID-19 ((χ^2 = 0,06, p = 0,970 для генотипов; χ^2 = 0,11, p = 0,740 для аллелей).). Генотип TT в группе лёгкого течения составил 40,7%, в группе тяжёлого - 39,4% (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 в группе лёгких составила 36,7%, в группе тяжёлых - 37,0% (OR = 1,01; 95% ДИ 0,70-1,47).

Несмотря на отсутствие ассоциации rs767649 с тяжестью COVID-19 в нашем исследовании, нельзя исключить, что вклад *miR-155* в патогенез COVID-19 определяется преимущественно изменениями уровня её экспрессии в ходе инфекции, тогда как влияние отдельных генетических вариантов регуляторной

области *miR-155* может быть недостаточным для формирования статистически значимого эффекта на клиническое течение заболевания.

Для выявления генетических факторов риска тяжелого течения COVID-19 был также проведен анализ межгенных взаимодействий с использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR). Исследовали взаимодействие трех полиморфных локусов: rs11085727 гена *TYK2*, rs2910164 гена *miR-146a* и rs767649 гена *miR-155*.

Для более детального изучения вклада каждого локуса и характера их парных взаимодействий был построен график Фрюхтермана-Рейнгольда (Рисунок 1). Этот метод позволяет количественно оценить независимый эффект каждого полиморфизма (энтропию) и тип межгенного взаимодействия (синергизм или антагонизм).

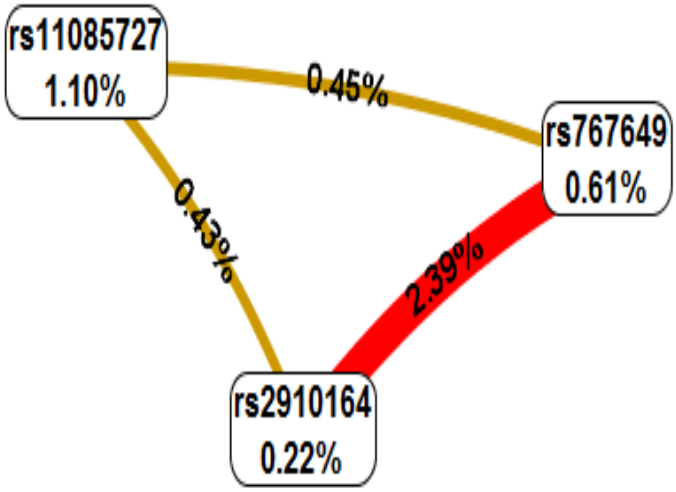

Рисунок 1. График Фрюхтермана-Рейнгольда с типами взаимодействий между полиморфизмами. Каждый блок полиморфизма содержит значение энтропии (%), что отражает его независимый эффект. Цвета и значения между полями указывают эффекты взаимодействия. Положительные значения представляют собой синергетический эффект, а отрицательные — антагонизм. Цвет линии указывает тип межгенного взаимодействия. Красный цвет обозначает высокую степень синергичного взаимодействия, оранжевый — меньшую степень синергичного взаимодействия; коричневый — промежуточный этап между совместными действиями и антагонизмом (отсутствие связи или независимость эффектов отдельных локусов); зеленый

и синий — антагонизм эффектов с меньшей и большей степенью, соответственно.

Анализ графика Фрюхтермана–Рейнгольда показал, что наибольший независимый вклад в информационную структуру модели вносил локус rs11085727 гена *TYK2* (энтропия 1,10%), тогда как для rs767649 гена *miR-155* и rs2910164 гена *miR-146a* значения энтропии составили 0,61% и 0,22% соответственно. Несмотря на относительно низкие значения индивидуального вклада, между исследованными локусами были выявлены признаки положительного взаимодействия. Наиболее выраженное взаимодействие наблюдалось между rs2910164 и rs767649, для которого величина информационной энтропии составила 2,39%. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что влияние указанных локусов на течение заболевания реализуется не только посредством независимых эффектов, но и через их совместное участие в регуляции иммунного ответа.

Анализ отдельных локусов (1-факторные модели) показал, что ни один из исследованных локусов сам по себе не обладает достаточной предсказательной силой для определения тяжести COVID-19. Максимальная взвешенная точность для однофакторных моделей составила 0.561 (для rs11085727), что лишь незначительно превышает случайное предсказание (0.5). Это указывает на то, что индивидуальные эффекты этих полиморфизмов, вероятно, малы или отсутствуют в данной популяции.

Вместе с тем при анализе комбинаций локусов наблюдалось последовательное увеличение точности моделей. Наиболее информативной двухлокусной моделью оказалась комбинация rs2910164 *miR146a* и rs767649 *miR-155*, для которой взвешенная точность достигала 0,602.

Оптимальной моделью, согласно результатам MDR, стала трехлокусная модель, включающая все три исследованных локуса: rs11085727 гена *TYK2*, rs2910164 *miR-146a*, rs767649 гена *miR-155*. Эта модель продемонстрировала наивысшую взвешенную точность -0.676 (таблица 5).

Таблица 5 Модель межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *TYK2* rs11085727, *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs776746 у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19

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

Наиболее сильная ассоциация с тяжёлым течением COVID-19 выявлена для комбинации генотипов *TYK2* rs11085727 CC, *miR-146a* rs2910164 GG, *miR-155* rs767649 TT (OR = 2,24; 95% ДИ 1,00–5,03; χ^2 = 4,05; p = 0,044). Протективные комбинации (CC *TYK2* rs11085727-CG *miR-146a* rs2910164 - TT *miR-155* rs767649 и CT *TYK2* rs11085727 - GG *miR-146a* rs2910164 -TT *miR-155* rs767649) показали тенденцию к защитному эффекту, однако не достигли статистической значимости (p> 0,05).

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. Представляется важным, что выявленная модель объединяет локусы, относящиеся к различным уровням иммунной регуляции. Современные представления о патогенезе COVID-19 свидетельствуют о том, что тяжесть заболевания определяется не только эффективностью противовирусной защиты, но и способностью организма контролировать интенсивность воспалительного ответа (Del Valle et al., 2020; Park et al.,2020). В связи с этим, выявленные взаимодействия между локусами могут указывать на важность их совместного участия в регуляции иммунного ответа, определяющего особенности клинического течения COVID-19

Особый интерес представляет выявленная комбинация генотипов *TYK2* rs11085727 CC, *miR-146a* rs2910164 GG и *miR-155* rs767649 TT, ассоциированная с повышенным риском тяжелого течения COVID-19. Ген *TYK2* участвует в передаче сигналов интерферонов и других цитокинов, обеспечивающих раннюю противовирусную защиту, тогда как *miR-146a* и *miR-155* являются ключевыми регуляторами воспалительных реакций и врождённого иммунитета (Platanias, 2005; Taganov et al., 2006; O'Connell et al., 2012). Предполагаем, что комбинация (CC, GG, TT) создаёт провоспалительный дисбаланс: минорный аллель C rs2910164 снижает продукцию зрелой *miR-146a* (ослабляя торможение NF-κB), а генотип TT rs767649 повышает экспрессию *miR-155* (усиливая активацию

макрофагов). Совместно с генотипом CC rs11085727, ассоциированным с повышенной активностью *TYK2*, это может способствовать гиперпродукции IL-6, TNF-α и CXCL10 — ключевых медиаторов «цитокинового шторма» при тяжёлом COVID-19 (Del Valle et al., 2020). В условиях SARS-CoV-2 изменение такого регуляторного баланса может способствовать развитию гипервоспалительного ответа и цитокин-опосредованного повреждения тканей, характерных для тяжёлых форм заболевания (Del Valle et al., 2020; Sabbatinelli et al., 2021).

Заключение

В настоящем исследовании проведена оценка возможной роли полиморфных вариантов rs11085727 гена *TYK2*, rs2910164 гена *miR146a* и rs767649 гена *miR155* в формировании предрасположенности к тяжелому течению COVID-19. Анализ распределения генотипов и аллелей не выявил статистически значимых ассоциаций отдельных исследованных полиморфных локусов с тяжестью заболевания. Вместе с тем для полиморфизма *TYK2* rs11085727 отмечена тенденция к ассоциации минорного аллеля T со снижением риска тяжёлого течения COVID-19 (OR = 0,69; 95% ДИ: 0,45–1,04; p = 0,078), что может свидетельствовать о его потенциальном участии в формировании индивидуальных особенностей иммунного ответа.

Проведенный MDR-анализ позволил выявить эпистатические взаимодействия между исследованными локусами. Наиболее информативной оказалась трехлокусная модель, включавшая гены *TYK2* rs11085727, *miR146A* rs2910164 и *miR155* rs767649. Модель характеризовалась сбалансированной точностью 0,675 при 10-кратной кросс-валидации. Особый интерес представляет выявленная комбинация генотипов *TYK2* rs11085727 CC, *miR146a* rs2910164 GG и *miR155* rs767649 TT, ассоциированная с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 ((OR = 2,24; 95% ДИ 1,00–5,03; χ^2 = 4,05; p = 0,044). Полученные данные свидетельствуют о том, что влияние генетических факторов на клинические проявления SARS-CoV-2-инфекции может определяться не только отдельными полиморфными вариантами, но и особенностями их совместного функционирования в регуляции иммунного ответа.

Таким образом, результаты исследования указывают на возможную роль эпистатических взаимодействий между генами *TYK2*, *miR146a* и *miR155* в формировании тяжести течения COVID-19. Полученные данные расширяют представления о генетических механизмах индивидуальной восприимчивости к

тяжелым формам заболевания и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения межгенных взаимодействий в патогенезе коронавирусной инфекции на более крупных выборках.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности *FENW*-2026-0030.

Список литературы:

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. Bentham J., et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Genetics*. 2015;47(12):1457-1464. doi:10.1038/ng.3434

3. Bradfield J.P., et al. A genome-wide meta-analysis of six type 1 diabetes cohorts identifies multiple associated loci. *PLoS Genetics*. 2011;7(9):e1002293. doi:10.1371/journal.pgen.1002293

4. Del Valle D.M., et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*. 2020;26(10):1636-1643. doi:10.1038/s41591-020-1051-9

5. Gaytán-Pacheco N., Ibáñez-Salazar A., Herrera-Van Oostdam A.S., et al. *miR-146a*, *miR-221*, and *miR-155* are Involved in Inflammatory Immune Response in Severe COVID-19 Patients. Diagnostics. 2023;13(1):133. doi:10.3390/diagnostics13010133

6. He, H., Oetting, W.S., Brott, M.J. et al. Power of multifactor dimensionality reduction and penalized logistic regression for detecting gene-gene Interaction in a case-control study. BMC Med Genet 10, 127 (2009). https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-127

7. Jazdzewski K., et al. Common SNP in pre-*miR-146a* decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(20):7269-7274. doi:10.1073/pnas.0802682105

8. Kalil A.C., et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994

9. Kassif-Lerner R., et al. *miR-155*: A Potential Biomarker for Predicting Mortality in COVID-19 Patients. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(2):324. doi:10.3390/jpm12020324

10. Liu J.Z., et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics*. 2015;47(9):979-986. doi:10.1038/ng.3359

11.Ngo T.H., Ho C.Q., Tran S.K. Genetic association of microRNA-146a polymorphisms with the severity of coronary artery lesions in acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2025;20(12):e0339345. doi:10.1371/journal.pone.0339345

12. O'Connell R.M., et al. microRNA regulation of inflammatory responses. *Annual Review of Immunology*. 2012;30:295-312. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075013

13. Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host & Microbe*. 2020;27(6):870-878. doi:10.1016/j.chom.2020.05.008

14. Platanias L.C. Mechanisms of type-I-and-type-II-interferon-mediated signalling. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(5):375-386. doi:10.1038/nri1604

15. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10349):359-368. doi:10.1016/S0140-6736(22)01109-6

16. Sabbatinelli J., et al. Decreased serum levels of the inflammaging marker *miR-146a* are associated with clinical non-response to tocilizumab in COVID-19 patients. Mechanisms of Ageing and Development. 2021;193:111413. doi:10.1016/j.mad.2020.111413

17. Sawcer S., et al. (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-219. doi:10.1038/nature10251

18. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. doi:10.1093/bioinformatics/btl268

19. Stahl E.A., et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nature Genetics*. 2010;42(6):508-514. doi:10.1038/ng.582

20. Taganov K.D., et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA *miR-146*, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006;103(33):12481-12486. doi:10.1073/pnas.0605298103

21. Taha S.I., et al. Role of immune-inflammatory biomarkers and their derived ratio in predicting COVID-19 severity and mortality. *Scientific Reports*. 2025;15:39003. doi:10.1038/s41598-025-24173-7

22. Zhou Z., et al. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*. 2020;27(6):883-890.e2. doi:10.1016/j.chom.2020.04.017

Статья поступила в редакцию 12 февраля 2026 г.
Поступила после доработки 6 марта 2026 г.
Принята к печати 20 марта 2026 г.
Received 12, February, 2026
Revised 6, March, 2026
Accepted 20, March, 2026