

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2026-55-7

Генетические варианты *IL-6* (rs1800795) и *CYP3A4* (rs2740574) как предикторы тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19

Иванова Е.С.¹, Затонский С.А.², Григорян Н.А.², Этингер С.М.¹, Бутенко Е.В.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 ankatrina@yandex.ru*

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

Аннотация

Введение. Течение COVID-19 варьирует от бессимптомного до критического, что определяется комплексом факторов, включая генетическую предрасположенность. Гены, кодирующие провоспалительные цитокины и ферменты метаболизма ксенобиотиков, являются кандидатами, модулирующими ответ организма на вирус SARS-CoV-2.

Цель. Исследовать ассоциацию полиморфных локусов генов *IL-6* (rs1800795), *CYP3A4* (rs2740574), *CYP2D6* (rs1065852), *CYP3A4* (rs28371759), *CYP2D6* (rs3892097), *CYP3A5*(rs776746), *CYP1A2* (rs2069522) у пациентов с различной тяжестью течения коронавирусной инфекции COVID-19

Материалы и методы. В исследование включено 217 пациентов, перенесших COVID-19, разделенных на группы легкого (n=113) и тяжелого (n=104) течения коронавирусной инфекции. Проведено генотипирование методом аллель-специфичной ПЦР. Статистический анализ выполнен с использованием U-критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 Пирсона и расчета отношения шансов.

Результаты. Пациенты группы тяжелого течения были старше ($55,1 \pm 11,1$ vs. $46,0 \pm 15,1$ года, $p < 0,001$) и имели более высокий ИМТ ($29,2 \pm 5,1$ vs. $25,6 \pm 5,0$ кг/м², $p < 0,001$). Установлена ассоциация полиморфизма *IL-6* rs1800795 с

тяжестью COVID-19: аллель G чаще встречался в группе тяжелого течения (70,2% vs. 52,7%, OR=2,11, $p<0,001$), аллель C — в группе легкого течения (47,3% vs. 29,8%, OR=0,47, $p<0,001$). Для полиморфизма *CYP3A4* rs2740574 генотип AA чаще встречался в группе тяжелого течения (90,4% vs. 78,8%, OR=2,53, $p=0,018$), тогда как носительство аллеля G было значительно выше в группе легкого течения (21,2% vs. 9,6%, OR=0,39, $p=0,018$).

Для *CYP1A2* (rs2069522), *CYP3A4* (rs28371759), *CYP2D6* (rs1065852, rs3892097) и *CYP3A5* (rs776746) значимых различий не выявлено.

Заключение. Генетические варианты *IL-6* rs1800795 и *CYP3A4* rs2740574 являются значимыми предикторами тяжести COVID-19 и могут быть использованы для стратификации пациентов по риску развития тяжелых форм заболевания.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; IL-6; CYP3A4; интерлейкин-6; цитокиновый шторм; фармакогенетика.

Genetic variants of *IL-6* (rs1800795) and *CYP3A4* (rs2740574) as predictors of COVID-19 severity

Ivanova Ekaterina S.², Zatonsky Stanislav A.², Grigorian Narine A.², Etinger Stanislava A.¹, Butenko Elena V.¹

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

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

Abstract

Introduction. The clinical course of COVID-19 ranges from asymptomatic to critical, which is determined by a combination of factors, including genetic predisposition. Genes encoding proinflammatory cytokines and xenobiotic-metabolizing enzymes are candidates that modulate the host response to SARS-CoV-2.

Objective. To investigate the association of polymorphic loci of the *IL-6* (rs1800795), *CYP3A4* (rs2740574), *CYP2D6* (rs1065852), *CYP3A4* (rs28371759), *CYP2D6* (rs3892097), *CYP3A5* (rs776746), and *CYP1A2* (rs2069522) genes in patients with varying severity of COVID-19.

Materials and methods. The study included 217 patients who had recovered from COVID-19, divided into mild (n=113) and severe (n=104) disease groups. Genotyping was performed using allele-specific PCR. Statistical analysis was carried out using the Mann–Whitney U test, Pearson’s chi-squared test, and odds ratio calculation.

Results. Patients in the severe group were older (55.1 ± 11.1 vs. 46.0 ± 15.1 years, $p < 0.001$) and had a higher BMI (29.2 ± 5.1 vs. 25.6 ± 5.0 kg/m², $p < 0.001$). An association of the IL-6 rs1800795 polymorphism with COVID-19 severity was found: the G allele was more frequent in the severe group (70.2% vs. 52.7%, OR=2.11, $p < 0.001$), while the C allele was more frequent in the mild group (47.3% vs. 29.8%, OR=0.47, $p < 0.001$). For the CYP3A4 rs2740574 polymorphism, the AA genotype was more frequent in the severe group (90.4% vs. 78.8%, OR=2.53, $p = 0.018$), whereas carriage of the G allele was significantly higher in the mild group (21.2% vs. 9.6%, OR=0.39, $p = 0.018$). No significant differences were found for *CYP1A2* (rs2069522), *CYP3A4* (rs28371759), *CYP2D6* (rs1065852, rs3892097), or *CYP3A5* (rs776746).

Conclusion. The genetic variants *IL-6* rs1800795 and *CYP3A4* rs2740574 are significant predictors of COVID-19 severity and can be used to stratify patients according to the risk of developing severe forms of the disease.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; IL-6; CYP3A4; interleukin-6; cytokine storm; pharmacogenetics.

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продемонстрировала значительную вариабельность клинического течения заболевания — от бессимптомных форм до критических состояний с летальным исходом (Zhou et al., 2020; Лещенко и др., 2026). Тяжесть инфекции определяется комплексом факторов, включая вирусную нагрузку, возраст, сопутствующие заболевания и индивидуальные особенности иммунного ответа хозяина (Gao et al., 2021; Williamson et al., 2020, Чулакова и др., 2025, Шкарин и др., 2022). Генетическая предрасположенность играет существенную роль, влияя на силу противовирусного иммунитета, интенсивность воспалительного ответа и метаболизм лекарственных препаратов (COVID-19 Host Genetics Initiative, 2021).

Система цитокинов, в частности интерлейкин-6 (IL-6), занимает центральное место в регуляции воспалительных реакций. Гиперпродукция IL-6, получившая название «цитокиновый шторм», является одним из ключевых патогенетических механизмов, приводящих к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности при тяжелых формах COVID-19 (Costela-Ruiz et al., 2020; Насонов, 2020). Генетические варианты в промоторной области гена *IL-6*, в частности rs1800795 (-174 G/C), могут влиять на уровень экспрессии цитокина и, как следствие, на тяжесть течения инфекции (Tanaka et al., 2014). Ряд исследований показал ассоциацию аллеля G с повышенным риском развития тяжелых форм COVID-19, что связано с более высокой транскрипционной активностью гена (Falahi et al., 2022; Khafaei et al., 2024). Вместе с тем, данные мета-анализов остаются противоречивыми: крупный мета-анализ, включивший 7 исследований, не выявил значимой корреляции между полиморфизмом *IL-6* rs1800795 и тяжестью COVID-19, что указывает на возможную гетерогенность эффекта в зависимости от этнической принадлежности и дизайна исследований (Chandra Sekar & Veerabathiran, 2025).

Ферменты системы цитохрома P450 (CYP), в первую очередь CYP3A4, отвечают за метаболизм широкого спектра эндогенных соединений и экзогенных веществ, включая лекарственные препараты. Нарушения в метаболизме, вызванные генетическими полиморфизмами, могут изменять фармакокинетику и фармакодинамику применяемой терапии, а также влиять на выведение продуктов воспаления (Zanger & Schwab, 2013). Генетический вариант rs2740574 (*CYP3A4*1B*) влияет на активность фермента CYP3A4, и его распространенность значительно варьирует в разных этнических группах (Zhang et al., 2024; Prost et al., 2025). Исследования показывают, что варианты генов *CYP3A4* и *CYP2D6* могут влиять на исход COVID-19 у пациентов, получавших противовирусную и противовоспалительную терапию (Salem Nareedy et al., 2021). Кроме того, фармакокинетическое моделирование подтверждает, что у пациентов в критическом состоянии с выраженным нарушением функции *CYP3A4* наблюдается значительное повышение экспозиции таких препаратов, как дексаметазон и нирматрелвир (Nwabufo, 2025).

Целью данного исследования явилось изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL-6* (rs1800795) и *CYP3A4* (rs2740574), а также других генов системы *CYP450* (*CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP3A5*) у пациентов с различной тяжестью течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Объектами исследования послужили образцы крови больных COVID-19. Рекрутинг пациентов осуществлялся в период с 12.03.2021 г по 08.07.2022 г. Исследование проводилось в интерморбидный период (не менее 2х месяцев после заболевания). Для участия 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. Участникам проводились анкетирование и осмотр для получения анамнестических данных: дата заболевания, возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), уровень насыщения крови кислородом (SpO₂), компьютерная томография, наличие сопутствующих заболеваний. Информированное согласие было получено от всех участников исследования. Участники были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести симптомов (113 пациентов с легкой и 104 с тяжелой формой COVID-19). Группы исследования были классифицированы в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (временные методические рекомендации - профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Молекулярно-генетические исследования, включая выделение ДНК и генотипирование полиморфных локусов генов методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции, 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). Тотальную геномную ДНК выделяли из лейкоцитов сорбентным методом. Генотипирование включенных SNP: *IL-6* (rs1800795), *CYP3A4* (rs2740574), *CYP2D6* (rs1065852), *CYP3A4* (rs28371759), *CYP2D6* (rs3892097), *CYP3A5*(rs776746), *CYP1A2* (rs2069522) осуществлялось с помощью аллель-специфической ПЦР и/или по длине рестрикционных фрагментов. Обнаружение амплифицированной ДНК осуществлялось в реальном времени или с помощью электрофореза.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Количественные переменные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для данных с нормальным распределением, а также как медиана и межквартильный размах (IQR) для данных, распределение которых отличалось от нормального (проверка осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.

Сравнение групп проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни (возраст, ИМТ) и критерия χ^2 Пирсона (генотипы, пол, коморбидность). 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 оценки силы ассоциации генетических полиморфизмов с тяжестью COVID-19 рассчитывалось отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов разной степени тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19

В исследование было включено 217 пациентов, перенесших COVID-19, из которых 113 (52,1%) составили группу с легким течением заболевания и 104 (47,9%) — с тяжелым течением.

В таблице 1 представлен гендерный состав пациентов. В обеих группах наблюдалось преобладание женского пола. В группе легкого течения женщины составили 63,7% (n=72), мужчины — 36,3% (n=41). В группе тяжелого течения доля женщин составила 68,3% (n=71), мужчин — 31,7% (n=33). Статистически значимых различий по полу между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 1 Сравнительная характеристика групп по половому составу

| Группа | Мужчины n % | Женщина n % | Всего |
|-----------------|-------------|-------------|-------|
| Легкое течение | 41 (36,3%) | 72 (63,7%) | 113 |
| Тяжелое течение | 33 (31,7 %) | 71 (68,3%) | 104 |
| P | > 0,05 | > 0,05 | |

Возрастная характеристика пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания представлена в таблице 2. Пациенты с тяжелым течением COVID-19 были достоверно старше. Средний возраст в группе тяжелого течения составил $55,1 \pm 11,1$ года (медиана — 55,0 [48,0; 63,0] лет), в группе легкого течения — $46,0 \pm 15,1$ года (медиана — 44,0 [33,0; 55,0] лет). Различия были высокостатистически значимыми ($p < 0,001$).

Таблица 2. Возрастная характеристика пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания

| Показатель | Легкое течение (n=113) | Тяжелое течение (n=104) | p-value |
|--------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| Возраст, лет | $46,0 \pm 15,1$ | $55,1 \pm 11,1$ | < 0,001 |
| Медиана (IQR) | 44,0 (33,0–55,0) | 55,0 (48,0–63,0) | |
| Минимум – максимум | 18 – 77 | 31 – 77 | |

Пациенты группы тяжелого течения характеризовались достоверно более высокими значениями ИМТ по сравнению с группой легкого течения ($p < 0,001$).

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

В группе легкого течения 38,9% пациентов (44 из 113) не имели хронических заболеваний, тогда как в группе тяжелого течения доля пациентов без сопутствующей патологии составила 25,0% (26 из 104).

В группе легкого течения наиболее частыми являлись заболевания желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у 14,2% пациентов (16 из 113). Среди них преобладали гастрит (11,5%), язвенная болезнь (1,8%) и панкреатит (0,9%). Сердечно-сосудистая патология выявлена у 14,2%

пациентов (16 из 113), преимущественно гипертоническая болезнь (11,5%). Эндокринные нарушения зарегистрированы у 8,0% пациентов (9 из 113), включая заболевания щитовидной железы (4,4%) и сахарный диабет 2 типа (1,8%). Ожирение отмечено у 1,8% пациентов (2 из 113). Онкологические заболевания в анамнезе присутствовали у 3,5% пациентов (4 из 113). Аутоиммунные и ревматологические заболевания выявлены у 1,8% пациентов (2 из 113).

В группе тяжелого течения доминирующую позицию занимали сердечно-сосудистые заболевания, диагностированные у 55,8% пациентов (58 из 104). Наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (40,4%), ишемическая болезнь сердца выявлена у 10,6% пациентов. Эндокринные и метаболические нарушения наблюдались у 31,7% пациентов (33 из 104), при этом сахарный диабет 2 типа зарегистрирован у 8,7%, ожирение — у 1,9%, заболевания щитовидной железы — у 4,8%. Гастроэнтерологическая патология отмечена у 27,9% пациентов (29 из 104), в структуре которой преобладали гастрит (11,5%), язвенная болезнь (5,8%), панкреатит (4,8%) и стеатогепатоз (4,8%). Респираторные заболевания (бронхиальная астма, ХОБЛ) выявлены у 3,8% пациентов (4 из 104) исключительно в группе тяжелого течения. Заболевания печени (стеатогепатоз, НАЖБП, гепатит С) также наблюдались только в группе тяжелого течения (5,8%). Онкологические заболевания в анамнезе присутствовали у 3,5% пациентов (4 из 104) в группе легкого и у 4,8% (5 из 104) в группе тяжелого течения. Аутоиммунные и ревматологические заболевания чаще встречались в группе тяжелого течения (5,8% против 1,8% в группе легкого течения).

Распределение генотипов и аллелей исследуемых генов

Перед анализом ассоциаций была проведена оценка соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (HWE) в каждой группе отдельно (таблица 3). Для всех исследованных генетических локусов распределение генотипов соответствовало HWE ($p > 0,05$ для всех сравнений), что подтверждает качество генотипирования и отсутствие систематических ошибок в формировании выборки.

Таблица 3. Равновесие Харди–Вайнберга в исследуемых группах

| Локус | Группа | χ^2 | p-value |
|------------------|--------|----------|---------|
| IL-6 (rs1800795) | Легкие | 2,18 | 0,140 |

| | | | |
|---------------------|---------|------|-------|
| | Тяжелые | 3,05 | 0,081 |
| СYP3A4 (rs2740574) | Легкие | 1,60 | 0,206 |
| | Тяжелые | 0,71 | 0,399 |
| СYP2D6 (rs1065852) | Легкие | 2,50 | 0,114 |
| | Тяжелые | 2,50 | 0,114 |
| СYP2D6 (rs3892097) | Легкие | 2,42 | 0,120 |
| | Тяжелые | 2,08 | 0,149 |
| СYP3A5 (rs776746) | Легкие | 0,75 | 0,386 |
| | Тяжелые | 1,18 | 0,277 |
| СYP1A2 (rs2069522) | Легкие | 0,04 | 0,842 |
| | Тяжелые | 0,04 | 0,842 |
| СYP3A4 (rs28371759) | Легкие | 0,00 | 0,967 |
| | Тяжелые | 0,00 | 0,967 |

Анализ полиморфизма rs1800795 гена IL-6 выявил статистически значимые различия в распределении генотипов между группами (Таблица 4). Генотип GG, ассоциированный с высокой экспрессией IL-6, достоверно чаще встречался в группе тяжелого течения (50,0% против 31,0%; OR = 2,23; p = 0,004), тогда как генотип CC, связанный с низкой экспрессией, преобладал в группе легкого течения (25,7% против 9,6%; OR = 0,31; p = 0,002). Анализ аллельных частот подтвердил данные закономерности: аллель G значимо чаще встречался в группе тяжелого течения (70,2% против 52,7%; OR = 2,11; p < 0,001), а аллель C — в группе легкого течения (47,3% против 29,8%; OR = 0,47; p < 0,001).

Таблица 4. Распределение генотипов и аллелей IL-6 (rs1800795) в зависимости от тяжести COVID-19

| Генотип / Аллель | Легкое течение (n=113) | Тяжелое течение (n=104) | χ^2 Пирсона | p-value | OR (95% CI) |
|------------------|------------------------|-------------------------|------------------|---------|-------------|
| Генотипы | | | | | |

| | | | | | |
|--------|-------------|-------------|-------|---------|------------------|
| GG | 35 (31,0%) | 52 (50,0%) | 8,12 | 0,004 | 2,23 (1,28–3,89) |
| CG | 49 (43,4%) | 42 (40,4%) | — | — | — |
| CC | 29 (25,7%) | 10 (9,6%) | 9,55 | 0,002 | 0,31 (0,14–0,66) |
| Аллели | | | | | |
| G | 119 (52,7%) | 146 (70,2%) | 12,21 | < 0,001 | 2,11 (1,38–3,23) |
| C | 107 (47,3%) | 62 (29,8%) | — | — | 0,47 (0,31–0,72) |

В таблице 5 представлена ассоциация полиморфизма CYP3A4 (rs2740574) с тяжестью COVID-19

Анализ полиморфизма rs2740574 гена *CYP3A4* выявил статистически значимую ассоциацию с тяжестью заболевания. Как видно из полученных результатов гомозиготный генотип AA достоверно чаще встречался в группе тяжелого течения по сравнению с группой легкого течения (90,4% против 78,8%; OR = 2,53; 95% CI: 1,15–5,59; p = 0,018). Напротив, носительство аллеля G (генотипы AG и GG) наблюдалось преимущественно в группе легкого течения (21,2% против 9,6%; OR = 0,39; 95% CI: 0,18–0,86; p = 0,018). Генотип GG встречался только в группе тяжелого течения (2 случая, 1,9%).

Анализ аллельных частот показал тенденцию к ассоциации: аллель A чаще встречался в группе тяжелого течения (94,2% против 89,4%; OR = 2,02; 95% CI: 0,90–4,54; p = 0,082), однако различия не достигли статистической значимости. Аллель G чаще встречался в группе легкого течения (10,6% против 5,8%; OR = 0,52; 95% CI: 0,25–1,07; p = 0,082).

Таким образом, генотип AA является фактором риска развития тяжелого течения COVID-19, тогда как носительство аллеля G (генотипы AG и GG) обладает протективным эффектом.

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

| Генотип / Аллель | Легкое течение (n=113) | Тяжелое течение (n=104) | χ^2 Пирсона | p-value | OR (95% CI) |
|----------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|--------------|------------------|
| Генотипы | | | | | |
| AA | 89 (78,8%) | 94 (90,4%) | 5,63 | 0,018 | 2,53 (1,15–5,59) |
| AG | 24 (21,2%) | 8 (7,7%) | — | — | — |
| GG | 0 (0%) | 2 (1,9%) | — | — | — |
| Носители аллеля G (AG+GG) | 24 (21,2%) | 10 (9,6%) | 5,55 | 0,018 | 0,39 (0,18–0,86) |
| Аллели | | | | | |
| A | 202 (89,4%) | 196 (94,2%) | 3,02 | 0,082 | 2,02 (0,90–4,54) |
| G | 24 (10,6%) | 12 (5,8%) | — | — | 0,52 (0,25–1,07) |

При анализе генетических вариантов *CYP2D6* (rs1065852), *CYP2D6* (rs3892097), *CYP3A5* (rs776746), *CYP1A2* (rs2069522) и *CYP3A4* (rs28371759) статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей между группами с легким и тяжелым течением COVID-19 не выявлено ($p > 0,05$ для всех сравнений). Анализ генетического локуса гена *CYP2D6* (rs1065852) показал, что генотип CC встречался у 61,9% пациентов в группе легкого течения и у 71,2% в группе тяжелого течения, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,149$). Наблюдался лишь незначительный тренд к ассоциации, требующий дальнейшего изучения на более крупных выборках. Генотип TT отмечен у 1,8% пациентов в группе легкого течения и у 1,0% — в группе тяжелого течения. Распределение генотипов полиморфного локуса rs3892097 гена *CYP2D6* было практически идентичным в обеих группах: генотип GG выявлен у 74,3% пациентов в группе легкого течения и у 75,0% в группе тяжелого течения ($p = 0,913$). Генотип AA зарегистрирован только в группе тяжелого течения (1 случай,

1,0%). Ассоциация данного полиморфизма с тяжестью COVID-19 отсутствует. Исследование минорного аллеля rs776746 гена *CYP3A5* показало, что подавляющее большинство пациентов в обеих группах имели генотип GG (85,0% в группе легкого течения и 82,7% в группе тяжелого течения), что характерно для «не-экспрессоров» *CYP3A5*. Генотип AA встречался только в группе тяжелого течения (2 случая, 1,9%). Статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,760$). В исследуемой выборке полиморфный локус rs2069522 гена *CYP1A2* характеризовался низкой частотой минорного аллеля. Генотип TT встречался у 97,3% пациентов в группе легкого течения и у 97,1% в группе тяжелого течения. Гетерозиготный генотип СТ отмечен у 2,7% и 2,9% пациентов соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,849$).

Низкая частота минорного аллеля rs28371759 гена *CYP3A4* была отмечена во всех исследуемых группах. Генотип AA встречался у 99,1% пациентов в группе легкого течения и у 99,0% в группе тяжелого течения. Гетерозиготный генотип AG отмечен у 0,9% и 1,0% пациентов соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,766$).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подчеркивают значимую роль генетических факторов в патогенезе COVID-19, прежде всего связанных с иммунным ответом и метаболизмом. Полученные данные подтверждают, что как классические факторы риска (возраст, ожирение, коморбидность), так и генетические варианты вносят вклад в вариабельность клинического течения инфекции (COVID-19 Host Genetics Initiative, 2021; Насонов, 2020 Холмуратова, 2026).

Наиболее выраженная ассоциация была обнаружена для полиморфизма *IL-6* (rs1800795). Наше исследование подтверждает, что носительство аллеля G (генотипы GG и CG) предрасполагает к избыточному синтезу интерлейкина-6, что является ключевым фактором развития «цитокинового шторма» и тяжелого течения COVID-19 (Costela-Ruiz et al., 2020). В нашей когорте генотип GG встречался у 50,0% пациентов с тяжелым течением против 31,0% в группе легкого течения (OR = 2,23; $p = 0,004$), а аллель G — у 70,2% против

52,7% (OR = 2,11; $p < 0,001$). В иранской популяции генотип GG также ассоциировался с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 (OR = 2,19; Khafaei et al., 2024). Мета-анализ Falahi et al. (2022) показал значимую ассоциацию аллеля G с тяжелым течением в популяциях Ближнего Востока и Европы. Протективный эффект генотипа CC был ассоциирован с низким уровнем IL-6, в нашей выборке проявился в 2,7-кратном преобладании этого генотипа в группе легкого течения (25,7% против 9,6%; OR = 0,31; $p = 0,002$). Однако следует отметить, что данные литературы остаются противоречивыми: мета-анализ Chandra Sekar & Veerabathiran (2025) не выявил значимой корреляции между полиморфизмом IL-6 rs1800795 и тяжестью COVID-19, что указывает на возможную гетерогенность эффекта в зависимости от этнической принадлежности и дизайна исследований.

Особый интерес представляют результаты по *CYP3A4* (rs2740574). В нашем исследовании показано, что генотип AA, который у европеоидов ассоциирован с нормальным или даже сниженным уровнем экспрессии *CYP3A4*, чаще встречается у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (90,4% против 78,8%; OR = 2,53; $p = 0,018$). Напротив, носительство аллеля G (генотипы AG и GG), связанное с более высокой активностью фермента, демонстрировало связь с легким течением (21,2% против 9,6%; OR = 0,39; $p = 0,018$). Эти данные согласуются с результатами Salem Hareedy et al. (2021), показавшими, что носительство *CYP3A4**1B AA ассоциировано с наименьшим риском развития тяжелого COVID-19 у пациентов с ревматоидным артритом, получавших гидроксихлорохин. Возможные механизмы включают: 1) более эффективную детоксикацию продуктов вирусного поражения или медиаторов воспаления при высокой активности *CYP3A4* (Zanger & Schwab, 2013; Zhang et al., 2024); 2) влияние на метаболизм лекарственных средств, применяемых при лечении COVID-19, что может сказываться на эффективности терапии. Актуальность этого механизма подтверждается данными фармакокинетического моделирования, демонстрирующими, что у пациентов в критическом состоянии с выраженным нарушением функции *CYP3A4* наблюдается значительное повышение экспозиции таких препаратов, как дексаметазон и нирматрелвир (Nwabufu, 2025). Учитывая, что *CYP3A4* является основным ферментом метаболизма многих противовирусных препаратов, иммуносупрессантов и статинов, его активность может опосредованно влиять на клинический исход (Zanger & Schwab, 2013; Zhang et al., 2024).

Важно отметить, что два исследованных полиморфизма: *CYP1A2* (rs2069522) и *CYP3A4* (rs28371759) —встречались с крайне низкой частотой минорных аллелей в нашей выборке (менее 3%). Это может быть связано с этническими особенностями популяции и указывает на низкую вариабельность данных локусов в исследуемой группе (Prost et al., 2025).

Полиморфизм *CYP2D6* (rs1065852) продемонстрировал тренд к ассоциации генотипа CC с тяжелым течением (71,2% против 61,9%; $p = 0,149$), что требует дальнейшего изучения на более крупных выборках. Генетические варианты *CYP2D6* (rs3892097) и *CYP3A5* (rs776746) не показали значимой связи с тяжестью COVID-19 в данной когорте, что согласуется с данными литературы, указывающими на отсутствие значимой роли данных полиморфизмов в развитии тяжелых форм COVID-19 (Prost et al., 2025; Zhang et al., 2024).

Помимо генетических факторов, в нашем исследовании подтверждена роль возраста и ожирения как значимых предикторов тяжелого течения COVID-19 (Gao et al., 2021). Пациенты группы тяжелого течения были достоверно старше ($55,1 \pm 11,1$ vs. $46,0 \pm 15,1$ года; $p < 0,001$) и имели более высокий ИМТ ($29,2 \pm 5,1$ vs. $25,6 \pm 5,0$ кг/м²; $p < 0,001$). Кроме того, в группе тяжелого течения значительно чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания (55,8% против 14,2%) и сахарный диабет 2 типа (8,7% против 1,8%), что также подтверждает их роль как факторов неблагоприятного прогноза (Насонов, 2020; Williamson et al., 2020, Серов и др., 2023; Холмуратова, 2026).

Заключение

Данное исследование демонстрирует, что генетические варианты *IL-6* (rs1800795) и *CYP3A4* (rs2740574) являются значимыми предикторами тяжести течения COVID-19. Носительство генотипа GG по *IL-6* ассоциировано с повышенным риском тяжелых форм заболевания (OR = 2,23; $p = 0,004$), тогда как генотип CC обладает протективным эффектом (OR = 0,31; $p = 0,002$). Обратная зависимость обнаружена для *CYP3A4* (rs2740574): генотип AA чаще встречается у пациентов с тяжелым течением (OR = 2,53; $p = 0,018$), в то время как носительство аллеля G (генотипы AG и GG) связано с более легким исходом (OR = 0,39; $p = 0,018$).

Генетические локусы *CYP1A2* (rs2069522) и *CYP3A4* (rs28371759) встречаются в популяции жителей ростовской области с крайне низкой частотой минорных аллелей и не могут быть использованы в качестве информативных маркеров. Генетические варианты *CYP2D6* (rs3892097) и *CYP3A5* (rs776746) не ассоциированы с тяжестью заболевания. Для полиморфизма *CYP2D6* (rs1065852) выявлен лишь незначительный тренд к ассоциации, требующий дальнейшего изучения на более крупных выборках.

Полученные результаты могут быть использованы для стратификации пациентов по риску тяжелого течения COVID-19 и разработки персонализированных стратегий лечения с учетом как иммуногенетических, так и фармакогенетических факторов.

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. Лещенко, Я. А., & Лисовцов, А. А. (2026). Изменения количественно-структурных показателей смертности в условиях пандемии COVID-19. *Здравоохранение Российской Федерации*, 70(1), 29-36
2. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // *Научно-практическая ревматология*. 2020. Т. 58, № 3. С. 245–257.
3. Осипова, О. А., Шепель, Р. Н., Каруцкая, О. А., Комисов, А. А., Демко, В. В., Белоусова, О. Н., & Чупаха, М. В. (2023). Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19. *Актуальные проблемы медицины*, 46(3), 231-244.
4. Серов, В. А., Ширяевская, Д. В., Гноевых, В. В., Разин, В. А., & Ширяевский, О. А. (2023). Коморбидность пациентов с коронавирусной инфекцией (по данным патологоанатомических исследований). *Ульяновский медико-биологический журнал*, (4), 88-98.
5. Холмуратова, М. Т. (2026). Факторы тяжелого течения covid-19: оценка на основе ретроспективного анализа. *Лучшие интеллектуальные исследования*, 66(1), 158-173.

6. Чулакова, Н. А., Потапов, А. Ф., Чулаков, К. В., & Иванова, А. А. (2025). Влияние коморбидности на исход лечения больных тяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонией. *Журнал им. НВ Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*, 14(1), 81-88.
7. Шкарин, В. В., Ковалишена, О. В., Муртаева, А. А., & Сергеева, А. В. (2022). Новая коронавирусная инфекция: аспекты комплексной коморбидности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 21(2), 98-107.
8. Alnefaie A., Albogami S. Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective // *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020. Vol. 28, No. 11. P. 1333–1352.
9. Chandra Sekar P.K., Veerabathiran R. A comprehensive investigation of the association between IL-6 rs1800795 (-147G/C) and severity of COVID-19: A meta-analysis of case-control studies // *Infection Epidemiology and Microbiology*. 2025. Vol. 10, No. 2. P. 141–152.
10. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020. Vol. 54. P. 62–75.
11. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 600, No. 7889. P. 472–477.
12. Falahi S., Zamanian M.H., Feizollahi P., Gorgi Z., Kenarkoobi A. Evaluation of the relationship between IL-6 gene single nucleotide polymorphisms and the severity of COVID-19 in an Iranian population // *Cytokine*. 2022. Vol. 154. P. 155889.
13. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D., et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review // *Allergy*. 2021. Vol. 76, No. 2. P. 428–455.
14. Khafaei M., Asghari R., Zafari F., Sadeghi M. Impact of IL-6 rs1800795 and IL-17A rs2275913 gene polymorphisms on the COVID-19 prognosis and susceptibility in a sample of Iranian patients // *Cytokine*. 2024. Vol. 174. P. 156445.
15. Nwabufo C.K. Uncovering the impact of COVID-19-mediated bidirectional dysregulation of cytochrome P450 3A4 on systemic and pulmonary drug concentrations using physiologically based pharmacokinetic modeling // *Drug Metabolism and Disposition*. 2025. Vol. 53, No. 1. P. 100008.
16. Prost R., Płaziński W. Natural polymorphic variants in the CYP450 superfamily: A review of potential structural mechanisms and functional consequences // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, No. 16. P. 7797.
17. Salem Hareedy M., Rashad S.M., Hetta H.F., Hassanien S.M., Abdellatif H., Hassanien M. CYP2D6 and CYP3A4 variants influence the risk and outcome of COVID-19 infection among rheumatoid arthritis patients maintained on hydroxychloroquine // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2021. Vol. 36, No. 2. P. 99–111.

18. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006 Aug 1;22(15):1928-9. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268. Epub 2006 May 23. PMID: 16720584.
19. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014. Vol. 6, No. 10. P. a016295.
20. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // *Nature*. 2020. Vol. 584, No. 7821. P. 430–436.
21. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation // *Pharmacology & Therapeutics*. 2013. Vol. 138, No. 1. P. 103–141.
22. Zhang Y., Wang Z., Wang Y., Jin W., Zhang Z., Jin L., Qian J., Zheng L. CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms // *PeerJ*. 2024. Vol. 12. P. e18636.
23. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *The Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062.

Статья поступила в редакцию 5 февраля 2026 г.

Поступила после доработки 11 февраля 2026 г.

Принята к печати 15 марта 2026 г.

Received 5, February, 2026

Revised 11, February, 2026

Accepted 15, March, 2026