

УДК 575.224.22

DOI: 10.18522/2308-9709-2026-56-22

Полиморфизм и мозаицизм рецепторных систем при COVID-19

Бакалина С.М., Машкина Е.В.

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1, Академия биологии и медицины им.

Д.И. Ивановского Южного федерального университета, e-mail:

bakalina@sfedu.ru

Аннотация

Целью работы было исследование ассоциации мутаций *Leu412Phe* в гене *TLR3*, *15564667C>T* в гене *ACE2* и *825C>T* в гене *GNB3*, а также мозаицизма клеток крови и буккального эпителия по этим однонуклеотидным заменам с тяжестью течения COVID-19. Материалом послужили парные образцы ДНК, выделенной из клеток крови и буккального эпителия 75 пациентов в возрасте от 22 до 82 лет (42 женщины и 33 мужчины), перенесших COVID-19 в лёгкой (30 человек), средней (15 человек) и тяжёлой (30 человек) форме. Генотипирование проводили методом аллель-специфичной ПЦР. Полиморфизм генов *TLR3* (*Leu412Phe*) и *ACE2* (*15564667C>T*) не ассоциирован с тяжестью COVID-19, за исключением повышения частоты аллеля *T* гена *ACE2* в эпителии пациентов тяжёлой группы по сравнению со средней ($p = 0,0396$). Для *GNB3* (*825C>T*) выявлены значимые различия в частотах аллелей и генотипов между клетками крови и эпителия – в крови преобладает аллель *C*, в эпителии – аллель *T* ($p < 0,0001$). Соматический мозаицизм по исследуемым локусам генов *TLR3* (42,7 %) и *ACE2* (28,3 %) не связан с тяжестью заболевания, тогда как для *GNB3* показано увеличение доли мозаиков, при утяжелении течения COVID-19 (от 40 % до 70 %). MDR-анализ показал высокую прогностическую значимость построенных моделей: основной вклад в них вносит полиморфный локус гена *ACE2* (около 34 % в крови и в эпителии), тогда как вклад полиморфизма *TLR3* минимален в общей группе пациентов, но возрастает в группе с мозаицизмом. В группе с мозаицизмом отмечено снижение вклада полиморфизма *GNB3*.

Ключевые слова: соматический мозаицизм, SNP, *ACE2*, *TLR3*, *GNB3*

Polymorphism and mosaicism of receptor systems in COVID-19

Bakalina S.M., Mashkina E.V.

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia; bakalina@sfedu.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate the association of the *Leu412Phe* mutation in the *TLR3* gene, *15564667C>T* in the *ACE2* gene and *825C>T* in the *GNB3* gene, as well as somatic mosaicism of blood cells and buccal epithelium for these substitutions, with COVID-19 severity. DNA samples were obtained from blood and buccal epithelium of 75 patients aged 22–82 years (42 women, 33 men) with mild (30), moderate (15) and severe (30) COVID-19. Genotyping was performed by allele-specific PCR. The *TLR3* and *ACE2* polymorphisms showed no significant association with severity, except for an increased *ACE2* *T*-allele frequency in the epithelium of the severe group versus the moderate group ($p = 0.0396$). For *GNB3*, significant blood–epithelium differences were found: the *C* allele predominates in blood, the *T* allele in epithelium ($p < 0.0001$). Somatic mosaicism for *TLR3* (42.7 %) and *ACE2* (28.3 %) was not associated with severity, whereas *GNB3* mosaicism increased with severity (40 % to 70 %). MDR analysis showed high predictive significance of the models built, with the main contribution from *ACE2* (~34 % in blood and epithelium); the contribution of *TLR3* is minimal in the general group but increases in the mosaicism group, where the contribution of *GNB3* decreases.

Keywords: somatic mosaicism, SNP, *ACE2*, *TLR3*, *GNB3*

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), вызываемая SARS-CoV-2, в марте 2020 года перешла в стадию пандемии; по данным портала AREPPIM на 28.12.2025, зарегистрировано порядка 779 млн подтверждённых случаев

заражения и более 7,1 млн смертей. Течение инфекции варьирует от бессимптомного до жизнеугрожающего, что определяется не только общими факторами риска (пол, возраст, повышенный индекс массы тела, сопутствующие заболевания), но и полиморфизмом генов, участвующих во входе и репликации вируса, а также в формировании врождённого и адаптивного иммунного ответа – Toll-подобных рецепторов, HLA, *ACE2*, *TMPRSS2* (Pastor et al., 2023). До сих пор неясно, какие именно SNP и в какой степени определяют тяжесть заболевания (Dieter et al., 2022), а их выявление имеет как биологическое, так и терапевтическое значение (Кантемирова, Василькова, 2022).

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) – наиболее распространённая форма изменчивости генома человека, встречающаяся в среднем 1 раз на 50-1000 нуклеотидов; в базе dbSNP NCBI на начало 2026 года описано более 1,17 млрд уникальных вариантов. SNP в генах иммунного ответа, в частности семейства TLR, способны модулировать восприимчивость к инфекциям (Chen et al., 2021), при этом отдельные варианты часто оказывают слабый эффект, тогда как их сочетания могут действовать синергетически (Антонцева и др., 2023; Esmaeili et al., 2023).

Помимо наследуемых различий, геном человека подвержен постзиготическим мутационным событиям – соматическому мозаицизму, при котором геном клеток различается в пределах одной ткани и между тканями одного организма (Otsuka et al., 2024). Истинный масштаб мозаичности по SNP и её вклад в риск заболеваний изучены недостаточно (Acuna-Hidalgo et al., 2015; De, 2011), при этом показано, что мозаицизм в клетках иммунной системы может влиять на течение иммуноопосредованных заболеваний (Aluri, Cooper, 2023; Van Horebeek, Dubois, Goris, 2019). Появились данные о связи хромосомного мозаицизма с более тяжёлым течением COVID-19 (Pérez-Jurado et al., 2024), однако исследований мозаицизма по SNP при этом заболевании ранее не проводилось.

В работе выбраны три гена с различной функциональной ролью в патогенезе COVID-19. *GNB3* (12p13.31) кодирует $\beta 3$ -субъединицу G-белка; аллель *T* полиморфизма 825C>T (rs5443) приводит к образованию гиперактивного сплайс-варианта G $\beta 3$ -s и связан с усилением GPCR-опосредованной сигнализации, в том числе в иммунных клетках (Möhlendick et al., 2022; Siffert et al., 1998). *ACE2* (Xp22.2) – рецептор для S-белка SARS-CoV-2 и ключевой компонент ренин-ангиотензиновой системы; интронный вариант 15564667C>T (rs2074192) не меняет структуру белка, но может влиять на

экспрессию гена и сплайсинг РНК и ассоциирован с повышенной летальностью при COVID-19 (Sheikhian et al., 2023; Hamet et al., 2021). *TLR3* (4q35.1) кодирует рецептор, распознающий двуцепочечную РНК вирусов и запускающий продукцию интерферонов I типа (Абрамова и др., 2023);

Кровь остаётся наиболее доступным материалом для генетических исследований, но её клеточный состав подвержен возрастной клональной перестройке (Lee-Six et al., 2018), тогда как буккальный эпителий – первая ткань, контактирующая с вирусом при заражении (Subbarao, Mahanty, 2020), удобен для оценки тканеспецифических различий благодаря легкодоступности и относительно однородному клеточному составу (Прошин, 2019; Thorpe et al., 2020).

Целью работы является исследование ассоциации мутаций *Leu412Phe* (*TLR3*), *15564667C>T* (*ACE2*) и *825C>T* (*GNB3*), а также возможного мозаицизма клеток крови и буккального эпителия по этим заменам, с тяжестью течения COVID-19.

Материал и методы

Материалом послужили парные образцы ДНК, выделенные из клеток крови и буккального эпителия 75 пациентов (42 женщины, 33 мужчины, 22-82 года), перенёсших COVID-19 в лёгкой (30), среднетяжёлой (15) и тяжёлой (30) форме.

ДНК из крови выделяли термокоагуляционным методом с использованием реагента «ДНК-экспресс кровь» (Литех, Россия), из буккального эпителия сорбентным методом с использованием набора реагентов «ДНК-сорб-АМ» (АмплиСенс, Россия). Генотипирование по *Leu412Phe* (*TLR3*) и *825C>T* (*GNB3*) проводили методом аллель-специфичной ПЦР с реагентами SNP-экспресс (Литех) согласно инструкции производителя. Генотипирование по *15564667C>T* (*ACE2*) проводили с использованием праймеров (F-1: 5'-GGAAATGTATAAATGGTTGTT-3'; F-2: 5'-GGAAATGTATAAATGGTTGTC-3'; R: 5'-ATTTGATATAAAGTCATTGTAGATG-3') и реагентов фирмы Синтол. Амплификацию проводили по следующей программе: начальная денатурация при температуре 92,6 °С; далее выполняли 40 циклов, каждый из которых включал денатурацию при 93 °С в течение 20 с, отжиг праймеров при 55 °С в течение 30 с и элонгацию при 72 °С в течение 30 с. Продукты амплификации разделяли электрофорезом в 2,5%-м агарозном геле с бромистым этидием и визуализировали на УФ-трансиллюминаторе (310 нм); генотип каждого образца

определяли по наличию продукта в лунках с праймерами на соответствующий аллель.

Статистическую обработку проводили в программе InStat3: различия частот генотипов и аллелей между тканями и группами оценивали по критерию χ^2 (значимыми считали различия при $p < 0,05$). Статистическую значимость различий долевых показателей оценивали по критерию Стьюдента. Анализ межлокусных взаимодействий выполняли в программе MDR 3.0.2 с оценкой моделей по показателям воспроизводимости (CV Consistency) и отношения шансов (Odds Ratio, OR).

Результаты исследования и их обсуждение

По полиморфизму $1234C>T$ (*Leu412Phe*) гена *TLR3* в общей выборке образцов (75 пар образцов) преобладающим генотипом для клеток крови являлась гетерозиготность *CT* (46,7 %), в эпителии – гомозиготность по аллелю *C* (52 %); в обеих тканях преобладал аллель *C* (68,7 % в клетках крови, 75,3 % - в эпителии). Различия в частотах генотипов и аллелей между тканями статистически не значимы ($p > 0,05$). При разделении на группы по тяжести течения COVID-19 статистически значимых различий между тканями и подгруппами также не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях). Таким образом, в изученной нами выборке значимой ассоциации *Leu412Phe* гена *TLR3* с тяжестью течения COVID-19 не установлено.

Миссенс-мутация $1234C>T$ снижает эффективность связывания *TLR3* с дцРНК (Абубакирова, Сташкевич, Евдокимов, 2025), однако данные о её связи с тяжестью COVID-19 в литературе противоречивы (Silva et al., 2025; Parsania et al., 2024).

Сопоставление парных образцов выявило совпадение генотипа по полиморфизму $1234C>T$ (*Leu412Phe*) гена *TLR3* в 43 из 75 пар (57,3 %); в 32 парных образцах (42,7 %) обнаружен мозаицизм. Доля мозаиков была сопоставима во всех группах тяжести заболевания (46,6 % в лёгкой и средней, 36,6 % в тяжёлой), статистически значимых различий не выявлено. Связи частоты мозаицизма с возрастом пациентов также не установлено.

По полиморфизму $15564667C>T$ гена *ACE2* преобладающим в обеих тканях является генотип *TT* (41,3 % в крови, 43,3 % в эпителии) и аллель *T* (59 % и 56 % соответственно); различия в частотах генотипов и аллелей между тканями не значимы.

По группам тяжести распределение генотипов носило нелинейный характер: в группах с лёгким и тяжёлым течением COVID-19 преобладал генотип *TT*, тогда как в средней группе чаще встречался генотип *CC*; различия между подгруппами по частотам генотипов статистически не значимы.

Частота аллеля *T* в клетках эпителия пациентов тяжёлой группы значимо превышала таковую для пациентов со средним течением COVID-19 ($p = 0,0396$) (рисунок 1). Такая нелинейность может отражать контекст-зависимый эффект варианта rs2074192: при умеренной вирусной нагрузке генотип *CT* способен поддерживать защитную ось ACE2/Ang-(1-7)/Mas, тогда как при более высокой вирусной нагрузке тот же генотип может способствовать более эффективному проникновению вируса (Sabater Molina, 2022; Sheikhan et al., 2023); дополнительную роль может играть локализация гена на X-хромосоме (Sheikhan et al., 2023). У мужчин, имеющих единственную копию гена, действие аллеля *T* может проявляться более выражено, что потенциально связано с повышенным риском тяжёлого течения заболевания и согласуется с литературными данными (Sheikhan et al., 2023). Аллель *T* ранее связывали с худшими исходами COVID-19 (Hamet et al., 2021), что согласуется с её значимым преобладанием в эпителии пациентов с тяжёлым течением COVID-19.

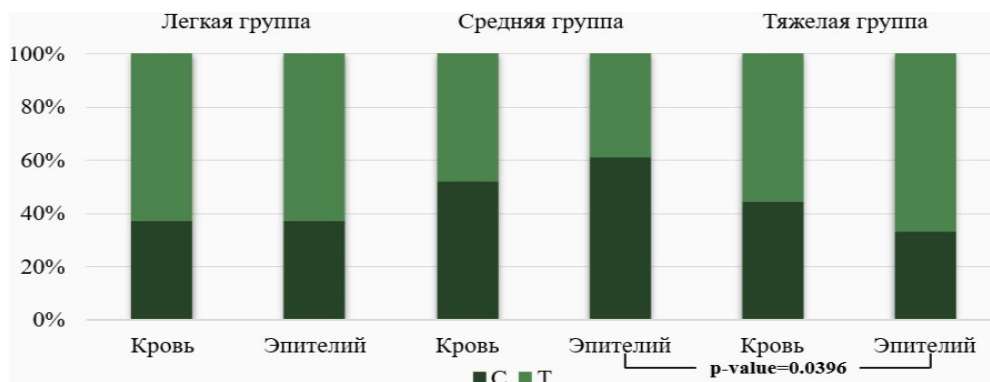


Рисунок 1 – Распределение частоты аллелей *C* и *T* по полиморфизму 15564667C>T в гене ACE2 в зависимости от тяжести течения COVID-19

Мозаицизм по 15564667C>T ACE2 выявлен в 17 из 60 пар (28,3 %) без значимой связи с тяжестью заболевания.

Для общей группы всех 75 пар образцов по полиморфизму 825C>T гена *GNB3* выявлены статистически значимые различия между тканями в частотах генотипов и аллелей ($p < 0,0001$): в клетках крови преобладал генотип *CT* (45,3 %) и аллель *C* (64 %), тогда как в эпителии заметно выше частота генотипа *TT*

(40 % против 9,3 % *CC*) и аллеля *T* (65,3 %) (рисунок 2). Частота аллеля *C* в клетках крови (64 %) близка к популяционной частоте, характерной для европейской популяции (68 % по данным проекта «1000 геномов» (The 1000 Genomes Project)), тогда как в клетках эпителия наблюдается практически противоположное распределение. Такое различие может быть связано с высокой скоростью обновления эпителиальных клеток и тропизмом вируса к эпителию слизистых оболочек (Sungnak et al., 2020), в сочетании с особенностями GPCR-сигналикации, ассоциированными с аллелем *T* (Möhlendick et al., 2022).

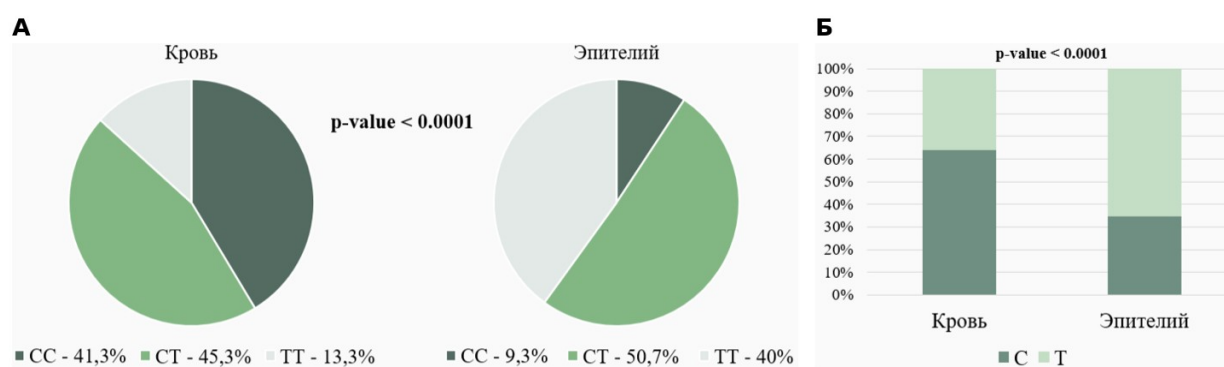


Рисунок 2 – Распределение частот генотипов (А) и аллелей (Б) по полиморфизму 825C>T в гене *GNB3*

Различия между тканями по частотам генотипов и аллелей полиморфизма 825C>T гена *GNB3* сохранялись и при сравнении подгрупп, отличающихся по степени тяжести течения COVID-19, нарастая по мере утяжеления течения заболевания (по генотипам – значимо в средней ($p = 0,0045$) и тяжёлой ($p = 0,0012$) группах; по аллелям – во всех группах, от $p = 0,028$ в лёгкой до $p = 0,0009$ в тяжёлой) (рисунок 3). Генотип *TT*, преобладающий в эпителии, ранее связывали с более сбалансированным Т-клеточным ответом и защитой от летального исхода COVID-19 (Möhlendick et al., 2022; Čiučiulkaitė et al., 2022), что согласуется с его преобладанием в ткани, первично контактирующей с вирусом.

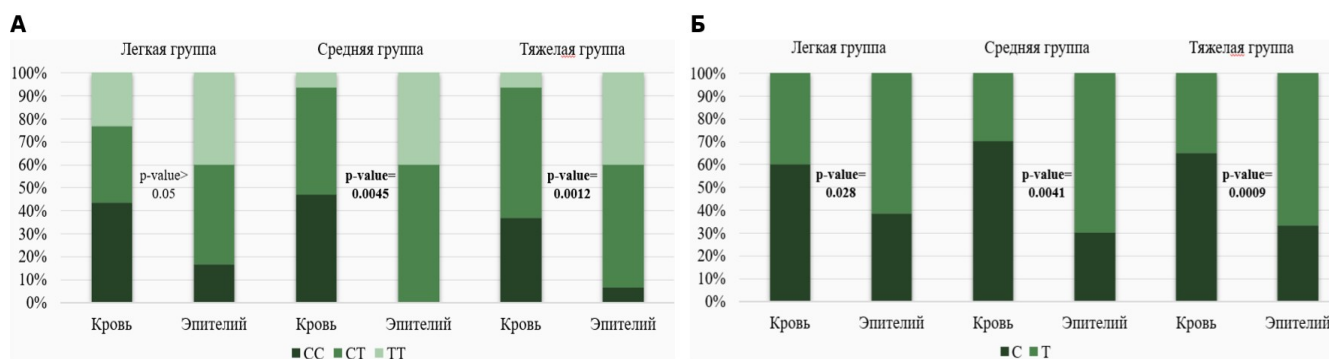


Рисунок 3 – Распределение частот генотипов (А) и аллелей (Б) по полиморфизму 825C>T в гене GNB3 в зависимости от тяжести течения COVID-19

В отличие от *TLR3* и *ACE2*, мозаицизм по исследуемому полиморфизму *GNB3* выявлен более чем в половине пар (42 из 75, 56 %) и его частота нарастала с утяжелением заболевания – от 40 % в группе с лёгким течением COVID-19 до 60 % и 70 % в группах со средним и тяжёлым течением заболевания соответственно ($p < 0,05$ для всех сравнений) (рисунок 4). Это согласуется с представлением о связи доли мутантных клеток с тяжестью воспалительных заболеваний (Diab et al., 2025) и может отражать клональную экспансию мозаичных клеток на фоне выраженного воспалительного ответа.

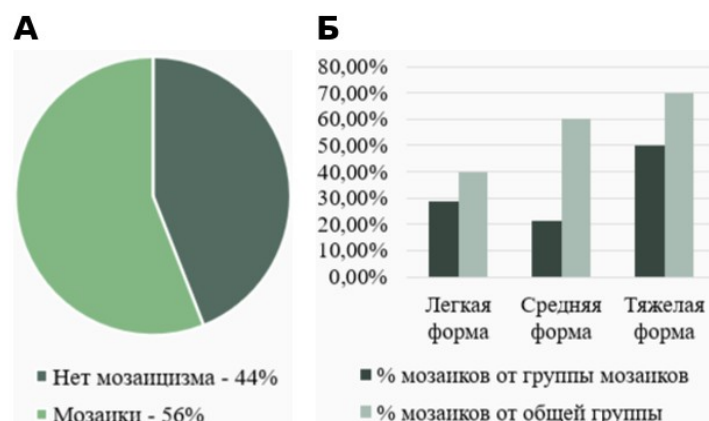


Рисунок 4 – Частота встречаемости мозаицизма по 825C>T в гене GNB3 в парных образцах ДНК (А) и по группам тяжести течения заболевания (Б)

Поскольку однофакторный анализ не выявил значимой ассоциации отдельных SNP с тяжестью COVID-19 (за отдельными исключениями), был проведён MDR-анализ, позволяющий оценить совместный вклад локусов и нелинейные эффекты их взаимодействия. В модели № 1 (лёгкое течение – контроль, среднее и тяжёлое течение объединены в группу сравнения)

наибольший вклад в обеих тканях вносил исследуемый локус *ACE2* (33,80 % в крови, 33,32 % в эпителии), вклад *GNB3* был умеренным (5,17 % и 3,24 %), а *TLR3* минимальным (0,28 % и 2,03 %) (рисунок 5, А). Модель взаимодействия локусов является статистически значимой (таблица 3).

В модели № 2, построенной только для пациентов с мозаицизмом хотя бы по одному локусу, вклад *ACE2* оставался высоким (33,68 % в крови, 32,85 % в эпителии), вклад *GNB3* снижался (до 4,73 % и 0,67 %), а вклад *TLR3* в крови возрастал – с 0,28 % до 3,25 % (рисунок 5, Б; таблица 4). Таким образом, доминирующая роль *ACE2* в определении тяжести COVID-19 сохраняется независимо от наличия мозаицизма, тогда как соматический мозаицизм перераспределяет вклад генов врождённого иммунитета и внутриклеточной сигнализации, повышая значимость *TLR3* и снижая значимость *GNB3*, что указывает на нарушение межтканевой координации генетических эффектов при мозаицизме.

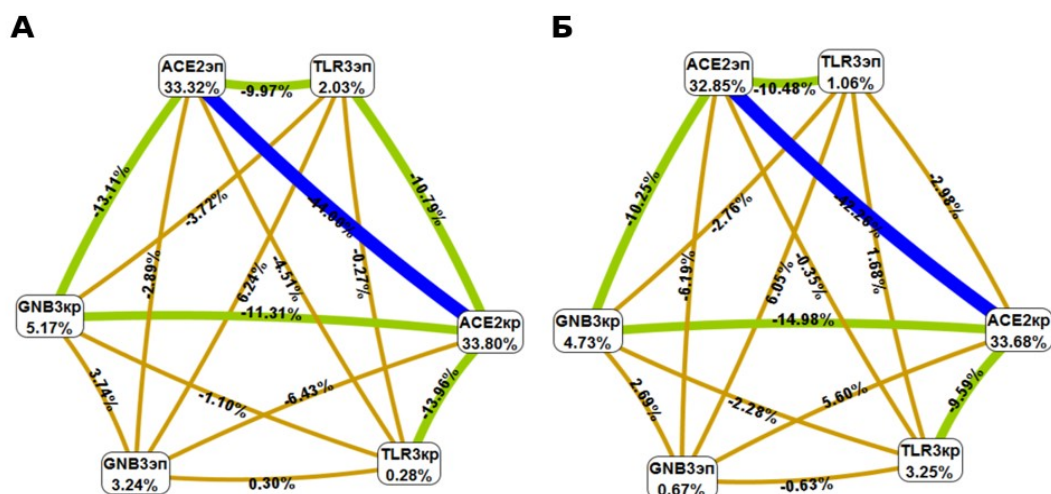


Рисунок 5 – Вклад исследуемых полиморфных локусов в тяжесть течения COVID-19 в общей группе пациентов (А) и в группе с соматическим мозаицизмом (Б)

Таблица 3 – Статистические показатели MDR-модели при сравнении пациентов с лёгким и средним/тяжёлым течением COVID-19

Odds Ratio	χ^2	p	CV Consistency
1276 (76 – 21220)	66,9	<0.0001	10/10

Таблица 4 – Статистические показатели MDR-модели при сравнении пациентов с лёгким и средним/тяжёлым течением COVID-19 при наличии соматического мозаицизма

Odds Ratio	χ^2	p	CV Consistency
722 (49 – 12186)	50,4	<0.0001	10/10

Заключение

Таким образом, исследованные полиморфные локусы в основном не демонстрируют самостоятельной связи с тяжестью COVID-19, однако выявленные межтканевые различия и ассоциация мозаицизма *GNB3* с тяжестью заболевания указывают на тканеспецифичность генетических эффектов. MDR-анализ показал, что тяжесть заболевания определяется преимущественно совокупным влиянием исследованных локусов, при этом соматический мозаицизм изменяет их индивидуальный вклад.

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. Абрамова Н.Д., Соценко Т.Д., Меремьянина Е.А., Солнцева В.К., Железняк В.Н., Свитич О.А. Экспрессия рецепторов врождённого иммунитета TLR3 и TLR7 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 // *Терапия*. – 2023. – № 2. – С. 7-13.
2. Абубакирова Э.А., Сташкевич Д.С., Евдокимов А.В. Миссенс-мутация 1234C>T гена Toll-подобного рецептора 3 при неспецифическом язвенном колите // *Российский иммунологический журнал*. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 123-128.
3. Антонцева Е.В., Дегтярева А.О., Корболина Е.Е., Дамаров И.С., Меркулова Т.И. Однонуклеотидные замены в геноме человека, влияющие на связывание факторов транскрипции, и их роль в развитии патологий // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. – 2023. – Т. 27, № 6. – С. 662-675.
4. Кантемирова Б.И., Василькова В.В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 130-137.

5. Прошин А.Г., Дурнова Н.А., Сальников В.Н., Курчатова М.Н., Сальников Н.В. Буккальный эпителий как отражение физиологических и патофизиологических процессов // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 1 (37). – С. 74-78.

6. Acuna-Hidalgo R., Bo T., Kwint M.P., van de Vorst M., Pinelli M., Veltman J.A., Hoischen A., Vissers L.E.L.M., Gilissen C. Post-zygotic point mutations are an underrecognized source of de novo genomic variation // American Journal of Human Genetics. – 2015. – V. 97, № 1. – P. 67-74.

7. Aluri J., Cooper M.A. Somatic mosaicism in inborn errors of immunity: current knowledge, challenges, and future perspectives // Seminars in Immunology. – 2023. – V. 67. – 24 p.

8. Chen A.Y., Huang C.W., Liu S.H., Liu A.C., Chaung H.C. Single nucleotide polymorphisms of immunity-related genes and their effects on immunophenotypes in different pig breeds // Genes (Basel). – 2021. – V. 12, № 9. – 17 p.

9. Čiūčiulkaitė I., Möhlendick B., Thümmler L., Fisenkci N., Elsner C., Dittmer U., Siffert W., Lindemann M. GNB3 c.825C>T polymorphism influences T-cell but not antibody response following vaccination with mRNA-1273 vaccine // Frontiers in Genetics. – 2022. – V. 13. – 7 p.

10. De S. Somatic mosaicism in healthy human tissues // Trends in Genetics. – 2011. – V. 27, № 6. – P. 217-223.

11. Diab F., Louvrier C., Fabre M., Lin C., Rabbaa M. et al. Somatic mosaic NLRC4 variants in autoinflammatory diseases: functional characterization and correlation of mosaicism levels with disease age of onset and severity // Journal of Clinical Immunology. – 2025. – V. 45. – 9 p.

12. Dieter C., Brondani L.d.A., Leitão C.B., Gerchman F., Lemos N.E., Crispim D. Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: a systematic review and meta-analysis // PLOS ONE. – 2022. – V. 17, № 7. – 23 p.

13. Esmaeili F., Narimani Z., Vasighi M. Discovering SNP-disease relationships in genomewide SNP data using an improved harmony search based on SNP locus and genetic inheritance patterns // PLOS ONE. – 2023. – V. 18, № 10. – 18 p.

14. Hamet P., Pausova Z., Attaoua R., Hishmih C., Haloui M. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene is associated with hypertension and severity of COVID-

19: interaction with sex, obesity, and smoking // *American Journal of Hypertension*. – 2021. – V. 34, № 4. – P. 367-376.

15. Lee-Six H., Øbro N.F., Shepherd M.S., Grossmann S., Dawson K. et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations // *Nature*. – 2018. – V. 561, № 7724. – P. 473-478.

16. Möhlendick B., Schönfelder K., Zacher C., Elsner C., Rohn H. et al. The GNB3 c.825C>T (rs5443) polymorphism and protection against fatal outcome of corona virus disease 2019 (COVID-19) // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – V. 13. – 8 p.

17. Otsuka I., Uchiyama S., Shirai T., Liu X., Takahashi M. et al. Increased somatic mosaicism in autosomal and X chromosomes for suicide death // *Molecular Psychiatry*. – 2024. – V. 30, № 3. – P. 881-888.

18. Parsania M., Seyed Khorrami S.M., Hasanzad M., Parsania N., Nagozir S. et al. Association of polymorphisms in TLR3 and TLR7 genes with susceptibility to COVID-19 among Iranian population: a retrospective case-control study // *Iranian Journal of Microbiology*. – 2024. – V. 16, № 1. – P. 114-123.

19. Pastor A.F., Docena C., Rezende A.M., Oliveira F.R.d.S., Sena M.d.A. et al. Human genome polymorphisms and computational intelligence approach revealed a complex genomic signature for COVID-19 severity in Brazilian patients // *Viruses*. – 2023. – V. 15, № 3. – 15 p.

20. Pérez-Jurado L.A., Cáceres A., Balagué-Dobón L., Esko T., López de Heredia M. et al. Clonal chromosomal mosaicism and loss of chromosome Y in elderly men increase vulnerability for SARS-CoV-2 // *Communications Biology*. – 2024. – V. 7, № 1. – 14 p.

21. Redondo N., Rodríguez-Goncer I., Parra P., López-Medrano F., González E. et al. Genetic polymorphisms in TLR3, IL10 and CD209 influence the risk of BK polyomavirus infection after kidney transplantation // *Scientific Reports*. – 2022. – V. 12. – 14 p.

22. Sabater Molina M., Nicolás Rocamora E., Iborra Bendicho A., García Vázquez E., Zorio E. et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease // *PLOS ONE*. – 2022. – V. 17, № 2. – 14 p.

23. an F., Sadeghi Mofrad S., Tarashi S., Ghazanfari Jajin M., Sakhaee F. et al. The impact of ACE2 polymorphisms (rs1978124, rs2285666, and rs2074192) and ACE1 rs1799752 in the mortality rate of COVID-19 in different SARS-CoV-2 variants // *Human Genomics*. – 2023. – V. 17. – 11 p.

24. Siffert W., Roskopf D., Siffert G., Busch S., Moritz A. et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension // Nature Genetics. – 1998. – V. 18, № 1. – P. 45-48.
25. Silva M.J.A., Figueira L.R.T., Sardinha D.M., Costa da Cruz E., Andrade N.C.O. et al. Analyses of haplotypes of TLR2 and TLR3 genes for COVID-19 prognosis in a cohort of professionals who worked in the first pandemic wave in Belém-PA, Brazil // Frontiers in Genetics. – 2025. – V. 16. – 10 p.
26. Subbarao K., Mahanty S. Respiratory virus infections: understanding COVID-19 // Immunity. – 2020. – V. 52, № 6. – P. 905-909.
27. Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes // Nature Medicine. – 2020. – V. 26, № 5. – P. 681-687.
28. Thorpe J., Osei-Owusu I.A., Avigdor B.E., Tupler R., Pevsner J. Mosaicism in human health and disease // Annual Review of Genetics. – 2020. – V. 54. – P. 487-510.
29. Van Horebeek L., Dubois B., Goris A. Somatic variants: new kids on the block in human immunogenetics // Trends in Genetics. – 2019. – V. 35, № 12. – P. 935-947.

Статья поступила в редакцию 10 июня 2026 г.

Поступила после доработки 24 июня 2026 г.

Принята к печати 28 июня 2026 г.

Received 10, June, 2026

Revised 24, June, 2026

Accepted 28, June, 2026