УДК: 616.9:578-06:616.98:578.834.1-097-053.3

Д.С. Василькова, А.Ю. Пищальников, О.С. Абрамовских, М.А. Зотова

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЯЖЕСТЬЮ COVID-19 ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южноуральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

Резюме. Несмотря на окончание пандемии, изучение предрасположенности к тяжелому течению COVID-19 не теряет своей актуальности. Инфекция отличается выраженным клиническим полиморфизмом, зависящим от многих факторов, в том числе от возрастных особенностей иммунитета. У взрослых пациентов уже накоплена большая база данных однонуклеотидных вариантов (single nucleotide variants – SNV) различных биохимических процессов, ассоциированных с тяжелым течением инфекции. Подобные исследования у детей могли бы быть полезными, поскольку детский возраст является протективным фактором в отношении тяжелого течения заболевания. Возможно, определение ассоциации некоторых SNV у пациентов детского возраста с различной степенью тяжести COVID-19 позволит внести вклад в изучение генетически детерминированных функциональных особенностей иммунитета, а также оценить влияние заболевания на иммунную систему, в том числе вероятность развития постинфекционной иммунной патологии. ***Цель исследования*** – изучить ассоциацию SNV LINC01497/EDN1_1800541; PAD4_rs2240335; CRP_rs1800947; IL10_rs1800872; IL1B_rs1143634; GSTP1; TMPRSS2_rs2070788; NOS3_rs1799983; VEGF_rs699947; PTPN22_rs2476601 с различной степенью тяжести COVID-19 у детей Челябинской области. ***Материалы и методы***. Исследование SNV было проведено в периферической крови 185 детей с различной степенью COVID-19 методом ПЦР в режиме реального времени. Статистическая обработка полученных данных проведена согласно алгоритму SNP-HWE с использованием программного пакета PLINK. ***Результаты*** продемонстрировали ассоциацию CRP_rs1800947, IL1B_rs1143634, PTPN22_rs2476601, PAD4_rs2240335 с тяжелым и среднетяжелым клиническим вариантом COVID-19 у детей.

Ключевые слова: COVID-19 дети, rs2240335, rs1800947, rs1143634, rs2476601, новая коронавирусная инфекция

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Василькова Диния Сиябековна
diva2905@mail.ru
Дата поступления: 24.04.2025
Образец цитирования: Василькова Д.С., Пищальников А.Ю., Абрамовских О.С., Зотова М.А. Однонуклеотидные варианты генов иммунного ответа, ассоциированные с тяжестью COVID-19 инфекции у детей [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2025, Том 22, № 4, с. 369–378, DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-4-369-378

Введение

Пандемия COVID-19 по праву признана важнейшим событием XXI века, которое внесло значительный вклад в медицинскую науку и практику. Само появление SARS-CoV-2 позволило ученым фундаментальных наук и клиницистам изучать и наблюдать особенности иммунного ответа на ранее неизвестный патоген. Он мутирует, меняет стратегии взаимодействия с организмом человека и становится сезонным [1]. В понимании COVID-19 инфекции до сих пор больше вопросов, чем ответов. Особый интерес представляет клинический полиморфизм заболевания, варьирующий от

бессимптомных клинических форм до мультисистемной воспалительной реакции. Многочисленные исследования продемонстрировали роль нарушений иммунной регуляции в тяжелом течении заболевания, проявляющимся цитокиновым штормом [2, 3]. Существует мнение, что генетические факторы, включая SNV генов иммунного ответа, возможно, играют важную роль в определении тяжести инфекции у некоторых пациентов [4, 5]. Известно, что у детей течение COVID-19 отличается более легким течением и гораздо меньшим количеством смертельных исходов [6, 7]. Вероятно, это объясняется возрастными функциональными особенностями иммунной системы ребенка[8]. Кроме того, до сих пор нет ответа на вопрос о возможных ближайших и отдаленных последствиях COVID-19, ведь многие вирусные заболевания, перенесенные в тяжелой форме, являются триггерами запуска аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов. Образование аутоантител после перенесенного COVID-19 и развития аутоиммунных процессов уже описано в некоторых исследованиях [9, 10].

Именно ввиду всего вышеописанного, изучение генетических особенностей организма, а именно поиск ассоциаций однонуклеотидных вариантов (SNV) генов иммунного ответа и других биохимических процессов тяжести COVID-19 инфекции, является актуальным. У взрослых установлены ассоциации тяжёлого течения с SNV CRP [10], IL1B [12], PADI4 [13]. Данные по детям ограничены [14].

Цель – изучить ассоциацию SNV LINC01497/EDN1_1800541; PAD4_rs2240335; CRP_rs1800947; IL10_rs1800872; IL1B_rs1143634; GSTP1; TMPRSS2_rs2070788; NOS3_rs1799983; VEGF_rs699947; PTPN22_rs2476601 с различной степенью тяжести COVID-19 у детей Челябинской области.

Материалы и методы

Исследуемые показатели

Для тестирования нами были отобраны генотипы, ранее изученные и ассоциированные с тяжелым течением инфекции COVID-19 у взрослых, но не изученные у детей, а именно: EDN1_1800541, CRP_rs1800947, IL10_rs1800872, IL1B_rs1143634, GSTP1, TMPRSS2_rs2070788, NOS3_rs1799983 и некоторые SNV, ассоциированные с различными аутоиммунными заболеваниями: PTPNN22_rs2476601, PAD4_rs2240335, VEGF_rs699947. SNV были определены в крови пациентов методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе «ДТпрайм 4М1» (производитель – ООО «НПО «ДНК- Технология», г. Протвино Московской обл., Россия) с использованием праймеров и зондов производства ООО «ТестГен» (Ульяновск, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя.

В ходе исследования был произведен расчет наличия аллелей в абсолютных показателях и в процентных соотношениях. Для каждого SNV было определено наличие аллельной, доминантной, кодоминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной моделей с целью поиска возможного «гена-маркера».

В качестве величины эффекта выступало отношение шансов (OR) с 95%-ными доверительным интервалом (95% ДИ).

Пациенты.

Для исследования ассоциаций SNV степени тяжести COVID-19 методом сплошной выборки было отобрано 185 детей с различными клиническими проявлениями инфекции. У всех детей COVID-19 инфекция была подтверждена методом ПЦР определения вируса SARS-Co-V2 в мазках из носо- и ротоглотки, согласно методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2» (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации, июль 2020 г.)

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 0 до 18 лет, согласие на проведение исследования, наличие подтвержденной инфекции COVID-19. Критериями исключения были: отсутствие согласия на проведение исследования, отсутствие подтвержденной COVID-19 инфекции, возраст старше 18 лет. Законными представителями пациентов было подписано добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Основную группу составили 55 детей со среднетяжелой и тяжелой степенью инфекции, контрольную группу – 130 детей с легкой степенью и бессимптомным течением COVID-19.

Статистический анализ

Все SNV были проверены на соответствие принципу Харди-Вайнберга с использованием программного пакета PLINK (version 1.9 [15] согласно алгоритму SNP-HWE.

Расчёты выполнены в пакетах SNPStats [16] и PAST (version 4.11 [17]). Для поправки на множественность сравнений использовали расчет средней доли ложных отклонений гипотез (false discovery rate) методом Беньямини-Хохберга, с помощью FDR-калькулятора, находящегося в свободном доступе по адресу: https://www.sdmproject.com/manual/ . Статистически значимыми признавали эффекты при $p \leq 0,05$.

Результаты

Распределение детей по полу и степени тяжести COVID-19 представлено в таблице 1.

Таблица 1
Распределение детей по полу и степени тяжести COVID-19
Table 1
Distribution of children by COVID-19 severity and gender

Группа **Group**	**Девочки** **girls**	%	**Мальчики** **boys**	%
Средне-тяжелая и тяжелая степень medium-heavy and severe currents (N=55)	20	36,4	35	63,6
Легкая степень и бессимптомное течение (N=130) mild and asymptomatic course	56	43,1	74	56,9
Всего (N=185) In total	76	41,1	109	58,9%

Статистически значимых различий по полу между основной и контрольной группой не было. Медиана возраста составила 11 лет как для девочек, так и для мальчиков.

Все исследуемые гены были проверены на соответствие принципу Харди-Вайнберга.

Таблица 2
Соответствие исследуемых генотипов равновесию Харди-Вайнберга
Table 2
The correspondence of the studied genotypes to the Hardy-Weinberg proportions

Ген Rs	Группа средне-тяжелой и тяжелой степени Group of medium-heavy and severe currents (n=55)	Группа Легкой степени и бессимптомного течения Group of mild and asymptomatic course (n=130)	Объединённая выборка Combined selection (n=185)
EDN1_rs1800541	1	1	1
PADI4 _rs2240335	0.072	1	0.36
CRP_rs1800947	0.057	1	0.21
IL10_rs1800872	0.56	0.46	0.56
IL1B_rs1143634	0.35	0.12	1
GSTP1_rs1695	0.36	0.7	1
TMPRSS2_rs2070788	0.79	0.27	0.45
NOS3_1799983	0.43	0.16	0.43
VEGFA_rs699947	0.28	0.58	1
PTPN22_rs2476601	0.092	0.39	0.076

В ходе математической обработки выявлена статистически значимая разница между основной и контрольной группой для SNV PAD4_rs2240335, CRP_rs1800947, IL1B_rs1143634, PTPN22_rs2476601. С поправкой на множественность сравнений, статистически значимые различия между основной и контрольной группой были найдены для CRP_rs1800947, IL1B_rs1143634, PTPN22_rs2476601. Таким образом, именно эти SNV ассоциированы с тяжелым фенотипом COVID-19 у детей.

Таблица 3

Распределение аллелей, генотипов и моделей наследования, ассоциированных с тяжестью течения COVID-19 инфекции у детей

Table 3

Distribution of alleles, genotypes, and inheritance patterns associated with the severity of COVID-19 infection in children

Модель Model	Генотип The genotype	Группа Легкой степени и бессимптомного течения Group of mild and asymptomatic course	Группа средне-тяжелой и тяжелой степени Group of medium-heavy and severe currents	ОШ OR	P-значение P-value
PAD4_rs2240335(n = 177)					
Кодоминантная	G / G	38 (30.6%)	25 (47.2%)	1.00	0.084
	G / T	62 (50%)	18 (34%)	0.44 (0.21-0.91)	
	T / T	24 (19.4%)	10 (18.9%)	0.63 (0.26-1.55)	
Доминантная	G / G	38 (30.6%)	25 (47.2%)	1.00	0.037
	T / T	86 (69.3%)	28 (52.8%)	0.49 (0.26-0.96)	
Рецессивная	G / G-G / T	100 (80.7%)	43 (81.1%)	1.00	0.94
	T / T	24 (19.4%)	10 (18.9%)	0.97 (0.43-2.20)	
Сверхдоминантная	G / G-T / T	62 (50%)	35 (66%)	1.00	0.048
	G / T	62 (50%)	18 (34%)	0.51 (0.26-1.00)	
Лог-аддитивная	---	---	---	0.72 (0.45-1.13)	0.15
CRP_rs1800947 (n = 175)					
Кодоминантная	G / G	102 (83.6%)	50 (94.3%)	1.00	0.047
	C / G	19 (15.6%)	2 (3.8%)	0.21 (0.05-0.96)	
	C / C	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2.04 (0.12-33.29)	
Доминантная	G / G	102 (83.6%)	50 (94.3%)	1.00	0.039
	C / G-C / C	20 (16.4%)	3 (5.7%)	0.31 (0.09-1.08)	
Рецессивная	G / G-C / G	121 (99.2%)	52 (98.1%)	1.00	0.56
	C / C	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2.33 (0.14-37.92)	
Сверхдоминантная	G / G-C / C	103 (84.4%)	51 (96.2%)	1.00	0.016
	C / G	19 (15.6%)	2 (3.8%)	0.21 (0.05-0.95)	
Лог-аддитивная	---	---	---	0.44 (0.15-1.29)	0.1
IL1B_rs1143634 (n= 177)					
Кодоминантная	C / C	82 (66.1%)	26 (49.1%)	1.00	0.0011
	C / T	41 (33.1%)	20 (37.7%)	1.54 (0.77-3.08)	
	T / T	1 (0.8%)	7 (13.2%)	22.08 (2.59-187.88)	
Доминантная	C / C	82 (66.1%)	26 (49.1%)	1.00	0.034
	C / T-T / T	42 (33.9%)	27 (50.9%)	2.03 (1.05-3.90)	
Рецессивная	C / C-C / T	123 (99.2%)	46 (86.8%)	1.00	0.006
	T / T	1 (0.8%)	7 (13.2%)	18.72 (2.24-156.33)	
Сверхдоминантная	C / C-T / T	83 (66.9%)	33 (62.3%)	1.00	0.55
	C / T	41 (33.1%)	20 (37.7%)	1.23 (0.63-2.40)	
Лог-аддитивная	---	---	---	2.33 (1.34-4.06)	0.0023
TMPRSS2_rs2070788 (n = 174)					
Кодоминантная	A / A	33 (27.3%)	14 (26.4%)	1.00	0.52
	A / G	54 (44.6%)	28 (52.8%)	1.22 (0.56-2.65)	
	G / G	34 (28.1%)	11 (20.8%)	0.76 (0.30-1.92)	

on-line ISSN 2500-0918

vestnikural.ru

Модель Model	Генотип The genotype	Группа Легкой степени и бессимптомного течения Group of mild and asymptomatic course	Группа средне-тяжелой и тяжелой степени Group of medium-heavy and severe currents	ОШ OR	P-значение P-value
Доминантная	A / A	33 (27.3%)	14 (26.4%)	1.00	0.91
	A / G-G / G	88 (72.7%)	39 (73.6%)	1.04 (0.50-2.17)	
Рецессивная	A / A-A / G	87 (71.9%)	42 (79.2%)	1.00	0.3
	G / G	34 (28.1%)	11 (20.8%)	0.67 (0.31-1.45)	
Сверхдоминантная	A / A-G / G	67 (55.4%)	25 (47.2%)	1.00	0.32
	A / G	54 (44.6%)	28 (52.8%)	1.39 (0.73-2.66)	
Лог-аддитивная	---	---	---	0.88 (0.57-1.38)	0.59
PTPN22_rs2476601 (n = 183)					
Кодоминантная	C / C	101 (78.3%)	50 (92.6%)	1.00	0.0011
	T / C	25 (19.4%)	3 (5.6%)	0.24 (0.07-0.84)	
	T / T	3 (2.3%)	1 (1.8%)	0.67 (0.07-6.64)	
Доминантная	C / C	101 (78.3%)	50 (92.6%)	1.00	0.034
	T / C-T / T	28 (21.7%)	4 (7.4%)	0.29 (0.10-0.87)	
Рецессивная	C / C-T / C	126 (97.7%)	53 (98.2%)	1.00	0.006
	T / T	3 (2.3%)	1 (1.8%)	0.79 (0.08-7.79)	
Сверхдоминантная	C / C-T / T	104 (80.6%)	51 (94.4%)	1.00	0.55
	T / C	25 (19.4%)	3 (5.6%)	0.24 (0.07-0.85)	
Лог-аддитивная	---	---	---	0.39 (0.15-1.01)	0.0023

Обсуждение

По данным доступной нам литературы, тяжелая степень COVID-19 у взрослых ассоциирована с CRP_rs1800947 (аллель G) [11, 18]. Так, Smilowitz N.R. et al. в исследовании, проведенном с участием 4330 пациентов, выявили ассоциацию аллеля GG генотипа rs1800947 с высоким уровнем CRP, что соответствовало тяжелой степени COVID-19 инфекции, а также высокому риску смертности. Аллель G-T наиболее часто регистрировалась при всех случаях заражения, а гаплотип C–C и C–T чаще встречался при заражении вариантами дельта и Омикрон. [18]. В нашем исследовании также была выявлена статистически значимая разница между основной и контрольной группой по доминантной G-G аллели, а также по сверхдоминантной G / G-C / C модели наследования.

В некоторых исследованиях продемонстрировано, что IL1B может принимать участие в запуске иммунного процесса и быть предиктором тяжелых форм COVID-19 у взрослых [12, 19]. Метаанализ, опубликованный в 2023 году (количество пациентов 12500), подтвердил высокую степень ассоциации IL1B_rs1143634 (аллель A) тяжелому течению COVID-19 у взрослых [20]. Полученнные нами данные у детей, также выявили статистически значимую разницу для всех моделей наследования, кроме сверхдоминантной.

В доступной нам литературе нет данных об ассоциации PTPN22 с тяжестью COVID-19 инфекции. Но именно этот SNV в настоящее время активно изучается в качестве маркера запуска аутоиммунных реакций, так как ассоциирован с заболеваемостью идиопатическим артритом, системной красной волчанкой, миастенией, болезнью Аддисона, сахарным диабетом, болезнью Грейвса, тромбоцитопенией и другими аутоиммунными заболеваниями [21]. PTPN22 является геном-регулятором иммунной системы, осуществляющим как блокирующее, так и активирующее действие на иммунные механизмы. Обнаружение в нашем исследовании ассоциации PTPN22_rs2476601 тяжести COVID-19 заслуживает внимания, так как ранее не освещено в исследованиях и нуждается в дальнейшем изучении.

PADI4_rs2240335 входит в состав гена, отвечающего за процесс «цитрулинирования» белка, образование нейтрофильных и эозинофильных внеклеточных ловушек, а также описан в патогенезе аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний. [13, 23]. Кроме этого PADI4_rs2240335, по данным Velavan TP et al, ассоциирован с тяжелым течением COVID-19 у взрослых [24]. В нашем исследовании,

после поправки Беньямини-Хохберга, различия между основной и контрольной группой для этого полиморфизма были статистически не значимыми.

Полученные нами данные ассоциации CRP и IL1B тяжелому и среднетяжелому фенотипу COVID-19 инфекции у детей являются предсказуемыми, так как широко освещены в литературных источниках, изучены у взрослых и демонстрируют выраженную провоспалительную активность иммунитета. Однако обнаружение ассоциации PTPN22 и PAD4 с тяжелым течением COVID-19 (PAD4 до поправки на множественность сравнений), вызывает определенный интерес. Таким образом, обнаружение сразу двух генов, кодирующих запуск аутоиммунных механизмов в организме, как маркеров среднетяжелого и тяжелого течения инфекции, предполагает наличие молекулярной связи между этими SNV при COVID-19, а также не исключают возможности единого биохимического процесса с участием протеинов, кодируемых данными генами.

Заключение

Исследование определило однонуклеотидные варианты CRP_rs1800947 и IL1B_rs1143634 как маркеры среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у детей, которые хорошо известны как гены, кодирующие протеины ключевых провоспалительных иммунных механизмов. Значительное преобладание провоспалительной фазы иммунного ответа и запаздывание противовоспалительной стадии, описано в литературе при тяжелых формах COVID-19 инфекции.

Ассоциация PTPNN22_rs2476601 и PAD4_rs2240335 тяжелому и среднетяжелому фенотипу инфекции не исключает молекулярную связь между этими генами и участие их в формировании аутоиммунных заболеваний при COVID-19, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guo H, Ha S, Botten JW, Xu K, Zhang N, An Z, Strohl WR, Shiver JW, Fu TM. SARS-CoV-2 Omicron: Viral Evolution, Immune Evasion, and Alternative Durable Therapeutic Strategies. Viruses. 2024 Apr 28;16(5):697. doi: 10.3390/v16050697. PMID: 38793580; PMCID: PMC11125895.
2. Fajgenbaum D.C. et al. Cytokine storm. N Engl J Med. 2020;383(23):2255-73. doi:10.1056/NEJMra2026131
3. Merad M. et al. The immunology of COVID-19. Nat Rev Immunol. 2022;22(2):81-96. doi:10.1038/s41577-021-00652-1
4. Fricke-Galindo I. et al. Genetic susceptibility to severe COVID-19. Front Med (Lausanne). 2021;8:702349. doi:10.3389/fmed.2021.702349
5. Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. Nature. 2020;583(7818):E20. doi:10.1038/s41586-020-2580-9
6. Castagnoli R. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. JAMA Pediatr. 2020;174(9):882-9. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
7. Hoang A. et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. EClinicalMedicine. 2020;26:100527. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527
8. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease in children. Nat Rev Immunol. 2022;22(5):291-307. doi:10.1038/s41577-022-00706-6
9. Woodruff M.C. et al. Autoantibodies in COVID-19 survivors with post-acute sequelae. Nat Immunol. 2022;23(1):40-9. doi:10.1038/s41590-021-01066-3
10. Knight J.S. et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. Arthritis Rheumatol. 2023;75(5):664-72. doi:10.1002/art.42404
11. Sadeghi Mofrad S. et al. The death rate of COVID-19 infection in different SARS-CoV-2 variants was related to C-reactive protein gene polymorphisms. Sci Rep. 2024;14:703. doi:10.1038/s41598-024-51422-y
12. Rodrigues T.S. et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. J Exp Med. 2021;218(3):e20201707. doi:10.1084/jem.20201707
13. Arveiler B. et al. PADI4 polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2022;61(8):3195-204. doi:10.1093/rheumatology/keac045
14. Sanches E. et al. Genetic variants associated with severe COVID-19 in children: a multicenter study. Pediatr Res. 2023;93(4):1046-53. doi:10.1038/s41390-022-02345-7

15. Chang C.C. et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. Gigascience. 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8
16. Solé X. et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006;22(15):1928-9. doi:10.1093/bioinformatics/btl268
17. Hammer Ø. et al. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. Palaeontol Electron. 2001;4(1):9.
18. Smilowitz N.R. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e021475. doi:10.1161/JAHA.121.021475
19. Sefik E. et al. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. Nature. 2022;606(7914):585-93. doi:10.1038/s41586-022-04802-1
20. Zhang Y. et al. IL-1β polymorphisms and severe COVID-19: a meta-analysis. Front Genet. 2023;14:1132456. doi:10.3389/fgene.2023.1132456
21. Burn G.L. et al. The role of PTPN22 in immune regulation. Nat Rev Immunol. 2022;22(12):747-61. doi:10.1038/s41577-022-00756-w
22. Thiam H.R. et al. NETosis: mechanisms and implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2023;24(5):337-54. doi:10.1038/s41580-022-00554-4
23. Zuo Y. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. Sci Transl Med. 2021;13(603):eabd3876. doi:10.1126/scitranslmed.abd3876
24. Velavan TP, Pallerla SR, Rüter J, Augustin Y, Kremsner PG, Krishna S, Meyer CG. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. EBioMedicine. 2021 Oct;72:103629. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103629. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34655949; PMCID: PMC8512556.Andolfo I. et al. Genetic variability in NOS3 and ACE2 genes and COVID-19 severity. EBioMedicine. 2021;70:103507. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103507

Авторы
Василькова Диния Сиябековна
Кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии Института дополнительного профессионального образования
diva2905@mail.ru

Пищальников Александр Юрьевич
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института дополнительного профессионального образования
pau6277@yandex.ru

Абрамовских Ольга Сергеевна
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики
abramoschel@mail.ru

Зотова Мария Александровна
Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института иммунологии
zotova.chel@mail.ru

ФГБОУ ВО «Южноуральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации
Челябинск, Российская Федерация

D.S. Vasilkova, A.Yu. Pischalnikov, O.S. Abramovskikh, M.A. Zotova

SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTRS OF GENES ENCODING KEY BIOCHEMICAL PROCESSES OF IMMUNE RESPONSES ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF COVID-19 INFECTION IN CHILDREN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Medical Education of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Despite the end of the pandemic, the study of predisposition to the severe course of COVID-19 does not lose its relevance. The infection is characterized by a pronounced polymorphism, depending on many factors, including the age-related characteristics of the immune system. A large database of single nucleotide variants (SNV) of various biochemical processes associated with severe infection has already been accumulated in adult patients. Such studies in children could be useful, since childhood is a protective factor in relation to the severe course of the disease. Perhaps, determining the association of certain SNVs in pediatric patients with varying degrees of severity of COVID-19 will make it possible to contribute to the study of genetically determined functional features of immunity, as well as to assess the impact of the disease on the immune system, including the likelihood of developing post-infectious immune pathology. ***The aim of the study*** was to study the association of SNV LINC01497/EDN1_1800541; PAD4_rs2240335; CRP_rs1800947; IL10_rs1800872; IL1B_rs1143634; GSTP1; TMPRSS2_rs2070788; NOS3_rs1799983; VEGF_rs699947; PTPNN22_rs2476601 with varying degrees of severity of COVID-19 in children of the Chelyabinsk region. ***Materials and methods***. The SNV study was conducted in the peripheral blood of 185 children with varying degrees of COVID-19 using real-time PCR. Statistical processing of the obtained data was carried out according to the SNP-HWE algorithm using the PLINK software package. ***The results*** demonstrated the association of immune response genes, namely CRP_rs1800947, IL1B_rs1143634, PTPNN22_rs2476601, PAD4_rs2240335 with severe and moderate clinical variant of COVID-19 in children.

Keywords: COVID-19 children, rs2240335, rs1800947, rs1143634, rs2476601

Contact details of the corresponding author:
Diniya S.Vasilkova
diva2905@mail.ru
Recieved 24.04.2025
For citation: Vasilkova D.S., Pischalnikov A.Yu., Abramovskikh O.S., Zotova M.A. Single nucleotide variantrs of genes encoding key biochemical processes of immune responses associated with the severity of COVID-19 infection in children [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2025, Vol. 22, no. 4, pp. 369–378. DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-4-369-378 (In Russ)

REFERENCES

1. Guo H, Ha S, Botten JW, Xu K, Zhang N, An Z, Strohl WR, Shiver JW, Fu TM. SARS-CoV-2 Omicron: Viral Evolution, Immune Evasion, and Alternative Durable Therapeutic Strategies. Viruses. 2024 Apr 28;16(5):697. doi: 10.3390/v16050697. PMID: 38793580; PMCID: PMC11125895.
2. Fajgenbaum D.C. et al. Cytokine storm. N Engl J Med. 2020;383(23):2255-73. doi:10.1056/NEJMra2026131
3. Merad M. et al. The immunology of COVID-19. Nat Rev Immunol. 2022;22(2):81-96. doi:10.1038/s41577-021-00652-1
4. Fricke-Galindo I. et al. Genetic susceptibility to severe COVID-19. Front Med (Lausanne). 2021;8:702349. doi:10.3389/fmed.2021.702349
5. Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. Nature. 2020;583(7818):E20. doi:10.1038/s41586-020-2580-9
6. Castagnoli R. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. JAMA Pediatr. 2020;174(9):882-9. doi:10.1001/jamapediat-

rics.2020.1467
7. Hoang A. et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. EClinicalMedicine. 2020;26:100527. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527
8. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease in children. Nat Rev Immunol. 2022;22(5):291-307. doi:10.1038/s41577-022-00706-6
9. Woodruff M.C. et al. Autoantibodies in COVID-19 survivors with post-acute sequelae. Nat Immunol. 2022;23(1):40-9. doi:10.1038/s41590-021-01066-3
10. Knight J.S. et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. Arthritis Rheumatol. 2023;75(5):664-72. doi:10.1002/art.42404
11. Sadeghi Mofrad S. et al. The death rate of COVID-19 infection in different SARS-CoV-2 variants was related to C-reactive protein gene polymorphisms. Sci Rep. 2024;14:703. doi:10.1038/s41598-024-51422-y
12. Rodrigues T.S. et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. J Exp Med. 2021;218(3):e20201707. doi:10.1084/jem.20201707
13. Arveiler B. et al. PADI4 polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2022;61(8):3195-204. doi:10.1093/rheumatology/keac045
14. Sanches E. et al. Genetic variants associated with severe COVID-19 in children: a multicenter study. Pediatr Res. 2023;93(4):1046-53. doi:10.1038/s41390-022-02345-7
15. Chang C.C. et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. Gigascience. 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8
16. Solé X. et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006;22(15):1928-9. doi:10.1093/bioinformatics/btl268
17. Hammer Ø. et al. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. Palaeontol Electron. 2001;4(1):9.
18. Smilowitz N.R. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e021475. doi:10.1161/JAHA.121.021475
19. Sefik E. et al. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. Nature. 2022;606(7914):585-93. doi:10.1038/s41586-022-04802-1
20. Zhang Y. et al. IL-1β polymorphisms and severe COVID-19: a meta-analysis. Front Genet. 2023;14:1132456. doi:10.3389/fgene.2023.1132456
21. Burn G.L. et al. The role of PTPN22 in immune regulation. Nat Rev Immunol. 2022;22(12):747-61. doi:10.1038/s41577-022-00756-w
22. Thiam H.R. et al. NETosis: mechanisms and implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2023;24(5):337-54. doi:10.1038/s41580-022-00554-4
23. Zuo Y. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. Sci Transl Med. 2021;13(603):eabd3876. doi:10.1126/scitranslmed.abd3876
24. Velavan TP, Pallerla SR, Rüter J, Augustin Y, Kremsner PG, Krishna S, Meyer CG. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. EBioMedicine. 2021 Oct;72:103629. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103629. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34655949; PMCID: PMC8512556.Andolfo I. et al. Genetic variability in NOS3 and ACE2 genes and COVID-19 severity. EBioMedicine. 2021;70:103507. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103507

Authors
Diniya S. Vasilkova
PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics at IDPO
diva2905@mail.ru

Alexander Yu. Pischalnikov
MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics at the Institute of Pediatric
pau6277@yandex.ru

Olga S. Abramovskikh
MD, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics
abramoschel@mail.ru

Maria A. Zotova
PhD, Leading Researcher at the Research Institute of Immunology
zotova.chel@mail.ru

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Chelyabinsk, Russian Federation

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru