

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



Е.В. Кузьмич¹, И.Е. Павлова¹, Т.В. Глазанова¹, Е.Р. Шилова¹, Л.Н. Бубнова^{1,2}

¹ ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Введение. Роль HLA-комплекса в иммунном контроле над SARS-CoV-2, невосприимчивости к инфицированию вирусом, характере индивидуального иммунного ответа определяется необычайной вариабельностью HLA-генотипов и вовлеченностью HLA-молекул в механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета. Целью нашей работы являлось выявление HLA-генетических факторов, обуславливающих тяжелое течение COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** В исследование включены 78 петербуржцев в возрасте от 20 до 84 лет (медиана — 55 лет), перенесших COVID-19 в период 2020–2022 гг. Распределение обследованных лиц по степени тяжести течения COVID-19: легкая — 41, средняя — 32, тяжелая — 5 человек. Для дальнейшего анализа лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания были объединены в одну группу (37 человек). Контрольную группу составили 1563 петербуржца, являющихся потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток, в возрасте от 18 до 60 лет (медиана — 32 года). HLA-типирование базового уровня разрешения выполнено методом полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров и сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб. Иммуногенетическое обследование представителей контрольной группы выполнено до начала пандемии SARS-CoV-2. **Результаты.** У лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме, установлено снижение частоты HLA-A*01 по сравнению с группой со среднетяжелым/тяжелым течением заболевания (0,0366 против 0,1351; $p = 0,04$) и контрольной группой (0,0366 против 0,1193; $p = 0,02$). Выявлена более высокая частота HLA-A*11 у лиц со среднетяжелым/тяжелым течением по сравнению с индивидуумами с легким течением COVID-19 (0,1081 против 0,0244; $p = 0,048$). Отмечалась тенденция к более высокой частоте HLA-A*11 у лиц со среднетяжелым/тяжелым течением по сравнению с группой контроля (0,1081 против 0,0582; $p = 0,08$). Согласно данным многофакторного анализа, риск тяжелого течения COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга ассоциирован с наличием группы аллелей HLA-A*11 (ОШ 7,38; ДИ 1,15–47,3; $p = 0,032$) и возрастом (ОШ 1,05; ДИ 1,01–1,09; $p = 0,008$). Также имела место тенденция влияния группы аллелей HLA-A*01 на риск развития тяжелых форм COVID-19 (ОШ 3,88; ДИ 0,88–17,09; $p = 0,068$). **Заключение.** Установлены HLA-маркеры тяжелого течения COVID-19, характерные для жителей Санкт-Петербурга. Учитывая чрезвычайный аллельный полиморфизм HLA-генов, исследования, включающие представителей различных популяций, необходимы для более глубокого понимания роли HLA системы в исходах COVID-19 и разработки эффективных вакцин.

Ключевые слова: иммуногенетические маркеры, тяжесть заболевания, COVID-19, HLA-аллели, HLA-гены, SARS-CoV-2.

Адрес для переписки:

Кузьмич Елена Витальевна
191024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16,
ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии
ФМБА России.
Тел.: 8 921 912-52-07.
E-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Contacts:

Elena V. Kuzmich
191024, Russian Federation, St. Petersburg, 2nd Sovietskaya str., 16,
Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology.
Phone: +7 921 912-52-07.
E-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Для цитирования:

Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Шилова Е.Р., Бубнова Л.Н.
Иммуногенетические маркеры тяжести течения COVID-19 у жителей
Санкт-Петербурга // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 5. С. 891–
899. doi: 10.15789/2220-7619-IMO-17640

Citation:

Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Glazanova T.V., Shilova E.R., Bubnova L.N.
Immunogenetic markers of COVID-19 severity in St. Petersburg residents //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024,
vol. 14, no. 5, pp. 891–899. doi: 10.15789/2220-7619-IMO-17640

IMMUNOGENETIC MARKERS OF COVID-19 SEVERITY IN ST. PETERSBURG RESIDENTSKuzmich E.V.^a, Pavlova I.E.^a, Glazanova T.V.^a, Shilova E.R.^a, Bubnova L.N.^{a,b}^a Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation^b Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Background. The role for the HLA complex in SARS-CoV-2 immunosurveillance, resistance to virus infection and type of the individual immune response is accounted for by the extraordinary variability of HLA-genotypes as well as involvement of HLA-molecules in the mechanisms behind both cellular and humoral immunity. The aim of our study was to identify HLA-genetic factors underlying severe COVID-19 course in St. Petersburg residents. **Materials and methods.** The study included 78 St. Petersburg residents aged 20 to 84 years (median — 55 years) recovered after COVID-19 in 2020–2022. The distribution of the examined persons based on COVID-19 severity was as follows: mild — 41, moderate — 32, severe — 5 persons. For further analysis, subjects with moderate-to-severe disease were included into a single group (37 persons). The control group consisted of 1.563 St. Petersburg residents who were potential hematopoietic stem cell donors, aged 18 to 60 years (median — 32 years). The low resolution HLA typing was performed by polymerase chain reaction using sequence-specific primers and sequence-specific oligonucleotide probes. HLA typing in control group was performed prior to SARS-CoV-2 pandemic. **Results.** A lower frequency of HLA-A*01 group was found in individuals with mild vs moderate/severe COVID-19 (0.0366 vs 0.1351; $p = 0.04$) and control group (0.0366 vs 0.1193; $p = 0.02$). A higher frequency of HLA-A*11 group was found in moderate/severe course compared to mild COVID-19 (0.1081 vs 0.0244; $p = 0.048$). Compared to control group, HLA-A*11 frequency in moderate/severe course (0.1081 vs 0.0582; $p = 0.08$) tended to increase. According to multivariate analysis, the risk of severe COVID-19 course in St. Petersburg residents was significantly associated with detected HLA-A*11 allele group (OR 7.38; CI 1.15–47.3; $p = 0.032$) and age (OR 1.05; CI 1.01–1.09; $p = 0.008$) along with an effect from HLA-A*01 tending to contribute to a risk of developing severe COVID-19 (OR 3.88; CI 0.88–17.09; $p = 0.068$). **Conclusion.** HLA markers for severe COVID-19 in St. Petersburg residents was identified providing deeper insight into a role played by HLA system in COVID-19 outcomes.

Key words: immunogenetic markers, disease severity, COVID-19, HLA-alleles, HLA-genes, SARS-CoV-2.

Введение

HLA-комплекс, являющийся одной из наиболее сложных и полиморфных генетических систем, обеспечивает иммунологическую толерантность и выживание человечества в условиях воздействия разнообразных, обладающих высоким мутационным потенциалом патогенов. Необходимость существования сложных защитных иммунных механизмов демонстрирует взаимодействие человечества с вирусами семейства *Coronaviridae* (Коронавирусы). Коронавирусы, относящиеся к РНК-содержащим вирусам, до 2002 г. рассматривались в качестве инфекционных агентов, вызывающих у человека нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами [3]. В 2002 г. вирус SARS-CoV из рода *Betacoronavirus* впервые стал причиной эпидемии атипичной пневмонии (тяжелого острого респираторного синдрома, Severe Acute Respiratory Syndrome — SARS) в результате которой погибли 774 человек из 37 стран мира. В 2004 г. на Аравийском полуострове вспыхнула эпидемия β -коронавируса MERS-CoV. До 2020 г. от MERS (Ближневосточный респираторный синдром, Middle East respiratory syndrome) погибли 866 человек [3]. Вспышка заболевания, вызванная β -коронавирусом SARS-CoV-2, зарегистрированная в декабре 2019 г. в городе Ухань

Китайской Народной Республики, к марту 2021 г. приняла форму пандемии, согласно официальному заключению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По данным ВОЗ, общее число смертей в 2020–2021 гг., прямо или косвенно связанных с пандемией COVID-19, составило примерно 15 млн человек [4].

Роль HLA-комплекса в иммунном контроле над SARS-CoV-2, невосприимчивости к инфицированию вирусом, характере индивидуального иммунного ответа определяется необычайной вариативностью HLA-генотипов и вовлеченностью HLA-молекул в механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета. В связи с появлением новых штаммов и быстро развивающимся уклонением от иммунного надзора посредством белков SARS-CoV-2, изучение HLA-опосредованного иммунитета при COVID-19 критически важно, но еще далеко от полного понимания [7].

Целью нашей работы являлось выявление HLA-генетических факторов, обуславливающих тяжелое течение COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

В исследование включены жители Санкт-Петербурга. В составе группы лиц, перенесших COVID-19 в период 2020–2022 гг., 78 че-

людей в возрасте от 20 до 84 лет (медиана — 55 лет), 58 женщин (74,4%) и 20 мужчин (25,6%). Распределение пациентов в зависимости от варианта SARS-CoV-2: исходный (Уханьский) — 40, Дельта — 29, Омикрон — 9 случаев. Варианты SARS-CoV-2 определены на основе данных мониторинга заболеваемости вирусной инфекцией и циркулирующих генетических вариантов, осуществляемого в г. Санкт-Петербурге согласно рекомендациям ВОЗ [11]. Распределение обследованных лиц по степени тяжести течения COVID-19 в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 18 от 26.10.2023: легкая — 41, средняя — 32, тяжелая — 5 человек. Для дальнейшего анализа лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания были объединены в одну группу (37 человек). Контрольную группу составили 1563 индивидуума, являющихся потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), в возрасте от 18 до 60 лет (медиана — 32 года), 808 женщин (51,7%) и 755 мужчин (48,3%).

Иммуногенетическое обследование (HLA-типирование генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 базового уровня разрешения) выполнено методом полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров (реагенты производства «Protrans», Германия) и сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (реагенты производства «BAG HEALTH CARE», Германия). Иммуногенетическое обследование представителей контрольной группы выполнено до начала пандемии SARS-CoV-2.

Обработка результатов иммуногенетических исследований осуществлена методами популяционной генетики с использованием программы Arlequin, версия 3.5.1.2 [5]. Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA 10. Для сравнения частот групп HLA-аллелей использован двухсторонний точный критерий Фишера. При проведении многофакторного анализа применен метод пошаговой логистической регрессии. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Группы аллелей генов HLA класса I. У лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме, установлено снижение частоты группы HLA-A*01 по сравнению с группой со среднетяжелым/тяжелым течением заболевания (0,0366 против 0,1351; $p = 0,04$) и контрольной группой (0,0366

против 0,1193; $p = 0,02$). Выявлена более высокая частота группы HLA-A*11 у лиц со среднетяжелым/тяжелым течением по сравнению с индивидуумами с легким течением COVID-19 (0,1081 против 0,0244; $p = 0,048$). Также отмечалась тенденция к более высокой частоте HLA-A*11 у лиц со среднетяжелым/тяжелым течением по сравнению с группой контроля (0,1081 против 0,0582; $p = 0,08$). Группа HLA-A*03 достоверно чаще определялась у лиц с легким течением COVID-19 по сравнению с контрольной группой (0,2317 против 0,1481; $p = 0,04$). Различия, выявленные при сравнении групп с легким и среднетяжелым/тяжелым течением, не являлись статистически достоверными (0,2317 против 0,1315; $p = 0,15$). Частоты групп аллелей гена HLA-A представлены в табл. 1.

У петербуржцев, перенесших COVID-19 в легкой форме, установлено снижение частоты HLA-B*18 по сравнению с контрольной группой (0,0122 против 0,0736; $p = 0,03$); при сравнении с группой со среднетяжелым/тяжелым течением достоверные различия не выявлены (0,0122 против 0,0541; $p = 0,19$). Частоты групп аллелей гена HLA-B представлены в табл. 2.

Частота HLA-C*03 у лиц с легким течением заболевания была достоверно выше, чем у представителей контрольной группы (0,1950 против 0,1104; $p = 0,03$); при сравнении с группой со среднетяжелым/тяжелым течением статистически достоверные различия не установлены (0,1950 против 0,1216; $p = 0,28$). Частоты групп аллелей гена HLA-C представлены в табл. 3.

Группы аллелей генов HLA класса II. Статистически достоверные различия частот групп аллелей гена HLA-DRB1 в сравниваемых группах не выявлены (табл. 4).

В группах сравнения также не установлены различия частот групп аллелей гена HLA-DQB1 (табл. 5).

Многофакторный анализ. Закономерности, установленные в результате однофакторного анализа, были проверены с помощью статистических методов, позволяющих оценить комплексное воздействие различных факторов на изучаемый показатель. При выполнении многофакторного анализа учитывались следующие параметры: возраст (линейно), пол, вариант SARS-CoV-2 и иммуногенетические факторы (наличие конкретных групп HLA-аллелей). Установлено, что риск тяжелого течения COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга ассоциирован с наличием HLA-A*11 (отношение шансов — ОШ 7,38; доверительный интервал — ДИ 1,15–47,3; $p = 0,032$) и возрастом (ОШ 1,05; ДИ 1,01–1,09; $p = 0,008$). Также отмечалась тенденция влияния HLA-A*01 на риск развития тяжелого течения заболевания (ОШ 3,88; ДИ 0,88–17,09; $p = 0,068$).

Таблица 1. Частоты групп аллелей гена HLA-A

Table 1. HLA-A allele group frequencies

Группа аллелей HLA-A allele groups	Частоты групп аллелей/HLA-A allele group frequencies			P _{1,3}	P _{2,3}	P _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
01	0,0366	0,1351	0,1193	0,02	0,72	0,04
02	0,3415	0,2162	0,3183	0,63	0,08	0,11
03	0,2317	0,1351	0,1481	0,04	0,87	0,15
11	0,0244	0,1081	0,0582	0,33	0,08	0,048
23	0,0122	0,0135	0,0198	1	1	1
24	0,0732	0,1351	0,1068	0,47	0,45	0,29
25	0,0488	0,0541	0,0416	0,78	0,55	1
26	0,0488	0,0541	0,0403	0,57	0,54	1
29	0,0122	0,0270	0,0106	0,59	0,19	0,60
30	0,0366	0	0,0192	0,22	–	–
31	0,0366	0,0405	0,0221	0,43	0,23	1
32	0,0122	0,0135	0,0272	0,73	0,72	1
33	0,0366	0,0135	0,0208	0,25	1	0,62
34	0	0	0,0003	–	–	–
36	0	0	0,0006	–	–	–
66	0	0,0135	0,0067	–	0,40	–
68	0,0488	0,0405	0,0387	0,56	0,76	1
69	0	0	0,0006	–	–	–
74	0	0	0,0006	–	–	–

Примечание. «–» — расчет уровня статистической значимости (p) не проводился в связи с отсутствием HLA-маркера в одной из сравниваемых групп.
Note. “–” — significance (p) level was not carried out due to the lack of HLA-marker in one of the compared groups.

Таблица 2. Частоты групп аллелей гена HLA-B

Table 2. HLA-B allele group frequencies

Группа аллелей HLA-B allele groups	Частоты групп аллелей/HLA-B allele group frequencies			P _{1,3}	P _{2,3}	P _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild course of COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
07	0,1707	0,1892	0,1296	0,32	0,16	0,84
08	0,0366	0,0405	0,0611	0,48	0,62	1
13	0,0732	0,0405	0,0601	0,63	0,62	0,5
14	0,0366	0,0270	0,0253	0,47	0,71	1
15	0,0610	0,0676	0,0723	1	1	1
18	0,0122	0,0541	0,0736	0,03	0,66	0,19
27	0,0610	0,0270	0,0483	0,6	0,58	0,45
35	0,0976	0,1351	0,1177	0,73	0,59	0,62
37	0	0	0,0131	–	–	–
38	0,0732	0,0541	0,0365	0,13	0,35	0,75
39	0,0244	0	0,0237	–	0,72	–
40	0,0976	0,0811	0,0537	0,09	0,29	0,78
41	0,0122	0,0270	0,0256	0,72	0,71	0,6
44	0,1098	0,0676	0,1027	0,85	0,44	0,41
45	0	0	0,0016	–	–	–
46	0	0	0,0006	–	–	–
47	0,0122	0	0,0016	0,14	–	–
48	0	0	0,0054	–	–	–
49	0	0,0135	0,0122	–	0,6	–
50	0,0244	0	0,0090	0,18	–	–
51	0,0366	0,0541	0,0534	0,8	1	0,71
52	0,0122	0,0541	0,0186	1	0,054	0,19
53	0	0,0135	0,0010	–	0,09	–
54	0	0	0,0003	–	–	–
55	0	0	0,0070	–	–	–
56	0,0244	0,0135	0,0096	0,2	0,52	1
57	0	0,0405	0,0272	–	0,46	–
58	0,0244	0	0,0090	0,18	–	–
73	0	0	0,0030	–	–	–

Таблица 3. Частоты групп аллелей гена HLA-C

Table 3. HLA-C allele group frequencies

Группа аллелей HLA-C HLA-C allele groups	Частоты групп аллелей HLA-C allele group frequencies			P _{1,3}	P _{2,3}	P _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
01	0,0122	0,0270	0,0365	0,37	1	0,60
02	0,0488	0,0541	0,0640	0,82	1	1
03	0,1950	0,1216	0,1104	0,03	0,71	0,28
04	0,1585	0,1621	0,1344	0,51	0,49	1
05	0,0122	0,0270	0,0425	0,26	0,77	0,60
06	0,0976	0,0676	0,1171	0,73	0,27	0,57
07	0,2561	0,2838	0,2754	0,80	0,90	0,72
08	0,0366	0,0405	0,0301	0,74	0,49	1
12	0,1463	0,1351	0,1184	0,39	0,59	1
14	0	0	0,0093	–	–	–
15	0,0366	0,0541	0,0240	0,45	0,11	0,71
16	0	0,0270	0,0132	–	0,26	–
17	0	0	0,0246	–	–	–
18	0	0	0,0003	–	–	–

Таблица 4. Частоты групп аллелей гена HLA-DRB1

Table 4. HLA-DRB1 allele group frequencies

Группа аллелей HLA-DRB1 allele groups	Частоты групп аллелей HLA-DRB1 allele group frequencies			P _{1,3}	P _{2,3}	P _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
01	0,1220	0,1622	0,1296	1	0,38	0,5
03	0,0366	0,0405	0,0749	0,28	0,37	1
04	0,1463	0,1757	0,1132	0,38	0,1	0,67
07	0,1463	0,1351	0,1366	0,75	1	1
08	0,0122	0,0405	0,0397	0,38	0,77	0,35
09	0	0	0,0128	–	–	–
10	0,0122	0	0,0083	0,5	–	–
11	0,1220	0,0946	0,1264	1	0,59	0,62
12	0,0122	0,0135	0,0266	0,72	1	1
13	0,1463	0,1216	0,1257	0,61	1	0,81
14	0	0	0,0186	–	–	–
15	0,1707	0,1892	0,1449	0,52	0,32	0,84
16	0,0732	0,0270	0,0429	0,17	0,77	0,28

Таблица 5. Частоты групп аллелей гена HLA-DQB1

Table 5. HLA-DQB1 allele group frequencies

Группа аллелей HLA-DQB1 allele groups	Частоты групп аллелей HLA-DQB1 allele group frequencies			P _{1,3}	P _{2,3}	P _{1,2}
	Легкое течение COVID-19 (1) Mild COVID-19 (1)	Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 (2) Moderate/severe COVID-19 (2)	Контрольная группа (3) Control group (3)			
02	0,1584	0,1351	0,1811	0,67	0,36	0,82
03	0,3659	0,3243	0,3493	0,81	0,71	0,62
04	0,0244	0,0405	0,0368	0,77	0,75	0,67
05	0,2073	0,2027	0,2038	0,89	1	1
06	0,2439	0,2973	0,2290	0,79	0,16	0,47

Обсуждение

Влияние возраста пациента на характер течения COVID-19, отмеченное в процессе нашего исследования, соответствует ранее опубликованным данным [9, 12, 13]. Известно, что пожилой возраст является фактором риска не только при COVID-19, но и при других вирусных инфекциях, включая MERS-CoV и SARS-CoV. Причинами тяжелого течения вирусных инфекций у пожилых людей могут быть не только возрастные хронические заболевания, но и снижение эффективности иммунной системы, наблюдающееся по мере старения [2].

Однако тяжелые формы COVID-19 встречаются у молодых пациентов без хронических заболеваний и у детей, что свидетельствует о влиянии других факторов, связанных, вероятно, не только с инфекционным агентом, но и с организмом человека. Со стороны инфекционного агента степень тяжести можно объяснить его вирулентностью и вирусной нагрузкой. Со стороны пациента характер течения заболевания обуславливается реакцией иммунной системы и прежде всего механизмами адаптивного ответа, предопределенного иммуногенетическими факторами.

После проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 немедленно индуцирует трансляцию собственных белков. Некоторые из продуцированных белков вируса попадают в протеасомы инфицированной клетки и расщепляются до пептидов, которые могут связываться соответствующими молекулами HLA класса I. Образовавшийся комплекс может вступать во взаимодействие с рецептором CD8⁺ Т-лимфоцитов, что приводит к активации и делению Т-лимфоцитов. В течении 5–7 дней образуется популяция вирусспецифических цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, способных уничтожать инфицированные клетки посредством перфоринов и сериновых протеаз [22]. Таким образом, молекулы HLA класса I являются ключевыми медиаторами первого звена в развитии специфического иммунного ответа на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Выполненное нами исследование позволило установить, что наличие группы аллелей HLA-A*11 ассоциировано с тяжелым течением COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга. Установленная закономерность получила подтверждение в ходе многофакторного анализа, включавшего, помимо иммуногенетических параметров, вариант SARS-CoV-2, возраст и пол пациента. Наличие группы HLA-A*01 также коррелировало с риском более тяжелого течения заболевания согласно результатам однофакторного анализа. По данным многофакторного анализа наблюдалась тенденция к повышению риска тяжелых форм COVID-19 у пациентов, имеющих группу HLA-A*01.

Следует отметить, что негативное влияние группы HLA-A*11 на характер течения COVID-19 установлено учеными различных стран. В частности, отмечена более высокая смертность от COVID-19 у жителей Канарских островов с наличием HLA-A*11. Помимо HLA-A*11 к факторам негативного прогноза были отнесены также группы HLA-C*01 и HLA-DQB1*04 [14]. Согласно заключению Wang F. и коллег, аллель HLA-A*11:01 наряду с HLA-B*51:01 и HLA-C*14:02 предрасполагали к худшему исходу заболевания у представителей китайской популяции [21]. Наличие аллеля HLA-A*11:01:01:01, а также гаплотипа HLA-C*12:02:02:01-HLA-B*52:01:01:02 ассоциировалось с тяжелым течением COVID-19 у жителей Японии [13]. Следует обратить внимание, что ранее была отмечена взаимосвязь группы аллелей HLA-A*11 с восприимчивостью человека к вирусу гриппа А (H1N1) [10].

В литературных источниках также представлены данные, подтверждающие влияние аллелей из группы HLA-A*01 на характер течения новой коронавирусной инфекции. Шкурников М.Ю. и соавт. сообщили об ассоциации аллеля HLA-A*01:01 с высоким риском развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2. Наличие аллелей HLA-A*02:01 и HLA-A*03:01, напротив, коррелировало с низким риском критического течения COVID-19. Ученые также установили, что гомозиготность по HLA-A*01:01 была ассоциирована с ранней смертью, в то время как гомозиготность по HLA-A*02:01 имела место только у одного пациента до 60 лет, погибшего от COVID-19 [19]. Данные, полученным нами ранее, свидетельствовали, что наличие группы аллелей A*02 также снижает вероятность заболевания новой коронавирусной инфекцией [1].

Анализ исходов COVID-19 у представителей болгарской популяции позволил установить, что HLA-A*01:01 выражено коррелирует с прогрессированием заболевания и может рассматриваться в качестве аллеля высокого риска. К негативным прогностическим маркерам помимо HLA-A*01:01 были отнесены также: HLA-B*35:03, HLA-B*40:06 и HLA-DRB1*14:01. Аллели HLA-A*23:01 и HLA-DQB1*05:03 были ассоциированы со среднетяжелым течением COVID-19. Аллели HLA-A*02:01 и HLA-DQB1*03:01 встречались преимущественно у бессимптомных пациентов и в контрольной группе, что свидетельствовало об их вероятном защитном эффекте [15].

Как известно, молекулы HLA класса I являются лигандами иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR), участвующих в регуляции функциональной активности натуральных киллеров (NK-клетки). NK-

клетки играют важную роль в противовирусном контроле благодаря уникальной способности лизировать клетки-мишени без предварительной иммунизации. Закономерности, установленные исследователями из Объединенных Арабских Эмиратов, свидетельствующие о корреляции между тяжелым течением COVID-19 и наличием групп HLA-C*04, HLA-B*35, а также гаплотипа HLA-C*04-B*35, вероятно, объясняются взаимосвязью этих групп HLA-аллелей с механизмами врожденного иммунитета, реализуемого NK-клетками [20].

Выраженная ассоциация тяжелой формы COVID-19 и аллеля HLA-C*04:01 установлена при обследовании нескольких европеоидных популяций. Согласно заключению армянских ученых, наличие аллеля HLA-C*04:01 оказывает влияние на процессинг антигена и презентацию эндогенного пептидного антигена молекулами HLA класса I посредством эндоплазматического ретикулума, NK-опосредованную цитотоксичность и врожденный иммунный ответ на чужеродные агенты [17].

Важную роль в иммунном ответе на SARS-CoV-2 также играют молекулы HLA класса II благодаря своей способности связывать вирусные антигенные детерминанты и представлять для распознавания CD4⁺ Т-хелперами, что является ключевым событием в активации В-лимфоцитов. Клональная экспансия В-лимфоцитов, их дифференцировка в плазматические приводит к выработке антител, направленных против презентируемых вирусных пептидов. Антитела против рецептор-связывающего домена шипов SARS-CoV-2 — Spike Protein S1 препятствуют прикреплению вируса к клеткам эпителия альвеол и, таким образом, являются «нейтрализующими иммуноглобулинами». Антитела, направленные против протеина нуклеокапсида SARS-CoV-2 — Nucleocapsid, не способны связываться со свободной вирусной частицей. Однако такие антитела могут фиксироваться комплексом «фрагмент антигена Nucleocapsid + HLA класс I» клеток эпителия и активировать систему комплемента, вызывая образование мембран-атакующего комплекса с последующим лизисом инфицированной клетки и усилением воспаления. Поражение значительного количества альвеолоцитов и интенсивная воспалительная реакция обуславливают развитие тяжелого острого респираторного синдрома. Скорость и качество образующихся антител определяются способностью фрагментов вирусных протеинов конкурентно связываться с молекулами HLA классов I и II, что зависит прежде всего от свойств HLA молекул [22].

Заключения ряда исследований, выполненных к настоящему времени, позволяют выделить HLA класс II генетические факторы, наиболее

значимые для прогноза течения COVID-19. В частности, согласно данным российских ученых, к негативным прогностическим факторам развития тяжелых форм COVID-19 и повышения летальности помимо возраста пациента относятся аллели HLA-DRB1*01:01:01G, HLA-DRB1*01:02:01G и HLA-DQB1*05:03:01G, а также гаплотип HLA-B*14:02:01G-C*08:02:01G [9].

Astbury S. и соавт. в результате обследования группы медицинских работников установили, что наличие аллеля HLA-DRB1*13:02 было связано с многократным увеличением риска клинических проявлений COVID-19. С точки зрения иммунной реактивности, аллель HLA-DRB1*15:02 ассоциировался с более низкими Т-клеточными ответами против пула нуклеопротеиновых пептидов SARS-CoV-2. Наличие аллеля HLA-DRB1*15:01 коррелировало с повышенными «спайковыми» Т-клеточными ответами как после первой, так и после второй дозы вакцинации [6].

Как демонстрирует клинический опыт, по меньшей мере 20% людей, инфицированных SARS-CoV-2, не имеют клинических проявлений заболевания [18]. Изучение бессимптомной инфекции предоставило уникальную возможность рассмотреть иммунологические особенности, способствующие быстрому выведению вируса. Augusto D.G. и соавт. выявили ассоциацию HLA-B*15:01 с асимптоматическим течением COVID-19. Ученые показали, что Т-клетки из допандемических образцов от лиц, несущих HLA-B*15:01, реактивны по отношению к иммунодоминантному пептиду NQKLIANQF, производному из шипа SARS-CoV-2. Большинство реактивных Т-клеток, демонстрировавших фенотип памяти, были высоко полифункциональными и перекрестно реагировали с пептидами, полученными из сезонных коронавирусов. Кристаллическая структура комплексов HLA-B*15:01-пептид демонстрирует, что пептиды NQKLIANQF и NQKLIANAF (из вирусов OC43-CoV и HKU1-CoV) обладают сходной способностью стабилизироваться и представляться HLA-B*15:01. Таким образом, структурное сходство пептидов лежит в основе перекрестной реактивности Т-клеток с высокоаффинными общими Т-клеточными рецепторами, обеспечивая молекулярную основу для HLA-B*15:01-опосредованного предсуществующего иммунитета против SARS-CoV-2 [8].

Mentzer A.J. и соавт. показали, что носители группы аллелей HLA-DQB1*06 имеют более выраженный антительный ответ против спайкового белка SARS-CoV-2 и рецептора связывающего домена при применении таких вакцин, как ChAdOx1, nCoV-19, BNT162b2. Наличие HLA-DQB1*06 также ассоциировалось со снижением риска прорывной инфекции после первой дозы

вакцины. Ученые идентифицировали пептид, производный из шипа SARS-CoV-2, который, как предполагается, специфически связывается с HLA-DQB1*06, что приводит к улучшению пролиферации CD4⁺ Т-клеток и активации В-клеток памяти [16].

В заключение следует отметить, что многочисленные исследования, выполненные в течение двух лет глобальной пандемии, позволили

сформировать представления о роли HLA-генетических факторов в восприимчивости и чувствительности к SARS-CoV-2. Результаты настоящего исследования также внесли определенный вклад в понимание этих процессов и позволили из множества иммуногенетических маркеров выделить максимально значимые для прогноза тяжелого течения COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга.

Список литературы/References

1. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Беркос А.С., Терентьева М.А., Глазанова Т.В., Ерохина Л.В., Беляева Е.В., Четкин А.В., Башкетова Н.С., Чхинджерия И.Г., Кожемякина М.А., Азаров Д.В., Кузнецова Р.Н., Тотоян А.А. Особенности распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1* среди лиц, перенесших COVID-19 // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 3. С. 551–560. [Bubnova L.N., Pavlova I.E., Berkos A.S., Terentyeva M.A., Glazanova T.V., Erokhina L.V., Belyaeva E.V., Chechetkin A.V., Bashketova N.S., Chkhindzheria I.G., Kozhemyakina M.A., Azarov D.V., Kuznetsova R.N., Totolian A. Distribution patterns of HLA-A*, B*, DRB1* allele groups among persons who underwent COVID-19. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 551–560. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-DPO-2334
2. Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Беляева Е.В., Торшина Ю.С., Шилова Е.Р. Особенности состояния иммунной системы у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 // Вестник гематологии. 2023. Т. XIX, № 2. С. 18–25. [Glazanova T.V., Pavlova I.E., Belyaeva E.V., Torshina Yu.S., Shilova E.R. State of the immune system in patients after a transfer of COVID-19 infection. *Vestnik gematologii = The Bulletin of Hematology*, 2023, vol. XIX, no. 2, pp. 18–25. (In Russ.)]
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): методические рекомендации. Версия 18 от 26.10.2023. [Prevention, diagnosis, and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): guidelines. Version 18 of 26.10.2023. (In Russ.)] URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896
4. Adam D. 15 million people have died in the pandemic, WHO says. *Nature*, 2022, vol. 605, no. 7909: 206. doi: 10.1038/d41586-022-01245-6
5. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver. 3.5.2.2 [released on 02.08.2015; date of access March 2024]. URL: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35>
6. Astbury S., Reynolds C.J., Butler D.K., Muñoz-Sandoval D.C., Lin K.M., Pieper F.P., Otter A., Kouraki A., Cusin L., Nightingale J., Vijay A., Craxford S., Aithal G.P., Tighe P.J., Gibbons J.M., Pade C., Joy G., Maini M., Chain B., Semper A., Brooks T., Ollivier B.J., McKnight Á., Noursadeghi M., Treibel T.A., Manisty C., Moon J.C., Valdes A.M., Rosemary J. Boyton R.J., Altmann D.M. *Immunology*, 2022, vol. 166, pp. 68–77. doi: 10.1111/imm.13450
7. Augusto D.G., Hollenbach J.A. HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. *Curr. Opin. Immunol.*, 2022, vol. 76:102178. doi: 10.1016/j.coi.2022.102178
8. Augusto D.G., Murdolo L.D., Chatzileontiadou D.S.M., Sabatino J.J.Jr., Yusufali T., Peyser N.D., Butcher X., Kizer K., Guthrie K., Murray V.W., Pae V., Sarvadhavabhatla S., Beltran F., Gill G.S., Lynch K.L., Yun C., Maguire C.T., Peluso M.J., Hoh R., Henrich T.J., Deeks S.G., Davidson M., Lu S., Goldberg S.A., Kelly J.D., Martin J.N., Vierra-Green C.A., Spellman S.R., Langton D.J., Dewar-Oldis M.J., Smith C., Barnard P.J., Lee S., Marcus G.M., Olgin J.E., Pletcher M.J., Maiers M., Gras S., Hollenbach J.A. A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2023, vol. 620, pp. 128–136. doi: 10.1038/s41586-023-06331-x
9. Cheranev V., Bulusheva I., Vechorko V., Korostin D., Rebrikov D. The Search of Association of HLA Class I and Class II Alleles with COVID-19 Mortality in the Russian Cohort. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24: 3068. doi: 10.3390/ijms24043068
10. Dutta M., Dutta P., Medhi S., Borkakoty B., Biswas D. Polymorphism of HLA class I and class II alleles in influenza A(H1N1) pdm09 virus infected population of Assam, Northeast India. *J. Med. Virol.*, 2018, vol. 90, pp. 854–860. doi: 10.1002/jmv.25018
11. Gladkikh A., Dedkov V., Sharova A., Klyuchnikova E., Sbarzaglia V., Arbuzova T., Forghani M., Ramsay E., Dolgova A., Shabalina A., Tsyganova N., Totolian A. Uninvited guest: arrival and dissemination of omicron lineage SARS-CoV-2 in St. Petersburg, Russia. *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 8: 1676. doi: 10.3390/microorganisms10081676
12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Lui L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. *New Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
13. Khor S.S., Omae Y., Nishida N., Sugiyama M., Kinoshita N., Suzuki T., Suzuki M., Suzuki S., Izumi S., Hojo M., Ohmagari N., Mizokami M., Tokunaga K. HLA-A11:01:01:01, HLA-C12:02:02:01-HLA-B52:01:02:02, age and sex are associated with severity of Japanese COVID-19 with respiratory failure. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 658570. doi: 10.3389/fimmu.2021.658570
14. Lorente L., Martín M.M., Franco A., Barrios Y., Cáceres J.J., J. Solé-Violán, Perez A., Marcos y Ramos J.A., Ramos-Gómez L., Ojeda N., Jiménez A., Working Group on COVID-19 Canary ICU. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med. Intensiva*, 2021, vol. 45, no. 2, pp. 96–103. doi: 10.1016/j.medin.2020.08.004
15. Lukanov T., Al Hadra B., Snezhina Kandilarova S., Hristova Z., Proevska Y., Shikova E., Lesichkova I. S., Ivanov N., Georgieva A., Lalova D., Popov T., Svinarov D., Mihaylova A., Naumova E. Role of HLA polymorphism in COVID-19 progression in the Bulgarian population. *HLA*, 2023, vol. 101, pp. 373–374. doi: 10.1111/tan.15000

16. Mentzer A.J., O'Connor D., Bibi S., Chelysheva I., Clutterbuck E.A., Demissie T., Dinesh T., Edwards N.J., Felle S., Feng S., Flaxman A.L., Karp-Tatham E., Li G., Liu X., Marchevsky N., Godfrey L., Makinson R., Bull M.B., Fowler J., Alamad B., Malinauskas T., Chong A.Y., Sanders K., Shaw R.H., Voysey M., Oxford COVID Vaccine Trial Genetics Study Team Group, Snape M.D., Pollard A.J., Lambe T., Knigh J.C. Human leukocyte antigen alleles associate with COVID-19 vaccine immunogenicity and risk of breakthrough infection. *Nat. Med.*, 2023, vol. 29, pp. 147–157. doi: 10.1038/s41591-022-02078-6
17. Nersisyan S., Hovhannisyann A., Hyussyan A., Hakobyan S., Avagyan S., Jordan F., Arakelyan A., Mayilyan K. Possible biological mechanisms underlying the association between COVID-19 severity and HLA-C*04:01. *HLA*, 2023, vol. 101: 351. doi: 10.1111/tan.15000
18. Ra S.H., Lim J.S., Kim G.U., Kim M.J., Jung J., Kim S.H. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax*, 2021, vol. 76, no. 1, pp. 61–63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215042
19. Shkurnikov M., Nersisyan S., Jankevic T., Galatenko A., Gordeev I., Vechorko V., Tonevitsky A. Association of HLA class I genotypes with severity of Coronavirus disease-19. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 641900. doi: 10.3389/fimmu.2021.641900
20. Tay G.K., Alnaqbi H., Chehadeh S., Peramo B., Mustafa F., Rizvi T.A., Mahbou B.H., Uddin M., Alkaabi N., Alefishat E., Jelinek H.F., Alsafar H. HLA class I associations with the severity of COVID-19 disease in the United Arab Emirates. *PLoS One*, 2023, vol. 18, no. 9: e0285712. doi: 10.1371/journal.pone.0285712
21. Wang F., Huang S., Gao R., Zhou Y., Lai C., Zhichao Li, Xian W., Qian X., Li Z., Huang Y., Tang Q., Liu P., Chen R., Rong Liu, Xuan Li, Tong X., Zhou X., Bai Y., Duan G., Zhang T., Xu X., Wang J., Yang H., Liu S., He Q., Jin X., Liu L. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. *Cell Discov.*, 2020, vol. 6, no. 1: 83. doi: 10.1038/s41421-020-00231-4
22. Wherry E.J., Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. *J. Virol.*, 2004, vol. 78, pp. 5535–5545. doi: 10.1128/JVI.78.11.5535-5545.2004

Авторы:

Кузьмич Е.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Павлова И.Е., д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Глазанова Т.В., д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Шилова Е.Р., к.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Бубнова Л.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель Центра иммунологического типирования тканей клиники ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Kuzmich E.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;
Pavlova I.E., DSc (Medicine), Head Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;
Glazanova T.V., DSc (Medicine), Head Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;
Shilova E.R., PhD (Medicine), Leading Researcher, Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;
Bubnova L.N., DSc (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Clinic's Centre for Immunological Tissue Typing Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 16.04.2024
 Принята к печати 13.08.2024

Received 16.04.2024
 Accepted 13.08.2024