

Роль биобанков в изучении частот аллелей в Российской популяции аллелей, ассоциированных с тяжестью течения и исходом COVID-19

Апалько С. В., Шиманский В. С., Попов О. С., Сушенцева Н. Н., Мосенко С. В., Асиновская А. Ю., Щербак С. Г.

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Городская больница № 40 Курортного района". Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Анализ частоты встречаемости четырех полиморфизмов генов *MUC5B* rs35705950, *TERT* rs2736100, *TLR3* rs3775290 и *TLR7* rs179008 в популяции, а также их возможную ассоциацию с тяжестью течения и исходом заболевания COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019г).

Материал и методы. В исследовании использовались образцы крови 4783 пациентов с диагнозом COVID-19 из биобанка СПб ГБУЗ "Городская больница № 40". Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, статистический анализ включал точный критерий Фишера и множественную регрессию.

Результаты. Частоты полиморфизмов сопоставимы с базой gnomAD (Genome Aggregation Database). Среди всех полиморфизмов только генотип AA гена *TLR7* показал статистически значимую ассоциацию с тяжелым течением COVID-19. Дополнительно выявлены два потенциально значимых взаимодействия генотипов: *TERT* AA + *TLR7* T у мужчин и *TERT* CC + *TLR3* CT у женщин.

Заключение. Результаты подчеркивают ценность локальных биобанков для изучения популяционных особенностей распределения

аллелей и выявления генетических факторов, влияющих на течение инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: биобанки, COVID-19, частота аллелей, *TERT*, *TLR3*, *TLR7*, *MUC5B*, популяционное исследование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/09-2025

Рецензия получена 01/10-2025

Принята к публикации 19/11-2025



Для цитирования: Апалько С. В., Шиманский В. С., Попов О. С., Сушенцева Н. Н., Мосенко С. В., Асиновская А. Ю., Щербак С. Г. Роль биобанков в изучении частот аллелей в Российской популяции аллелей, ассоциированных с тяжестью течения и исходом COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(11):4570. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4570. EDN: SJMHVP

Role of biobanks in studying frequencies of alleles associated with COVID-19 severity and outcome in the Russian population

Apalko S. V., Shimansky V. S., Popov O. S., Sushentseva N. N., Mosenko S. V., Asinovskaya A. Yu., Shcherbak S. G. City Hospital № 40 of Kurortny District. Sestroretsk, St. Petersburg, Russia

Aim. To analyze the frequency and potential association with the severity and outcome of coronavirus disease (COVID-19) of *MUC5B* rs35705950, *TERT* rs2736100, *TLR3* rs3775290, and *TLR7* rs179008 polymorphisms.

Material and methods. The study included blood samples from 4783 patients diagnosed with COVID-19 from the biobank of City Hospital № 40 (St. Petersburg). All patients signed informed consent to participate in the study. Genotyping was performed using real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis included Fisher's exact test and multiple regression.

Results. Polymorphism frequencies are comparable with the Genome Aggregation Database (gnomAD). Among all polymorphisms, only the AA

genotype of the *TLR7* gene showed a significant association with severe COVID-19. Two following potentially significant genotype interactions were also identified: *TERT* AA + *TLR7* T in men and *TERT* CC + *TLR3* CT in women.

Conclusion. The results highlight the value of local biobanks for studying population-based patterns of allele distribution and identifying genetic factors influencing the course of infectious diseases.

Keywords: biobanks, COVID-19, allele frequency, *TERT*, *TLR3*, *TLR7*, *MUC5B*, population-based study.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlana.apalko@gmail.com

[Апалько С. В.* — к.б.н., начальник сектора биобанкирования и трансляционной медицины, зав. ЛМД и АМ, ORCID: 0000-0002-3853-4185, Шиманский В. С. — биолог, ORCID: 0000-0001-5662-8663, Попов О. С. — специалист, ORCID: 0000-0003-1778-0165, Сушенцева Н. Н. — биолог, начальник лаборатории, ORCID: 0000-0002-5100-5229, Мосенко С. В. — зав. отделением, врач-невролог высшей категории, ORCID: 0000-0002-1357-4324, Асиновская А. Ю. — зам. главного врача по науке, ORCID: 0000-0001-5642-621X, Щербак С. Г. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач, ORCID: 0000-0001-5036-1259].

Адреса организаций авторов: Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Городская больница № 40 Курортного района", ул. Борисова, д. 9, лит. Б, г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, 197706, Россия.

Addresses of the authors' institutions: City Hospital No. 40 of Kurortny District of Saint Petersburg, Borisova St., 9, lit. B, Sestroretsk, Saint Petersburg, 197706, Russia.

Apalko S. V.* ORCID: 0000-0002-3853-4185, Shimansky V. S. ORCID: 0000-0001-5662-8663, Popov O. S. ORCID: 0000-0003-1778-0165, Sushentseva N. N. ORCID: 0000-0002-5100-5229, Mosenko S. V. ORCID: 0000-0002-1357-4324, Asinovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0001-5642-621X, Shcherbak S. G. ORCID: 0000-0001-5036-1259.

For citation: Apalko S. V., Shimansky V. S., Popov O. S., Sushentseva N. N., Mosenko S. V., Asinovskaya A. Yu., Shcherbak S. G. Role of biobanks in studying frequencies of alleles associated with COVID-19 severity and outcome in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(11):4570. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4570. EDN: SJMHVP

*Corresponding author: svetlana.apalko@gmail.com

Received: 01/09-2025

Revision Received: 01/10-2025

Accepted: 19/11-2025

ПЦР — полимеразная цепная реакция, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, РНК — рибонуклеиновая кислота, gnomAD — Genome Aggregation Database, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), FDR — false discovery rate.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Генетические вариации в генах врождённого иммунитета, включая TLR-рецепторы, а также в генах, регулирующих интерфероновый ответ и воспаление, могут определять тяжесть COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019). Полиморфизмы могут влиять на чувствительность рецепторов к вирусной рибонуклеиновой кислоте, активацию NF-κB и синтез цитокинов. Популяционные различия в частотах аллелей ограничивают возможность трансляции зарубежных данных на российскую выборку.

Что добавляют результаты исследования?

- Генотип AA *TLR7* ассоциирован с более тяжёлым течением COVID-19, что согласуется с его ролью в распознавании вирусной рибонуклеиновой кислоты. Обнаружены генотип-генотип взаимодействия, вероятно связанные с модуляцией NF-κB-зависимых путей при сочетаниях вариантов генов *TERT* с *TLR7* и *TLR3*. Данные подчёркивают важность локальных биобанков для уточнения молекулярно-генетических детерминант тяжёлого течения инфекции.

Key messages

What is already known about the subject?

- Genetic variations in innate immune genes, including TLR receptors, as well as in genes regulating the interferon response and inflammation, may specify the COVID-19 severity. Polymorphisms can influence receptor sensitivity to viral ribonucleic acid, NF-κB activation, and cytokine synthesis. Population differences in allele frequencies limit the applicability of international data to a Russian sample.

What might this study add?

- The AA *TLR7* genotype is associated with a more severe COVID-19 course, consistent with its role in viral ribonucleic acid recognition. Genotype-genotype interactions were detected, likely related to the modulation of NF-κB-dependent pathways when *TERT* gene variants are combined with *TLR7* and *TLR3*. These data highlight the importance of local biobanks for identifying the molecular genetic determinants of severe infection.

Введение

За последние десятилетия роль генетического анализа для широкого спектра медико-генетических исследований сильно выросла. Широкое распространение и удешевление методов секвенирования нового поколения, а также более точечного изучения генетических полиморфизмов путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет нарабатывать большие объемы материала, достаточного для проведения исследований в масштабах целых популяций. Материал аккумулируется в специальных подразделениях — биобанках [1].

Термин "биобанк" определяется как структурированная коллекция биологических образцов и связанных с ними данных, хранящихся для целей

настоящих и будущих исследований [2, 3]. Помимо непосредственно хранения данных, биобанки также играют важную роль в унификации методов. Это особенно актуально в условиях совместных мета-исследований, собирающих данные из лабораторий разных регионов или даже стран. Такие задачи как популяционные исследования, создание общенациональных референсных панелей и внедрение разработок в клиническую практику возможны только при условии соблюдения единых методологических подходов [4].

Биобанки играют ключевую роль в изучении частот аллелей. Они обеспечивают доступ к документированным образцам дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что позволяет исследователям

Таблица 1

Половозрастная структура пациентов по тяжести заболевания

Группа	Всего	n		Всего	Возраст, лет, M±SD	
		Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины
Легкая	195	109	86	48,8±15,8	48,5±15,9	49,3±15,7
Средняя	2116	1004	1112	62,9±15,5	59,5±15,6	66±14,8
Тяжелая	2472	1291	1181	68,2±14,7	65,4±14,5	71,3±14,3

Таблица 2

Половозрастная структура пациентов по исходам заболевания

Группа	Всего	n		Всего	Возраст, лет, M±SD	
		Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины
Умер	880	457	423	74,3±12,8	71,7±12,7	77,1±12,4
Выжил	3903	1947	1956	63±15,5	59,9±15,3	66,1±15,1

анализировать однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), собирать статистические данные и находить связь с восприимчивостью к различным заболеваниям, тяжестью их течения и исходами. Например, в геноме человека выявлено 49 полиморфизмов, ассоциированных с более тяжёлым течением COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) [5].

Подавляющее большинство баз данных, специализирующихся на сборе информации по полиморфизмам, таких как Genbank, 1000 genomes, Clinvar и т.д., содержат, в основном, данные о европейских и североамериканских популяциях. Следствием этого являются значительные пробелы в знаниях о генетическом разнообразии других регионов, включая Россию. Недостаток данных может ограничивать точность генетической диагностики и эффективность персонализированной медицины для мало представленных или отсутствующих групп, что особенно проявилось в период пандемии, когда "генетические особенности популяций оказались значимым фактором различий в уязвимости к COVID-19" [6]. Для восполнения этих пробелов требуется участие локальных биобанков и инициатив по секвенированию геномов.

В 2017г на базе СПб ГБУЗ "Городская больница № 40" был организован нозологический биобанк, работа которого осуществляется в соответствии с требованиями международных принципов и норм и организована по модели работы признанных во всем мире международных и региональных организаций, таких как:

- Международное общество биологических репозиториях и репозиториях окружающей среды (International Society for Biological and Environmental Repositories, ISBER);

- Европейское, Средневосточное и Африканское общество биоконсервации и биобанкинга (European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation & Biobanking, ESBB);

- Национальный институт исследования рака (National Cancer Institute, США).

Биобанкирование — это наукоемкий процесс, для которого необходим не только грамотно организованный и технологически оснащенный репозиторий, но и отлаженный процесс получения, систематизации и хранения клинических и лабораторных данных. Биобанк СПб ГБУЗ "Городская больница № 40" является уникальным репозиторием благодаря представленной коллекции биоматериала и полному комплексу клинической и лабораторной информации, сопровождающей её.

Несмотря на достижения последних лет, COVID-19 остается значительной проблемой для мирового здравоохранения. Пандемия определила необходимость адаптации существующих правил отечественного биобанкирования [7]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что, помимо пола, возраста и сопутствующих заболеваний, на тяжесть и исход заболевания влияет ряд генетических факторов, обуславливающих работу врожденного и приобретенного иммунитета [8-10].

Целью настоящей работы является анализ частоты встречаемости 4-х однонуклеотидных полиморфизмов *MUC5B* rs35705950, *TERT* rs2736100, *TLR3* rs3775290 и *TLR7* rs179008 в популяции, а также их возможной ассоциации с тяжестью течения и исходом COVID-19. Эти варианты были выбраны на основании проведенного нами литературного анализа по ассоциации генетических замен с легочным фиброзом и тяжелым течением COVID-19 [11-14].

Материал и методы

В настоящем исследовании использовались образцы крови 4783 пациентов с диагнозом COVID-19 из коллекции биобанка СПб ГБУЗ "Городская больница № 40". Половозрастная структура и разделение пациентов на группы представлены в таблицах 1, 2. Все пациенты подписали информированное добровольное

согласие на участие в исследовании. Форма информированного согласия и иные документы в рамках научно-исследовательского проекта "Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека" были одобрены на заседании № 119 Экспертного совета по этике СПб ГБУЗ "Городская больница № 40" 09 февраля 2017г.

В группу "случай" были набраны пациенты с диагностированным на момент забора материала COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. В группу "COVID-19-контроль" вошли пациенты с COVID-19 средней и легкой тяжести. Группа "популяционный контроль" состоит из условно здоровых доноров биобанка без диагностированного на момент забора материала COVID-19. Дополнительно все пациенты были разделены по исходу заболевания на две категории — с летальным исходом и выжившие.

Анализ полиморфизмов проведен с помощью набора реагентов для мультиплексного определения аллельных полиморфизмов *MUC5B* rs35705950, *TERT* rs2736100, *TLR3* rs3775290 и *TLR7* rs179008 методом ПЦР в режиме реального времени производства ООО "СибДНК". Для анализа использовался прибор CFX96 Touch.

Для оценки статистической значимости различий в частоте встречаемости полиморфизмов между группами использовался точный критерий Фишера и модель множественной логистической регрессии, подобранной с помощью критерия Акаике. При анализе всех возможных комбинаций предикторов применялась поправка на множественное тестирование false discovery rate (FDR) по Бенджамини-Хохбергу. Обработка данных проводилась в программном пакете R.

Результаты

С помощью ПЦР было проведено генотипирование образцов 4793 пациентов по полиморфизмам *MUC5B* rs35705950, *TERT* rs2736100, *TLR3* rs3775290 и *TLR7* rs179008. Результаты представлены в таблицах 3–6.

Рассчитаны аллельные частоты для *MUC5B* rs35705950, *TERT* rs2736100, *TLR3* rs3775290 и *TLR7* rs179008 по всей выборке и по подгруппам тяжести/исхода. Данные по частоте встречаемости близки к информации из базы данных gnomAD (Genome Aggregation Database) версии 4.1. Результаты сравнения в таблице 7.

Первым шагом статистического анализа было сравнение выборок с помощью точного критерия Фишера для количественных данных. Для каждого попарного сравнения выборок было рассчитано р-значение. Результаты приведены в таблице 8. Из всех исследуемых полиморфизмом только генотип AA гена *TLR7* показал статистически значимое влияние на тяжесть заболевания (р-значение=0,009).

Следующим шагом было построение модели логистической регрессии для исходов заболевания (1 — летальный исход, 2 — нелетальный) со следующим набором предикторов: пол, возраст и тяжесть заболевания. Модель без взаимодействия показала статистически значимый вклад всех трех предикто-

Таблица 3

Распределение генотипов гена *TERT*

Генотип	Случай	COVID-19 контроль	Популяционный контроль
AA	1240 (90,05)	63 (4,58)	74 (5,37)
CA	2116 (91,25)	87 (3,75)	116 (5)
CC	986 (90,71)	42 (3,86)	59 (5,43)

Таблица 4

Распределение генотипов гена *TLR7*

Генотип	Случай	COVID-19 контроль	Популяционный контроль
AA	1252 (91,25)	54 (3,94)	66 (4,81)
AT	745 (93,01)	26 (3,25)	30 (3,75)
T	489 (88,27)	27 (4,87)	38 (6,86)
TT	146 (92,99)	6 (3,82)	5 (3,18)
A	1710 (90,05)	79 (4,16)	110 (5,79)

Таблица 5

Распределение генотипов гена *TLR3*

Генотип	Случай	COVID-19 контроль	Популяционный контроль
CC	2023 (91,54)	75 (3,39)	112 (5,07)
CT	1870 (89,77)	98 (4,7)	115 (5,52)
TT	449 (91,63)	19 (3,88)	22 (4,49)

Таблица 6

Распределение генотипов гена *MUC5B*

Генотип	Случай	COVID-19 контроль	Популяционный контроль
GG	3521 (90,63)	164 (4,22)	200 (5,15)
GT	779 (91,54)	26 (3,06)	46 (5,41)
TT	42 (89,36)	2 (4,26)	3 (6,38)

Таблица 7

Частота встречаемости аллелей исследуемых генов

Аллель	Случай, %	COVID-19 контроль, %	Популяционный контроль, %	gnomAD v4.1, %
<i>TERT</i> A	54	55	53	58,72
<i>TLR7</i> T	9	8	10	19
<i>TLR3</i> T	31	35	32	30,2
<i>MUC5B</i> T	9	8	10	10,82

Примечание: gnomAD — Genome Aggregation Database.

Таблица 8

Результаты сравнения выборок по тяжести заболевания с использованием критерия Фишера

Ген	p
<i>TERT</i>	0,425
<i>TLR3</i>	0,942
<i>TLR7</i>	0,009
<i>MUC5B</i>	0,929

ров. У мужчин вероятность летального исхода была выше по сравнению с женщинами. С увеличением возраста также наблюдался рост шансов неблагоприятного исхода. Наиболее выраженное влияние имела тяжесть заболевания: пациенты с тяжёлым течением имели существенно более высокое отношение шансов летального исхода по сравнению с пациентами лёгкой и средней тяжести. Доверительные интервалы для всех трёх коэффициентов не включали единицу, что подтверждает статистическую значимость их вклада в модель.

Далее в модель в качестве дополнительных предикторов были добавлены изучаемые полиморфизмы. В связи с тем, что ген *TLR7* расположен на хромосоме X, статистические модели были построены отдельно для каждого пола. Согласно расчету, по отдельности ни один из полиморфизмов не имел статистически значимого влияния на исход заболевания.

Также было исследовано возможное совместное влияние генотипов на исход заболевания. В данном случае анализ также проводился отдельно для мужчин и женщин. Среди всех изученных комбинаций статистически значимыми в отношении исходов заболевания оказались сочетания вариантов *TERT* AA + *TLR7* T у мужчин ($p=0,02$) и *TERT* CC + *TLR3* CT у женщин ($p=0,045$). Однако после применения FDR-поправки по Бенджамини-Хохбергу эти ассоциации утратили статистическую значимость (скорректированные $p=0,30$ и $0,36$, соответственно).

Обсуждение

В настоящем исследовании были проанализированы 4 ОНП, расположенных в генах *TERT*, *TLR3*, *TLR7* и *MUC5B*. Ген *TLR3* кодирует Toll-подобный рецептор 3, который играет ключевую роль во врождённом иммунитете, распознавая вирусные двуцепочечные рибонуклеиновые кислоты (РНК), образуемые в процессе репликации вирусов, и инициируя TRIF-зависимый сигнальный каскад с последующей активацией транскрипционных факторов и синтезом интерферонов I и III типов. *TLR7* кодирует Toll-подобный рецептор 7, способный идентифицировать вирусную одноцепочечную РНК и активировать MyD88-зависимый путь, ведущий к экспрессии интерферонов и провоспалительных цитокинов, что обеспечивает эффективную противовирусную защиту организма [11, 15]. Согласно исследованию Абрамовой Н. Д. и др., у пациентов с тяжелой формой COVID-19 экспрессия генов *TLR3* и *TLR7* статистически значимо снижена [16].

Белок *MUC5B*, кодируемый одноимённым геном, является высокомолекулярным муцином и одним из основных компонентов мукоцилиарного клиренса дыхательных путей, формирующих барьер,

препятствующий проникновению патогенов. Несмотря на то, что полиморфизм *MUC5B* rs35705950 ассоциирован с повышенным риском развития идиопатического легочного фиброза, исследования других авторов показывают, что носители этого варианта имеют более низкий риск тяжелого течения COVID-19, требующего госпитализации [12, 17].

Ген *TERT* кодирует каталитическую субъединицу теломеразы, обеспечивающую поддержание длины теломер. Помимо этой функции, *TERT* участвует в регуляции транскрипции и иммунного гомеостаза, а его полиморфизмы рассматриваются как возможные генетические детерминанты предрасположенности к фиброзу лёгких, включая случаи, ассоциированные с тяжёлым COVID-19 [14].

Из всех полиморфизмов по отдельности только для генотипа AA гена *TLR7* обнаружена статистически значимая ассоциация с тяжёлым течением COVID-19, что согласуется с предыдущими работами о влиянии полиморфизмов *TLR7* на исходы заболевания [11, 15].

Модели логистической регрессии с учётом пола, возраста и тяжести заболевания не выявили значимого вклада отдельных ОНП в исход COVID-19. При анализе взаимодействий были отмечены два сочетания генотипов, для которых была показана тенденция к ассоциации до коррекции на множественные сравнения: *TERT* AA + *TLR7* T у мужчин и *TERT* CC + *TLR3* CT у женщин. Хотя после FDR-поправки статистическая значимость не сохранилась, эти комбинации могут представлять биологический интерес. Действительно, несмотря на отсутствие прямого взаимодействия между этими генами, имеются общие для *TERT*, *TLR3* и *TLR7* сигнальные каскады. Так, TLR3 активирует TRIF-зависимый путь с вовлечением IRF3 (interferon regulatory factor 3) и транскрипционного фактора NF-κB [18]. TERT, в свою очередь, может взаимодействовать с субъединицей p65 (RelA) NF-κB и усиливать транскрипцию его мишеней, включая интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли [19, 20]. Через эту связь активация TLR3 или TLR7 может привести к усиленной экспрессии провоспалительных генов в клетках с высоким уровнем экспрессии *TERT* за счет синергии на уровне NF-κB-зависимой регуляции.

Помимо этого, роль *TERT* в активации противовирусных путей также подтверждается его участием в индукции экспрессии эндогенных ретровирусов, формирующих двуцепочечную РНК и активирующих RIG-i/MDA5-зависимый интерфероновый ответ [21]. Практическое проявление функциональной связи *TERT* с *TLR7* видно в иммунотерапии: агонисты *TLR7*, такие как имиквимод, применяются как адьюванты в h*TERT*-вакцинах, усиливая активацию дендритных клеток и специфический Т-клеточный ответ [22-24].

Заключение

Проведенный анализ распределения полиморфизмов *MUC5B* rs35705950, *TERT* rs2736100, *TLR3* rs3775290 и *TLR7* rs179008 в выборке пациентов с COVID-19 показал, что частоты изученных полиморфизмов в целом сопоставимы с данными глобальной базы gnomAD (Genome Aggregation Database). Среди всех полиморфизмов только генотип AA *TLR7* продемонстрировал статистически значимую ассоциацию с тяжелым течением COVID-19.

Модели множественной регрессии не выявили значимого вклада отдельных ОНП в исход заболевания, но анализ совместного влияния показал два потенциально интересных с биологической точки зрения генотип-генотип взаимодействия — *TERT*

AA + *TLR7* T у мужчин и *TERT* CC + *TLR3* CT у женщин.

Полученные результаты подчеркивают ценность локальных биобанков для изучения популяционных особенностей распределения аллелей и выявления генетических факторов, влияющих на течение инфекционных заболеваний. Дальнейшие исследования на независимых выборках, а также функциональная валидация выявленных взаимодействий необходимы для подтверждения их клинической значимости и потенциального применения в персонализированной медицине.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet.* 2016;17(6):333-51. doi:10.1038/nrg.2016.49.
2. Parodi B. Biobanks: A Definition. In: Mascalzoni D (ed). *Ethics, Law and Governance of Biobanking.* The International Library of Ethics, Law and Technology, vol 14. Springer, Dordrecht. 2015: 15-9. doi:10.1007/978-94-017-9573-9_2.
3. Meshkov AN, Pokrovskaya MS, Glotov AS, et al. From idea to implementation: the development of biobanking in Russia. *The Cardiovascular Therapy and Prevention journal's top contributing institutions: National Association of Biobanks and Biobanking Specialists (NASBIO).* *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(11):3864. (In Russ.) Мешков А. Н., Покровская М. С., Глотов А. С. и др. От идеи к внедрению: развитие биобанкирования в России. Сотрудничество ведущих научных центров с журналом "Кардиоваскулярная терапия и профилактика": Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(11):3864. doi:10.15829/1728-8800-2023-3864.
4. Daw Elbait G, Henschel A, Tay GK, Al Safar HS. A Population-Specific Major Allele Reference Genome From The United Arab Emirates Population. *Front Genet.* 2021;12:660428. doi:10.3389/fgene.2021.660428.
5. Nikolaeva LI, Stuchinskaya MD, Dedova AV, et al. Association of polymorphic variants of hemostasis genes with the course of COVID-19. *Probl Virol.* 2023;68(5):445-53. (In Russ.) Николаева Л. И., Стучинская М. Д., Дедова А. В. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов системы гемостаза с течением COVID-19. *Проблемы вирусологии.* 2023;68(5):445-53. doi:10.36233/0507-4088-197.
6. Shevchenko AV, Prokofyev VF, Konenkov VI, et al. Association of TLR2, TLR4 and TLR6 gene polymorphisms with SARS-CoV-2 infection in the West Siberian region of Russia. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2023;13(4):761-78. (In Russ.) Шевченко А. В., Прокофьев В. Ф., Коненков В. И. и др. Ассоциация полиморфизма генов TLR2, TLR4 и TLR6 с инфекцией SARS-CoV-2 в Западно-Сибирском регионе России. *Инфекция и иммунитет.* 2023;13(4):761-78. doi:10.15789/2220-7619-ABT-17871.
7. Samokhina IV, Sagakyants AB. Work within the COVID-19 pandemic — the experience of the biobank of the National Medical Research Center of Oncology. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2741. (In Russ.) Самохина И. В., Сагакянц А. Б. Работа в условиях пандемии COVID-19 — опыт биобанка ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2741. doi:10.15829/1728-8800-2020-2741.
8. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. doi:10.1126/science.abd4570.
9. Silverman JD, Hupert N, Washburne AD. Using influenza surveillance networks to estimate state-specific prevalence of SARS-CoV-2 in the United States. *Sci Transl Med.* 2020;12(554):eabc1126. doi:10.1126/scitranslmed.abc1126.
10. Glotov OS, Chernov AN, Shcherbak SG, Baranov VS. Genetic risk factors for the development of COVID-19 infection. *Genetika.* 2021;57(8):871-86. (In Russ.) Глотов О. С., Чернов А. Н., Щербак С. Г., Баранов В. С. Генетические факторы риска развития коронавирусной инфекции COVID-19. *Генетика.* 2021;57(8):871-86. doi:10.1134/S1022795421080056.
11. Alseoudy MM, Elgamel M, Abdelghany DA, et al. Prognostic impact of toll-like receptors gene polymorphism on outcome of COVID-19 pneumonia. *Front Genet.* 2022;13:660428. doi:10.1016/j.clim.2022.108929.
12. Verma A, Minnier J, Wan ES, et al. A *MUC5B* Gene Polymorphism, rs35705950-T, Confers Protective Effects Against COVID-19 Hospitalization but Not Severe Disease or Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(10):1220-9. doi:10.1164/rccm.202109-2166OC.
13. Fadista J, Kraven LM, Karjalainen J, et al. Shared genetic etiology between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19 severity. *EBioMedicine.* 2021;65:103277. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103277.
14. Yetkin NA, Kiraz A, Baran Ketencöglü B, et al. Are *MUC5B* and *TERT* mutations genetic risk factors for pulmonary fibrosis in individuals with severe COVID-19? *Tuberk Toraks.* 2023;71(1):34-40. doi:10.5578/tt.20239905.
15. Al-Tamimi ZHD, Alta'ee AH, Jasim AH. Effect of Toll-Like Receptor 7 Gene Polymorphism and ABO Blood Groups on the Severity of COVID-19 Patients. *Acta Inform Med.* 2022;30(3):191-5. doi:10.5455/aim.2022.30.191-195.
16. Abramova ND, Soshchenko TD, Meremyanina EA, et al. Expression of innate immunity receptors TLR3 and TLR7 in the mucous membranes of the upper respiratory tract in patients with severe COVID-19. *Therapy.* 2023;9(2):7-13. (In Russ.) Абрамова Н. Д., Сощенко Т. Д., Меремьянина Е. А. и др. Экспрессия ре-

- цепторов врожденного иммунитета TLR3 и TLR7 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой формой COVID-19. *Терапия*. 2023;9(2):7-13. doi:10.18565/therapy.2023.2.7.
17. García-Carmona S, Falfán-Valencia R, Verónica-Aguilar A, et al. COVID-19 Survivor Patients Carrying the Rs35705950 Risk Allele in MUC5B Have Higher Plasma Levels of Mucin 5B. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(8):3283-90. doi:10.3390/cimb44080226.
 18. Jiang Z, Mak TW, Sen G, Li X. Toll-like receptor 3-mediated activation of NF- κ B and IRF3 diverges at Toll-IL-1 receptor domain-containing adapter inducing IFN- β . *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(10):3533-8. doi:10.1073/pnas.0308496101.
 19. Ghosh A, Saginc G, Leow SC, et al. Telomerase directly regulates NF- κ B-dependent transcription. *Nat Cell Biol*. 2012;14(12):1270-81. doi:10.1038/ncb2621.
 20. Ding D, Xi P, Zhou J, et al. Human telomerase reverse transcriptase regulates MMP expression independently of telomerase activity via NF- κ B-dependent transcription. *FASEB J*. 2013;27(11):4375-83. doi:10.1096/fj.13-230904.
 21. Mao J, Zhang Q, Wang Y, et al. TERT activates endogenous retroviruses to promote an immunosuppressive tumour microenvironment. *EMBO Rep*. 2022;23:e52984. doi:10.15252/embr.202152984.
 22. Negrini S, De Palma R, Filaci G, et al. Anti-cancer immunotherapies targeting telomerase. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2260. doi:10.3390/cancers12082260.
 23. Zareian N, Eremin O, Pandha H, et al. A phase 1 trial of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) vaccination combined with therapeutic strategies to control immune-suppressor mechanisms. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2024;249:10021. doi:10.3389/ebm.2024.10021.
 24. Bernhardt SL, Buanes T, Stenmark MH, et al. Telomerase peptide vaccination of patients with non-resectable pancreatic cancer: a dose escalating phase I/II study. *Br J Cancer*. 2006;95(11):1474-82. doi:10.1038/sj.bjc.6603437.